

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491758 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.18

(22) Дата подачи заявки
2023.01.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 47/59 (2017.01)
A61K 47/60 (2017.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА

(31) 63/297,090; 63/382,854

(32) 2022.01.06; 2022.11.08

(33) US

(86) PCT/US2023/010331

(87) WO 2023/133284 2023.07.13

(88) 2023.08.24

(71) Заявитель:
ДИЗАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Ансари Асим, Бхат Абхиджит,
Джеффрис Шон, Шах Прадик, Чжан
Чэнчжи (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям и способам модуляции экспрессии fхп и лечения заболеваний и состояний, в которых fхп играет активную роль. Соединение может представлять собой молекулу-модулятор транскрипции, имеющую первый конец, второй конец и олигомерную основную цепь, где: а) первый конец содержит ДНК-связывающий фрагмент, способный нековалентно связываться с последовательностью тринуклеотидного повтора GAA; b) второй конец содержит белок-связывающий фрагмент, связывающийся с регуляторной молекулой, которая модулирует экспрессию гена, содержащего последовательность нуклеотидного повтора GAA; и с) олигомерная основная цепь, содержащая линкер между первым концом и вторым концом.

A1

202491758

202491758

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581873EA/032

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АТАКСИИ ФРИДРЕЙХА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

В данной заявке заявлены преимущества заявки США № 63/297 090, поданной 6 января 2022 г., и заявки США № 63/382 854, поданной 8 ноября 2022 г., которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты новые химерные гетероциклические полиамидные соединения и композиции и их применение в качестве фармацевтических препаратов для лечения заболеваний. Также предложены способы модуляции экспрессии *fxn* у человека или животного для лечения таких заболеваний, как атаксия Фридрейха.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к лечению наследственных генетических заболеваний, характеризующихся избыточной или недостаточной продукцией мРНК.

Атаксия Фридрейха («FA» или «FRDA») - аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, вызываемое мутациями в гене фратаксина («*fxn*»), который кодирует белок фратаксина («FXN»), железосвязывающий митохондриальный белок, участвующий в электронном транспорте и обмене веществ. У большинства пациентов с FA тринуклеотидный повтор GAA (от около 66 до более 1000 тринуклеотидов) включен в первый интрон *fxn*, и данная гиперэкспансия ответственна за наблюдаемую патологию. Гиперэкспансия повторов GAA приводит к снижению экспрессии FXN.

Атаксия Фридрейха характеризуется прогрессирующей деградацией нервной системы, особенно сенсорных нейронов. Кроме того, кардиомиоциты и бета-клетки поджелудочной железы чувствительны к истощению фратаксина. Симптомы обычно проявляются к 18 годам; однако более поздние диагнозы FA нередки. У пациентов с FA развивается нейродегенерация крупных сенсорных нейронов и спинно-мозжечковых путей, а также кардиомиопатия и сахарный диабет. Клинические симптомы FA включают атаксию, атаксию походки, мышечную слабость, потерю силы верхней части тела, потерю равновесия, отсутствие рефлексов в нижних конечностях и сухожилиях, потерю чувствительности, особенно к вибрации, нарушение чувства положения, нарушение восприятия температуры, осязание и боль, нарушения слуха и зрения, в том числе искажение цветового зрения и произвольные движения глаз, неправильную конфигурацию стопы, в том числе *pes cavus* и инверсию, нарушение слуха, дизартрию, дисфагию, нарушение дыхания, сколиоз, сахарный диабет, непереносимость глюкозы и углеводов, сердечную недостаточность, дисфункции, включая гипертрофическую кардиомиопатию, аритмию, фиброз миокарда и сердечную недостаточность. В настоящее время не существует лечения FA, а лечение ограничивается хирургическим вмешательством на позвоночнике и сердце, а также терапией, помогающей сохранять равновесие, координацию, движение и речь.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном описании используются регуляторные молекулы, присутствующие в ядрах клеток, которые контролируют экспрессию генов. Эукариотические клетки обеспечивают несколько механизмов контроля репликации, транскрипции и/или трансляции генов. Регуляторные молекулы, которые производятся различными биохимическими механизмами внутри клетки, могут модулировать различные процессы, участвующие в преобразовании генетической информации в клеточные компоненты. Известно, что несколько регуляторных молекул модулируют выработку мРНК и, если они направлены на *fxn*, могут модулировать выработку мРНК *fxn*, вызывающей атаксию Фридрейха, и, таким образом, обратить вспять прогресс заболевания.

В данном описании представлены соединения и способы рекрутинга регуляторной молекулы в непосредственной близости от *fxn*. Соединения, раскрытые в данном документе, содержат: (а) рекрутирующий фрагмент, который будет связываться с регуляторной молекулой, связанной с (б) ДНК-связывающим фрагментом, который будет избирательно связываться с *fxn*. Соединения будут противодействовать экспрессии дефектного *fxn* следующим образом:

- (1) ДНК-связывающий фрагмент будет избирательно связывать характерную последовательность тринуклеотидного повтора GAA в *fxn*;
- (2) Рекрутирующий фрагмент, связанный с ДНК-связывающим фрагментом, таким образом, будет удерживаться вблизи *fxn*;
- (3) Рекрутирующий фрагмент, находящийся теперь рядом с *fxn*, будет рекрутировать регуляторную молекулу вблизи гена; и
- (4) Регуляторная молекула будет модулировать экспрессию и, следовательно, противодействовать выработке дефектного *fxn* путем прямого взаимодействия с геном.

Изложенный выше механизм обеспечит эффективное лечение атаксии Фридрейха, вызванной экспрессией дефектного гена *fxn*. Таким образом, коррекция экспрессии дефектного гена *fxn* представляет собой многообещающий метод лечения атаксии Фридрейха.

Данное изобретение обеспечивает рекрутирующие фрагменты, которые будут связываться с регуляторными молекулами. Малые молекулы-ингибиторы регуляторных молекул служат шаблонами для создания рекрутирующих фрагментов, поскольку данные ингибиторы обычно действуют посредством нековалентного связывания с регуляторными молекулами.

Данное изобретение также относится к ДНК-связывающим фрагментам, которые избирательно связываются с одной или более копиями тринуклеотидного повтора GAA, характерного для дефектного гена *fxn*. Избирательное связывание ДНК-связывающего фрагмента с *fxn*, ставшее возможным благодаря высокому количеству GAA, связанному с дефектным геном *fxn*, будет направлять рекрутирующий фрагмент в близость к гену и рекрутировать регуляторную молекулу в положение для усиления транскрипции гена.

ДНК-связывающий фрагмент будет содержать полиамидный сегмент, который будет избирательно связываться с целевой последовательностью GAA. Дерваном (патенты США № 9 630 950 и 8 524 899) и другими были разработаны полиамиды, которые могут избирательно связываться с выбранными последовательностями ДНК. Данные полиамиды располагаются в малой бороздке двойной спирали ДНК и образуют водородные связи с парами оснований Уотсона-Крика. Полиамиды, которые избирательно связываются с определенными последовательностями ДНК, могут быть созданы путем соединения моноамидных строительных блоков в соответствии с установленными химическими правилами. Для каждой пары оснований ДНК предусмотрен один строительный блок, причем каждый строительный блок нековалентно и избирательно связывается с одной из пар оснований ДНК: A/T, T/A, G/C и C/G. Следуя этому правилу, тринуклеотиды будут связываться с молекулами с тремя амидными единицами, то есть с триадами. В общем, данные полиамиды будут ориентироваться в любом направлении последовательности ДНК, так что последовательность тринуклеотидного повтора 5'-GAA-3' *fxn* может быть нацелена полиамидами, селективными либо в отношении GAA, либо в отношении AAG. Кроме того, полиамиды, которые связываются с комплементарной последовательностью, в данном случае TTC или CTT, также будут связываться с последовательностью тринуклеотидного повтора *fxn* и также могут применяться.

В принципе, на более длинные последовательности ДНК можно воздействовать с более высокой специфичностью и/или более высокой аффинностью путем объединения большего количества моноамидных строительных блоков в более длинные полиамидные цепи. В идеале аффинность связывания полиамида должна быть просто равна сумме взаимодействия каждой отдельной пары оснований моноамид/ДНК. Однако на практике из-за геометрического несоответствия между довольно жесткими структурами полиамида и ДНК более длинные последовательности полиамида не связываются с более длинными последовательностями ДНК так прочно, как можно было бы ожидать от простого аддитивного вклада. Геометрическое несоответствие между более длинными последовательностями полиамида и более длинными последовательностями ДНК вызывает неблагоприятную геометрическую деформацию, которая снижает аффинность связывания, которую в противном случае можно было бы ожидать.

Таким образом, данное изобретение обеспечивает фрагменты ДНК, которые содержат триады, соединенные гибкими спейсерами. Спейсеры уменьшают геометрическую деформацию, которая в противном случае снизила бы аффинность связывания более крупной полиамидной последовательности.

В данном документе раскрыты соединения, которые содержат полиамид, который может связываться с одной или более копиями тринуклеотидной повторяющейся последовательности GAA и может модулировать экспрессию дефектного гена *fxn*. Лечение субъекта данными соединениями может противодействовать экспрессии дефектного гена *fxn*, и это может снизить возникновение, тяжесть и/или частоту симптомов, связанных с атаксией Фридрейха. Определенные соединения, раскрытые в данном документе, могут

обеспечивать более высокую аффинность связывания и/или селективность, чем наблюдалось ранее для данного класса соединений.

В одном из аспектов данного изобретения раскрыты соединения, перечисленные в таблице 3, или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в данном документе раскрыт способ модуляции экспрессии *fxn*, включающий приведение *fxn* в контакт с раскрытым соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом аспекте в данном документе раскрыт способ лечения заболевания или состояния, вызванного экспрессией дефектного *fxn* у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой FA.

Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в данном документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема данного изобретения станут очевидными для специалистов в области техники из данного подробного описания.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки. В той степени, в которой публикации и патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в данном описании, описание предназначено для замены и/или приоритета над любым таким противоречивым материалом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе раскрыты соединения (т. е. молекулы-модуляторы транскрипции), которые содержат ДНК-связывающие фрагменты, которые могут избирательно связываться с одной или более копиями тринуклеотидного повтора GAA, который характерен для дефектного гена *fxn*. Соединения также содержат фрагменты, которые связываются с регуляторными белками. Избирательное связывание гена-мишени может приблизить регуляторный белок к гену-мишени и, таким образом, снизить транскрипцию гена-мишени. Соединения, раскрытые в данном документе, обеспечивают более высокую аффинность связывания и селективность, чем наблюдалось ранее для

данного класса соединений, и могут быть более эффективными при лечении заболеваний, связанных с дефектным геном *fxn*.

Соединения, описанные в данном документе, могут рекрутировать регуляторную молекулу для модуляции экспрессии дефектного гена *fxn* и эффективного лечения и/или облегчения симптомов, связанных с такими заболеваниями, как атаксия Фридрейха.

Соединения

Соединения, раскрытые в данном документе, обладают пригодной активностью для модуляции транскрипции гена-мишени, имеющего один или более повторов GAA (например, *fxn*), и могут применяться при лечении или профилактике заболевания или состояния, при котором ген-мишень (например, *fxn*) играет активную роль. Таким образом, в широком аспекте некоторые варианты осуществления также обеспечивают фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения соединений и композиций. В определенных вариантах осуществления обеспечены способы модуляции экспрессии *fxn*. В других вариантах осуществления предложены способы лечения *fxn*-опосредованного расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению. Также предложено применение определенных соединений, раскрытых в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, улучшение которого достигается за счет модуляции экспрессии *fxn*.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению, имеющему первый конец, второй конец и олигомерную основную цепь, где: а) первый конец содержит ДНК-связывающий фрагмент, способный нековалентно связываться с последовательностью нуклеотидного повтора GAA; б) второй конец содержит белок-связывающий фрагмент, связывающийся с регуляторной молекулой, которая модулирует экспрессию гена, содержащего последовательность нуклеотидного повтора GAA; и с) олигомерная основная цепь, содержащая линкер между первым концом и вторым концом. В некоторых вариантах осуществления второй конец представляет собой связывающий Brd4 фрагмент. В некоторых вариантах осуществления второй конец не является связывающим Brd4 фрагментом.

В определенных вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (I):

X-L-Y

Формула (I),

или его соли, где:

X содержит рекрутирующий фрагмент, способный связываться с регуляторным фрагментом внутри ядра;

Y содержит фрагмент распознавания ДНК, способный к нековалентному связыванию с одной или более копиями тринуклеотидной повторяющейся последовательности GAA; и

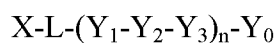
L представляет собой линкер.

В некоторых вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент способен к нековалентному или ковалентному связыванию с регуляторным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент способен к нековалентному связыванию с регуляторным фрагментом.

В определенных вариантах осуществления регуляторная молекула выбрана из белка, содержащего бромодомен.

В некоторых вариантах осуществления первый конец представляет собой Y, а второй конец представляет собой X, и олигомерная основная цепь представляет собой L.

В определенных вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (II):



Формула (II),

или его соли, где:

X содержит рекрутирующий фрагмент, способный связываться с регуляторной молекулой внутри ядра;

L представляет собой линкер;

Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой внутренние субъединицы, каждая из которых содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического или гетероарильного кольца или C_1 - C_6 алифатического сегмента с прямой цепью, каждый из которых химически связан с двумя своими соседями;

Y_0 представляет собой концевую субъединицу, которая содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического или гетероарильного кольца или алифатического сегмента с прямой цепью, который химически связан со своим единственным соседом;

каждая субъединица может нековалентно связываться с отдельным нуклеотидом в последовательности повтора GAA;

n равен целому числу между 1 и 200, включительно; и

$(Y_1-Y_2-Y_3)_n-Y_0$ объединяются с образованием фрагмента распознавания ДНК, который способен к нековалентному связыванию с одной или более копиями тринуклеотидной последовательности GAA.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (II) содержат субъединицу для каждого отдельного нуклеотида в последовательности повтора GAA.

В некоторых вариантах осуществления каждая внутренняя субъединица имеет аминогруппу (-NH-) и карбоксигруппу (-CO-).

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (II) содержат амидные (-NHCO-) связи между каждой парой внутренних субъединиц.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (II) содержат амидную (-NHCO-) связь между L и самой левой внутренней субъединицей.

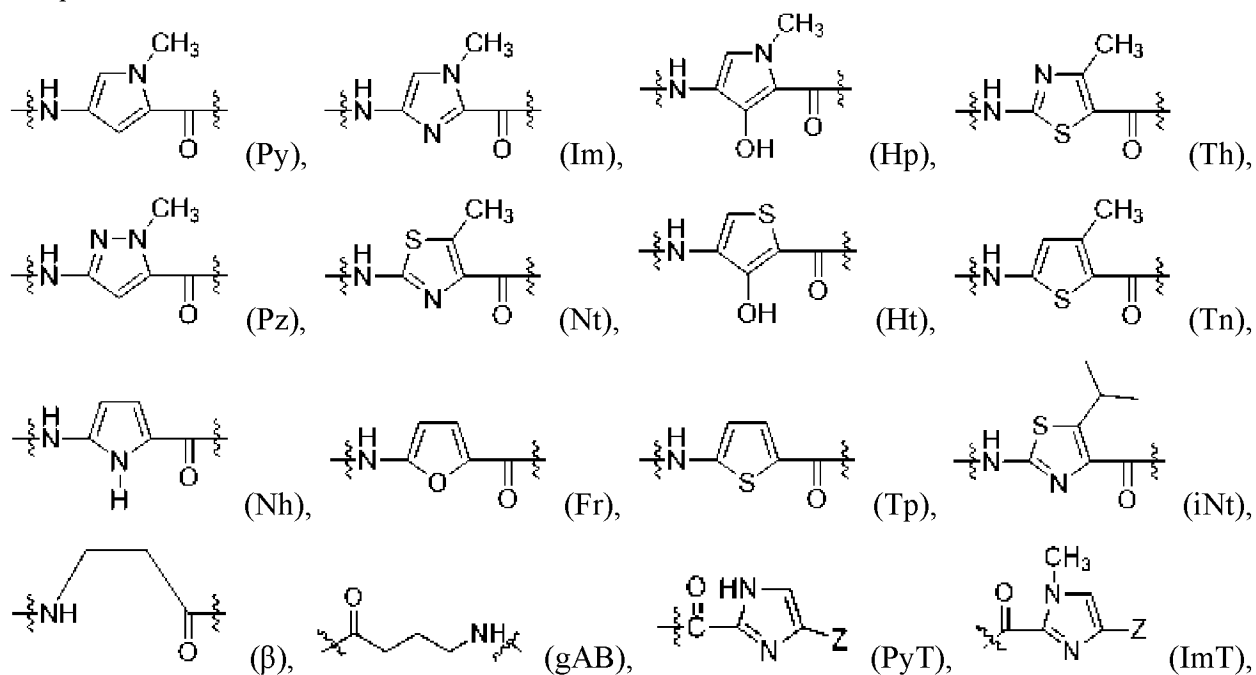
В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (II) содержат амидную связь между крайней правой внутренней субъединицей и конечной субъединицей.

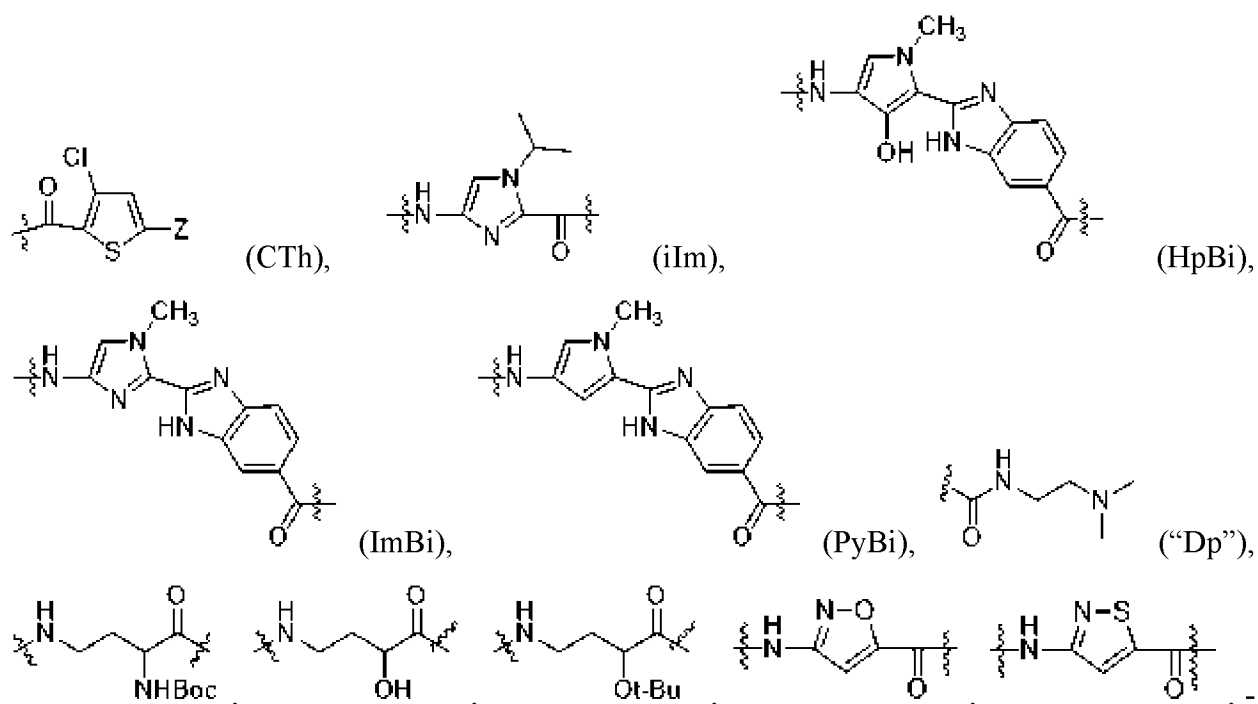
В некоторых вариантах осуществления каждая субъединица содержит фрагмент, который независимо выбран из гетероцикла и алифатической цепи.

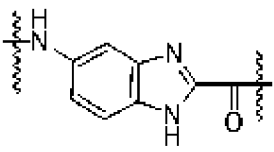
В некоторых вариантах осуществления алифатическая цепь представляет собой C₁-C₆ алифатическую цепь с прямой цепью. В определенных вариантах осуществления алифатическая цепь имеет структурную формулу -(CH₂)_m-, где m выбран из 1, 2, 3, 4 и 5. В определенных вариантах осуществления алифатическая цепь представляет собой -CH₂CH₂-

В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой моноциклический, бициклический или полициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероарил содержит гетероатом, независимо выбранный из N, O или S. В некоторых вариантах осуществления каждый гетероарил независимо выбран из пиррола, имидазола, тиазола, оксазола, тиофена и фурана.

В некоторых вариантах осуществления каждая внутренняя субъединица независимо выбрана из:





хинолинилен-CO- и , где Z представляет собой H, NH₂, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилNH₂.

В некоторых вариантах осуществления n равен между 1 и 100, включительно. В определенных вариантах осуществления n равен между 1 и 50, включительно. В определенных вариантах осуществления n равен между 1 и 20, включительно. В определенных вариантах осуществления n равен между 1 и 10, включительно. В определенных вариантах осуществления n равен между 1 и 5, включительно. В определенных вариантах осуществления n равен целому числу между 1 и 3, включительно. В определенных вариантах осуществления n выбрано из 1 и 2. В определенных вариантах осуществления n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления n равен целому числу между 1 и 5, включительно. В некоторых вариантах осуществления n равен целому числу между 1 и 3, включительно. В некоторых вариантах осуществления n равен целому числу между 1 и 2, включительно. В некоторых вариантах осуществления n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления L содержит C₁-C₆ алифатический сегмент с прямой цепью.

В некоторых вариантах осуществления L содержит $(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m$; а m равен целому числу от 1 до 20, включительно. В некоторых дополнительных вариантах осуществления m равен целому числу от 1 до 10, включительно. В определенных дополнительных вариантах осуществления m равен целому числу от 1 до 5, включительно.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (III):
 $\text{X-L-(Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3\text{)-(W-Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3\text{)}_n\text{-Y}_0$

Формула (III),

или его соли, где:

X содержит рекрутирующий фрагмент, способный связываться с регуляторной молекулой внутри ядра;

L представляет собой линкер;

Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой внутренние субъединицы, каждая из которых содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического или гетероарильного кольца или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алифатического сегмента с прямой цепью, каждый из которых химически связан с двумя своими соседями;

Y_0 представляет собой концевую субъединицу, которая содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического кольца или алифатического сегмента с прямой цепью, который химически связан со своим единственным соседом;

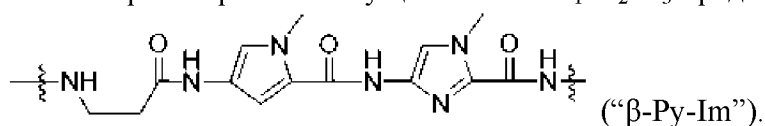
каждая субъединица может нековалентно связываться с отдельным нуклеотидом в последовательности повтора GAA;

W представляет собой спейсер;

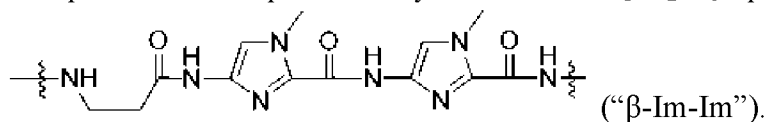
n равен целому числу от 1 до 200, включительно; и

$(\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3)\text{-(W-Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3\text{)}_n\text{-Y}_0$ объединяются с образованием фрагмента распознавания ДНК, который способен к нековалентному связыванию с одной или более копиями тринуклеотидной повторяющейся последовательности GAA.

В некоторых вариантах осуществления $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ представляет собой:



В определенных вариантах осуществления $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ представляет собой:



В некоторых вариантах осуществления $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ представляет собой Im-Py- β .

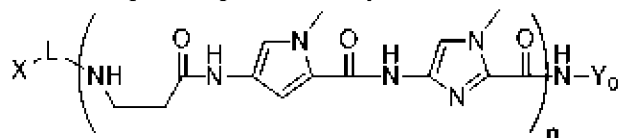
В некоторых вариантах осуществления $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ представляет собой Im-Im- β .

В некоторых вариантах осуществления каждый $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ независимо выбран из β -Py-Im и β -Im-Im.

В некоторых вариантах осуществления максимум один $\text{Y}_1\text{-Y}_2\text{-Y}_3$ представляет собой β -Im-Im.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен между 1 и 100, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен между 1 и 50, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен между 1 и 20, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен между 1 и 10, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен между 1 и 5, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n выбрано из 1 и 2. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (III), n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (IV):



Формула (IV),

или его соли, где:

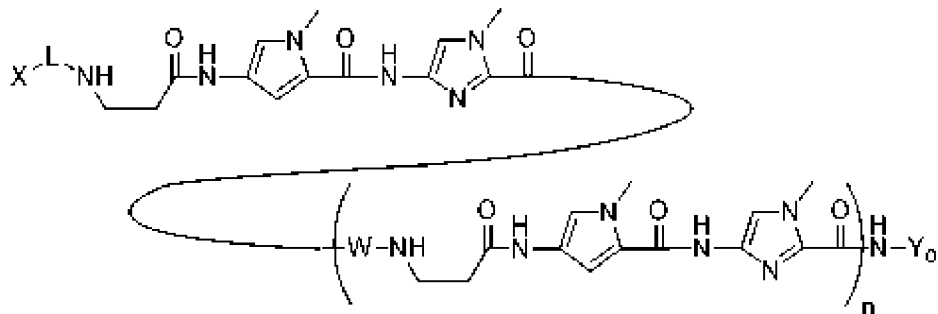
X содержит рекрутирующий фрагмент, способный связываться с регуляторной молекулой внутри ядра;

Y_0 представляет собой концевую субъединицу, которая содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического кольца или алифатического сегмента с прямой цепью, который химически связан со своим единственным соседом; и

n равен целому числу между 1 и 200, включительно.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (IV), n равен между 1 и 10, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (IV), n равен между 1 и 5, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (IV), n выбрано из 1 и 2. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (IV), n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеют структуру формулы (V):



Формула (V),

или его соли, где:

X содержит рекрутирующий фрагмент, способный связываться с регуляторной молекулой внутри ядра; и

W представляет собой спейсер;

Y_0 представляет собой концевую субъединицу, которая содержит фрагмент, выбранный из гетероциклического кольца или алифатического сегмента с прямой цепью, который химически связан со своим единственным соседом; и

n равен целому числу между 1 и 200, включительно.

В некоторых вариантах осуществления соединения структурной формулы (V), n равен между 1 и 10, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (V), n равен между 1 и 5, включительно. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (V), n выбрано из 1 и 2. В определенных вариантах осуществления соединения структурной формулы (V), n равен 1.

В некоторых вариантах осуществления соединений структурной формулы (V), где W представляет собой $\text{NHCH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_p-\text{CH}_2\text{CO}-$; а p равен целому числу между 1 и 4, включительно.

Первый конец - ДНК-связывающий фрагмент

Первый конец взаимодействует и связывается с геном, особенно с малыми бороздками последовательности GAA. В одном аспекте соединения по данному изобретению обеспечивают полиамидную последовательность для взаимодействия одной полиамидной субъединицы с каждой парой оснований в повторяющейся последовательности GAA. В одном аспекте соединения по данному изобретению содержат поворотный компонент (например, фрагмент алифатической аминокислоты), чтобы обеспечить шпильчатое связывание соединения с GAA, при котором каждая пара нуклеотидов взаимодействует с двумя субъединицами полиамида.

В одном аспекте соединения по данному изобретению с большей вероятностью связываются с повторяющимся GAA *fxn*, чем с GAA в другом месте ДНК субъекта, из-за большого количества повторов GAA, связанных с *fxn*.

В одном аспекте соединения по данному изобретению обеспечивают более одной копии полиамидной последовательности для нековалентного связывания с GAA. В одном аспекте соединения по данному изобретению связываются с *fxn* с аффинностью, большей, чем у соответствующего соединения, которое содержит одну полиамидную последовательность.

В одном аспекте соединения по данному изобретению обеспечивают более одной копии полиамидной последовательности для нековалентного связывания с GAA, и отдельные полиамидные последовательности в данном соединении связаны спейсером W, как определено выше. Спейсер W позволяет данному соединению корректировать свою геометрию по мере необходимости, чтобы облегчить геометрическую деформацию, которая в противном случае влияет на нековалентное связывание более длинных полиамидных последовательностей.

В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания или связывания ДНК связывается в малой бороздке ДНК.

В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания или связывания ДНК включает полимерную последовательность мономеров, где каждый мономер в полимере избирательно связывается с определенной парой оснований ДНК.

В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания или связывания ДНК содержит полиамидный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления фрагмент, распознающий или связывающий ДНК, включает полиамидный фрагмент, содержащий гетероароматические мономеры, где каждый гетероароматический мономер нековалентно связывается со специфическим нуклеотидом, и каждый гетероароматический мономер присоединен к своему соседу или соседям посредством амидных связей.

В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 1000 тринуклеотидных повторов. В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 500 тринуклеотидных повторов. В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 200 тринуклеотидных повторов. В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 100 тринуклеотидных повторов. В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 50 тринуклеотидных повторов. В определенных вариантах осуществления фрагмент распознавания ДНК связывается с последовательностью, содержащей по меньшей мере 20 тринуклеотидных повторов.

Форма выбранного полиамида может варьироваться в зависимости от гена-мишени. Первый конец может включать полиамид, выбранный из группы, состоящей из линейного полиамида, полиамида шпильки, полиамида Н-шпильки, полиамида перекрытия, полиамида сдвига, циклического полиамида, полиамида тандема и удлиненного полиамида. В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит линейный полиамид. В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид шпильки.

Аффинность связывания между полиамидом и геном-мишенью можно регулировать в зависимости от состава полиамида. В некоторых вариантах осуществления полиамид способен связывать ДНК с аффинностью менее чем около 600 нМ, около 500 нМ, около 400 нМ, около 300 нМ, около 250 нМ, около 200 нМ, около 150 нМ, около 100 нМ или около 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления полиамид способен связывать ДНК с аффинностью менее чем около 300 нМ. В некоторых вариантах осуществления полиамид способен связывать ДНК с аффинностью менее чем около 200 нМ. В некоторых вариантах осуществления полиамид способен связывать ДНК с аффинностью более чем около 200 нМ, около 150 нМ, около 100 нМ, около 50 нМ, около 10 нМ или около 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления полиамид способен связывать ДНК с аффинностью в диапазоне около 1-600 нМ, 10-500 нМ, 20-500 нМ, 50-400 нМ или 100-300 нМ.

Аффинность связывания между полиамидом и мишенью ДНК можно определить с помощью эксперимента по количественному титрованию. Эксперимент включает измерение константы диссоциации K_d полиамида для последовательности мишени при 24°C или 37°C и использовании либо стандартных условий раствора для анализа полиамида, либо приблизительных условий внутриклеточного раствора.

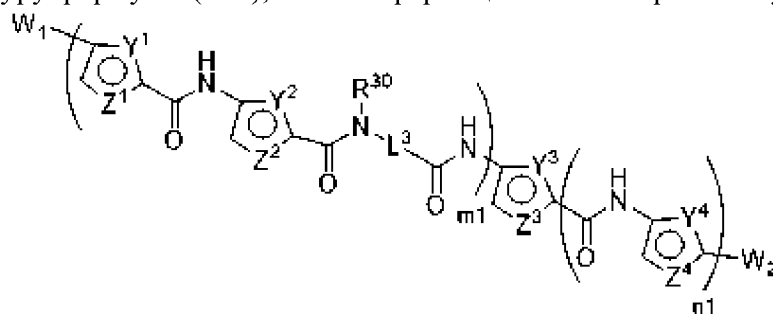
Аффинность связывания между регуляторным белком и лигандом на втором конце можно определить с помощью анализа, подходящего для конкретного белка. Эксперимент включает измерение константы диссоциации K_d лиганда белка и использование либо стандартных условий раствора для анализа белка, либо приблизительных условий внутриклеточного раствора.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит $-NH-Q-C(=O)-$, где Q представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} ариленовую группу, необязательно замещенный 4-10 членный гетероциклен, необязательно замещенный 5-10 членный гетероариленовую группу или необязательно замещенную алкиленовую группу. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой необязательно замещенную C_{6-10} ариленовую группу или необязательно замещенную 5-10 членную гетероариленовую группу. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой необязательно замещенную 5-10 членную гетероариленовую группу. В некоторых вариантах осуществления 5-10 членная гетероариленовая группа необязательно замещена 1-4 заместителями, выбранными из H, OH, галогена, C_{1-10} алкила, NO_2 , CN, $NR'R''$, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкокси, (C_1-C_6) алкокси) C_1-C_6 алкила, C_2-C_{10} алкенила, C_2-C_{10} алкинила, C_3-C_7 карбоциклила, 4-10 членного гетероциклила, C_6-C_{10} арила, 5-10 членного гетероарила, (C_3-C_7) карбоциклил) C_1-C_6 алкила, (4-10 членного гетероциклил) C_1-C_6 алкила, (C_6-C_{10}) арил) C_1-C_6 алкила, (C_6-C_{10}) арил) C_1-C_6 алкокси, (5-10 членного гетероарила) C_1-C_6 алкила, (C_3-C_7) карбоциклил)-амина, (4-10 членного гетероциклил)амина, (C_6-C_{10}) арил)амин, (5-10 членного гетероарил)амина, ацила, S-карбоксии, O-карбоксии, S-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, $-SR'$, $C(=O)OH$ или $C(=O)NR'R''$; где каждый R' и R'' независимо представляет собой H, C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} галогеналкил, C_1-C_{10} алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит по меньшей мере три ароматических карбоксамидных фрагмента, выбранных так, чтобы они соответствовали последовательности нуклеотидного повтора GAA, и по меньшей мере один остаток алифатической аминокислоты, выбранный из группы, состоящей из глицина, β -аланина, γ -аминомасляной кислоты, 2,4-диаминомасляной кислоты и 5-аминовалериановой кислоты. В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит по меньшей мере одну субъединицу β -аланина.

В некоторых вариантах осуществления мономерный элемент независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного мономера пирролкарбоксиамида, необязательно замещенного мономера имидазолкарбоксиамида, необязательно замещенного гетеромоноциклического/гетеробизициклического фрагмента, связанного с C-C, и β -аланина.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-2), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-2),

где,

m_1 равен 1-4;

n_1 равен 0-2;

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляет собой CH или N;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой O, S или NR^{1D} ;

каждый L^3 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен, необязательно замещенный C_3 - C_7 циклоалкилен, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклен или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарилен;

каждый R^{30} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; или

каждый R^{30} и L^3 соединяются вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца;

W_1 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, $-NR^{1E}$ - $C(=O)$ - $NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)$ - $NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

W_2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, $-C(=O)$ - $NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1 - C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1 - C_{50} гетероалкил, или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-50}$;

R^{1F} представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1 - C_{20} алкил, C_1 - C_{20} гетероалкил, $(ПЭГ)_{1-20}$, или один или более AA; и

каждый AA независимо представляет собой природную аминокислоту.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^3 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_2 , C_3 , C_4 , или C_5 алкилен, необязательно замещенный одним или более атомами водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_3 - C_6 циклоалкила или 4-7-членным гетероциклоалкильным кольцом. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_2 или C_3 алкилен, необязательно замещенный одним или более атомами водорода, галогена, C_1 - C_6 алкилами, C_1 - C_6 гетероалкилами, C_3 - C_6 циклоалкилами или 4-7-членным гетероциклоалкильным кольцом. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_2 алкилен,

необязательно замещенный одним или двумя атомами водорода, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 гетероалкилами, C_3-C_6 циклоалкилами или 4-7-членным гетероциклоалкильным кольцом.

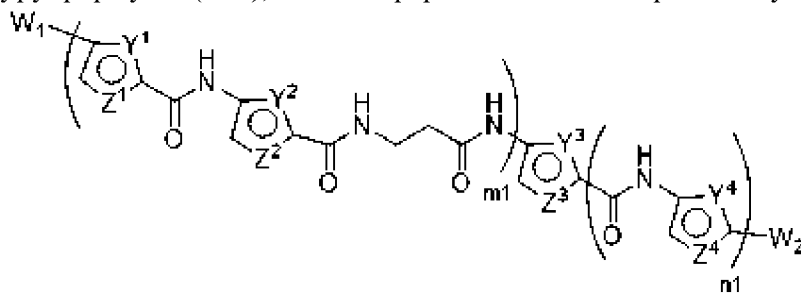
В некоторых вариантах осуществления каждый L^3 независимо представляет собой C_3-C_7 циклоалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой циклобутиленовое, циклопентиленовое, циклогексиленовое или циклогептиленовое кольцо. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой циклобутилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой циклопентилен. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой циклогексилен.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^3 представляет собой 3-7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой 4-членный, 5-членный или 6-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{30} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{30} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления L^3 и R^{30} соединяются вместе с атомами, к которым они присоединены, образуя 4-7-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой 4-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой 7-членное гетероароматическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-3), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-3),

где,

m_1 равен 1-4;

n_1 равен 0-2;

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляет собой CH или N;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой O, S или NR^{1D} ;

W_1 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

W_2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

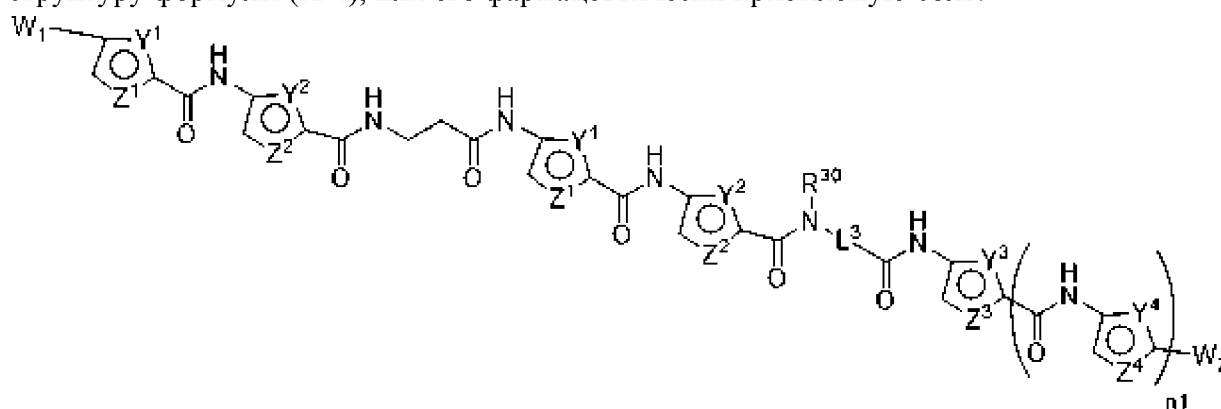
каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил, или необязательно замещенный (ПЭГ) $_{1-50}$;

R^{1F} представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, необязательно замещенный (ПЭГ) $_{1-20}$, или один или более AA; и

каждая AA независимо представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из β -аланина, лизина и аргинина.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^3 является тем же самым. В некоторых вариантах осуществления каждый L^3 отличается.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-4), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-4),

где,

n_1 равен 0-2;

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляет собой CH или N;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой O, S или NR^{1D} ;

каждый L^3 представляет собой необязательно замещенный C_3-C_7 циклоалкилен, необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклен или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарилен;

каждый R^{30} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; или

каждый R^{30} и L^3 соединяются вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца;

W_1 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-NR^{1E}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или (AA) $_{1-10}$;

W_2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или (AA) $_{1-10}$;

каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил, или необязательно замещенный (ПЭГ) $_{1-50}$;

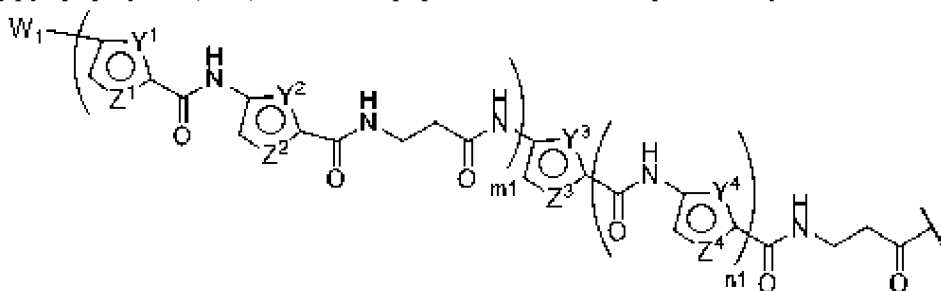
R^{1F} представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, C_1-C_{20} гетероалкил, $(ПЭГ)_{1-20}$, или один или более АА; и

каждый АА независимо представляет собой природную аминокислоту.

В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент соединен с ДНК-связывающим фрагментом (т. е. полиамидом) при W_2 . В некоторых вариантах осуществления W_2 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$. В некоторых вариантах осуществления W_2 представляет собой $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$. В некоторых вариантах осуществления W_2 представляет собой $-C(=O)NHCH_2CH_2C(=O)-$. В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой $(AA)_{1-10}$. В некоторых вариантах осуществления каждый АА независимо является β -аланином. В некоторых вариантах осуществления АА содержит один β -аланин. В некоторых вариантах осуществления АА содержит два β -аланина.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (А-5), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (А-5).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-20}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_{10} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{10} гетероалкил или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-20}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-20}$, каждый из которых необязательно замещен группой амидо, алкила, алкинила, азида, амино, галогена, галогеналкила, гидроксид, нитро, оксо ($=O$), гидроксида фосфора или ПЭГ. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} независимо необязательно замещен C_1-C_{20} , необязательно замещенным $-CN$, $-NH_2$, $-N_3$, $-OH$, CF_3 , $-OP(=O)(OH)_2$, $-OP(=O)(OCH_3)_2$, $-OP(=O)(OCH_3)(OH)$ или $-OP(=O)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} независимо представляет собой $(ПЭГ)_{1-50}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1D} независимо представляет собой -

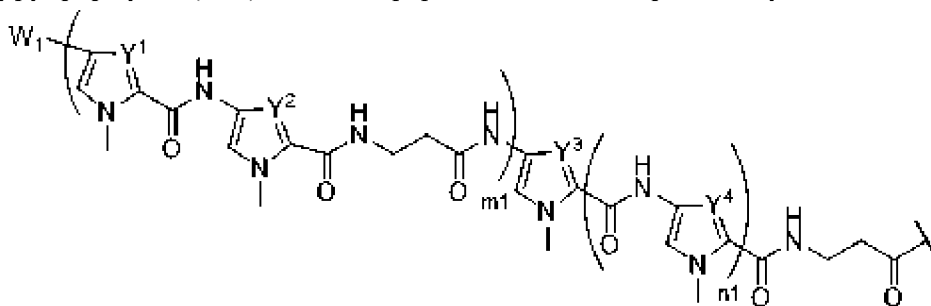
$C(=O)-NR^{2A}R^{2B}$ или $-NR^{2A}R^{2B}$, где каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой водород, C_1-C_{50} алкил или $(ПЭГ)_{1-50}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой NR^{1D} , где R^{1D} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил или необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой NCH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой NH .

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (А-6), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (А-6).

В некоторых вариантах осуществления каждый Y^1 и Y^3 представляет собой N ; и каждый Y^2 и Y^4 независимо представляет собой CH или N . В некоторых вариантах осуществления каждый Y^2 и Y^4 независимо представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления каждый Y^2 и Y^4 независимо представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой CH и Y^4 представляет собой N . В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой N и Y^4 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления каждый сегмент m_1 и n_1 отличается или один и тот же. В некоторых вариантах осуществления каждый сегмент m_1 отличается. В некоторых вариантах осуществления каждый сегмент m_1 является тем же самым. В некоторых вариантах осуществления каждый сегмент n_1 отличается. В некоторых вариантах осуществления каждый сегмент n_1 является тем же самым.

В некоторых вариантах осуществления m_1 равен 2 или 3; а n_1 равен 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления m_1 равен 2. В некоторых вариантах осуществления m_1 равен 1.

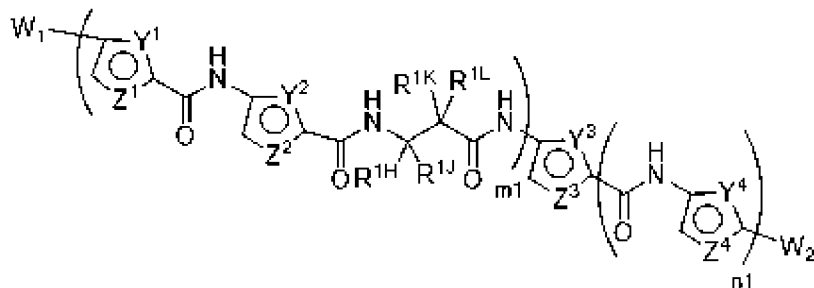
В некоторых вариантах осуществления n_1 равен 0. В некоторых вариантах осуществления n_1 равен 1.

В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент соединен с ДНК-связывающим фрагментом посредством W_1 . В некоторых вариантах осуществления W_1 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$. В некоторых вариантах осуществления W_1 представляет собой $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, где R^{1E}

представляет собой водород; а R^{1F} представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_{10} алкил, или необязательно замещенный $(PEG)_{1-20}$.

В некоторых вариантах осуществления W_1 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-7), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-7),

где,

m_1 равен 1-4;

n_1 равен 0-2;

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляет собой CH или N;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой O, S или NR^{1D} ;

W_1 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

W_2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$; где

каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил, или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-50}$;

R^{1F} представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, C_1-C_{20} гетероалкил, $(PEG)_{1-20}$, или один или более AA;

каждый AA независимо представляет собой природную аминокислоту ; и

каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гетероалкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 гидроксиалкил; или

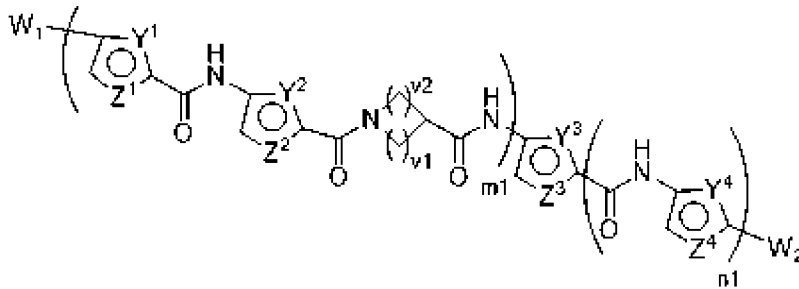
R^{1H} и R^{1J} или R^{1L} и R^{1K} объединяются вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3-C_6 циклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гетероалкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой водород, галоген или C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо

представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^{1H} и R^{1J} или R^{1L} и R^{1K} объединяются вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_3-C_6 циклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^{1H} и R^{1J} или R^{1L} и R^{1K} объединяются вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием C_3-C_6 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^{1H} и R^{1J} или R^{1L} и R^{1K} объединяются вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-8), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-8),

где,

каждый v_1 и v_2 независимо равен 1-3;

m_1 равен 1-4;

n_1 равен 0-2;

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо представляет собой CH или N;

каждый Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо представляет собой O, S или NR^{1D} ;

W_1 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-NR^{1E}$, $C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$;

W_2 представляет собой водород, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ или $(AA)_{1-10}$; где

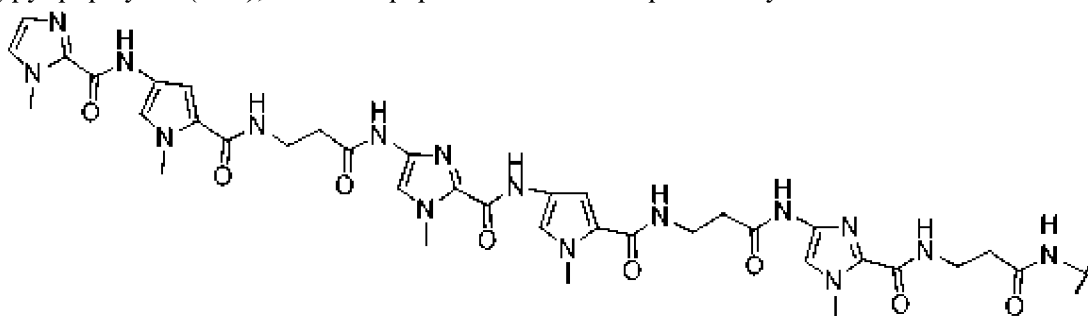
каждый R^{1D} и R^{1E} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил, или необязательно замещенный $(ПЭГ)_{1-50}$;

R^{1F} представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, C_1-C_{20} гетероалкил, $(ПЭГ)_{1-20}$, или один или более AA; и

каждый AA независимо представляет собой природную аминокислоту.

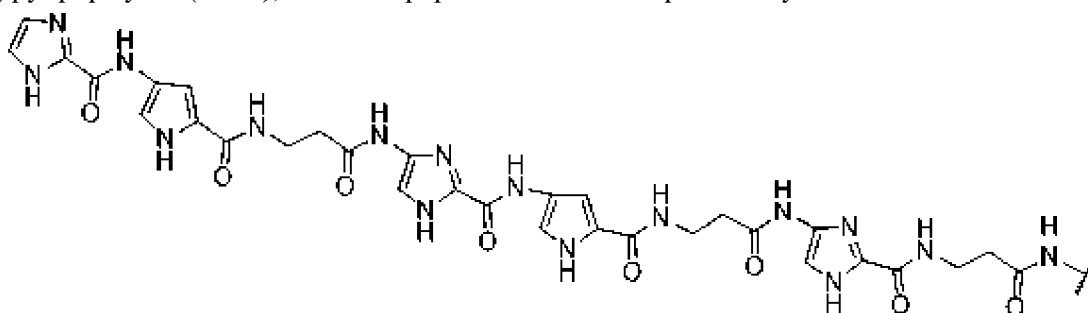
В некоторых вариантах осуществления каждый v_1 независимо равен 1. В некоторых вариантах осуществления каждый v_1 независимо равен 2. В некоторых вариантах осуществления каждый v_1 независимо равен 3. В некоторых вариантах осуществления каждый v_2 независимо равен 1. В некоторых вариантах осуществления каждый v_2 независимо равен 2. В некоторых вариантах осуществления каждый v_2 независимо равен 3.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-9), или его фармацевтически приемлемую соль:



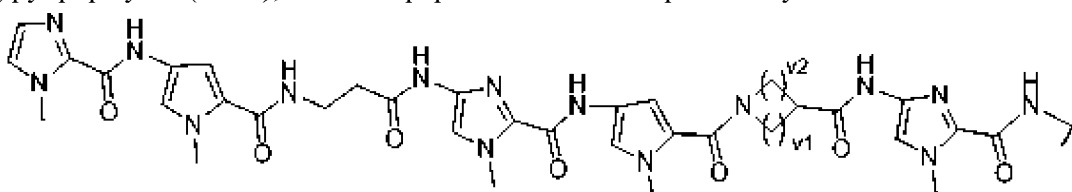
Формула (A-9).

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-10), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-10).

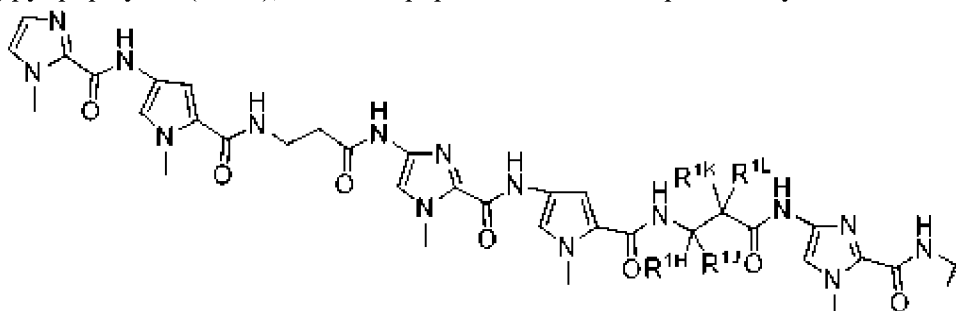
В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-11), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (A-11),

где, каждый v_1 и v_2 независимо равен 1-3.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-12), или его фармацевтически приемлемую соль:



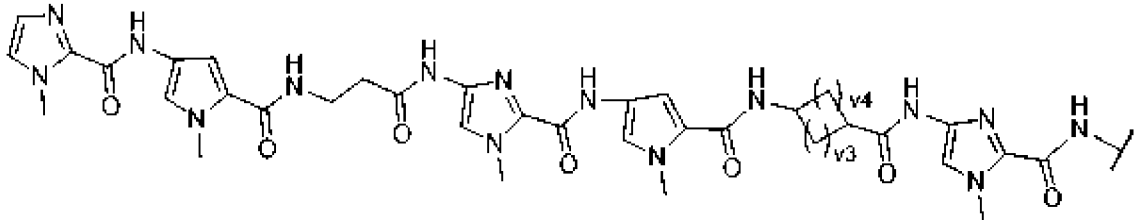
Формула (A-12),

где,

каждый R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} и R^{1L} независимо представляет собой водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 гидроксилалкил; или

R^{1H} и R^{1J} или R^{1L} и R^{1K} объединяются вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 циклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца.

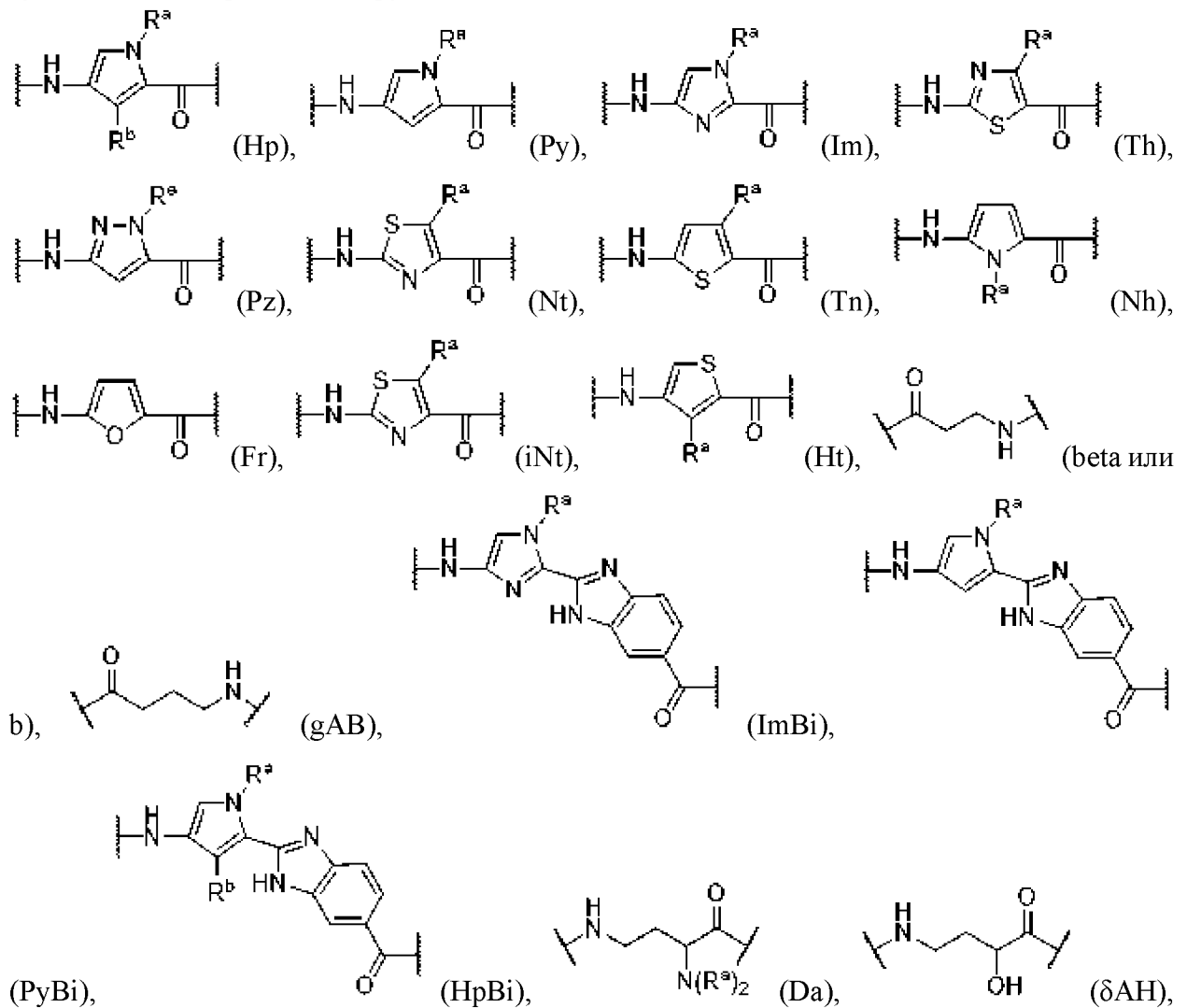
В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит полиамид, имеющий структуру формулы (A-13), или его фармацевтически приемлемую соль:

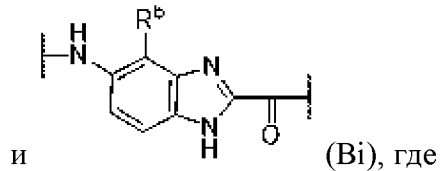
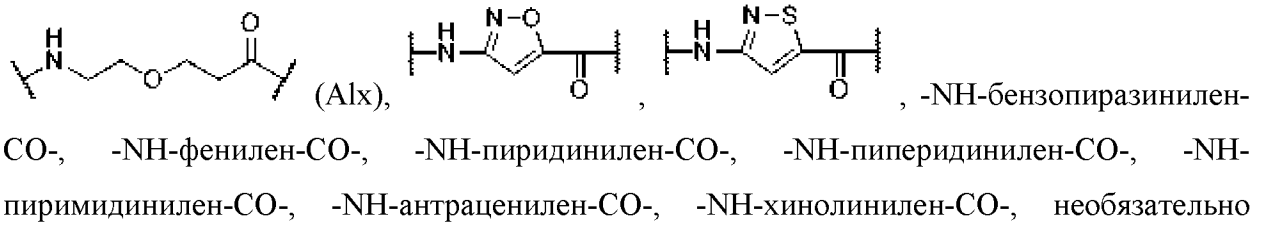


Формула (A-13),

где, каждый v_3 и v_4 независимо равен 1-3.

Фрагмент распознавания или связывания ДНК может включать одну или более субъединиц, выбранных из групп, состоящих из:

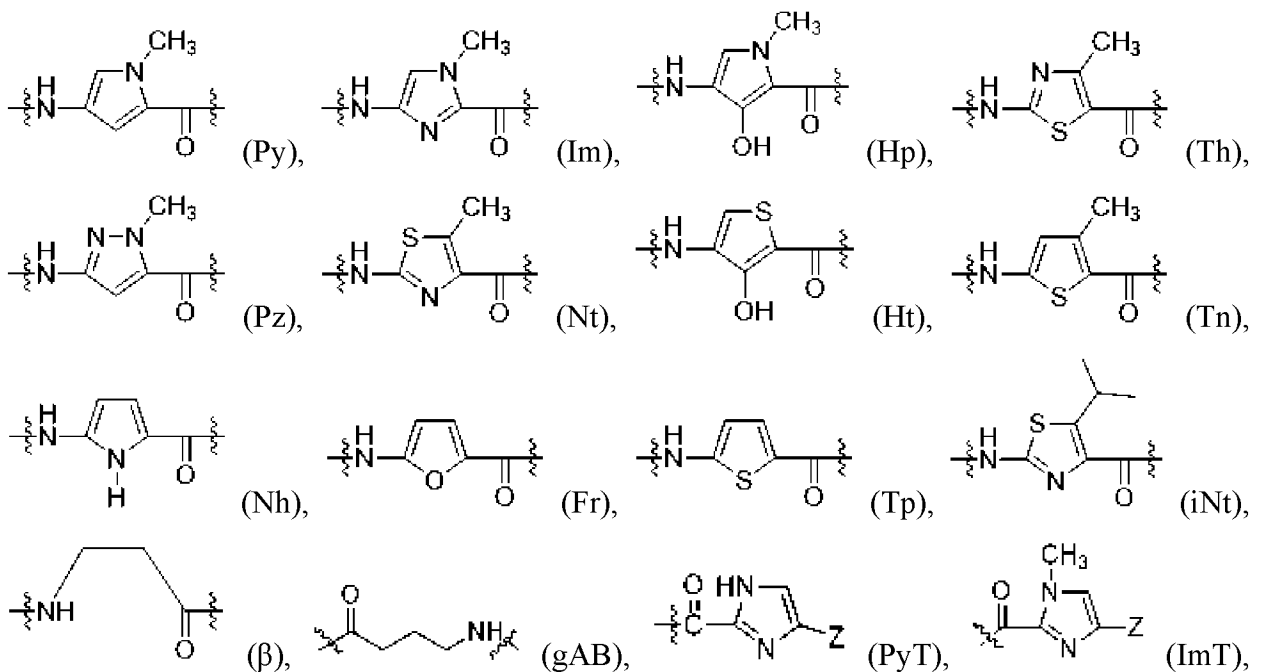


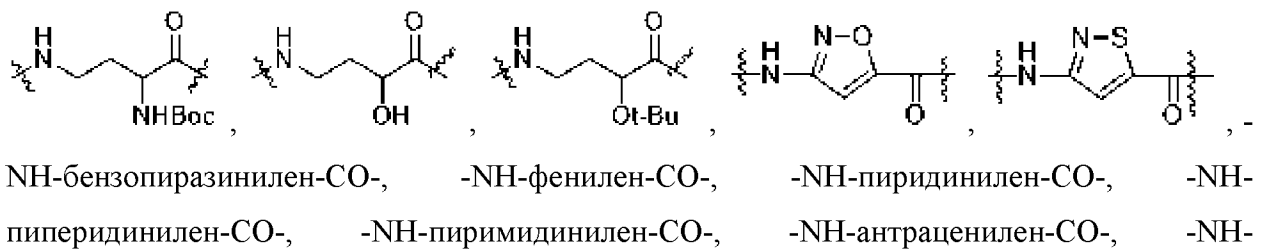
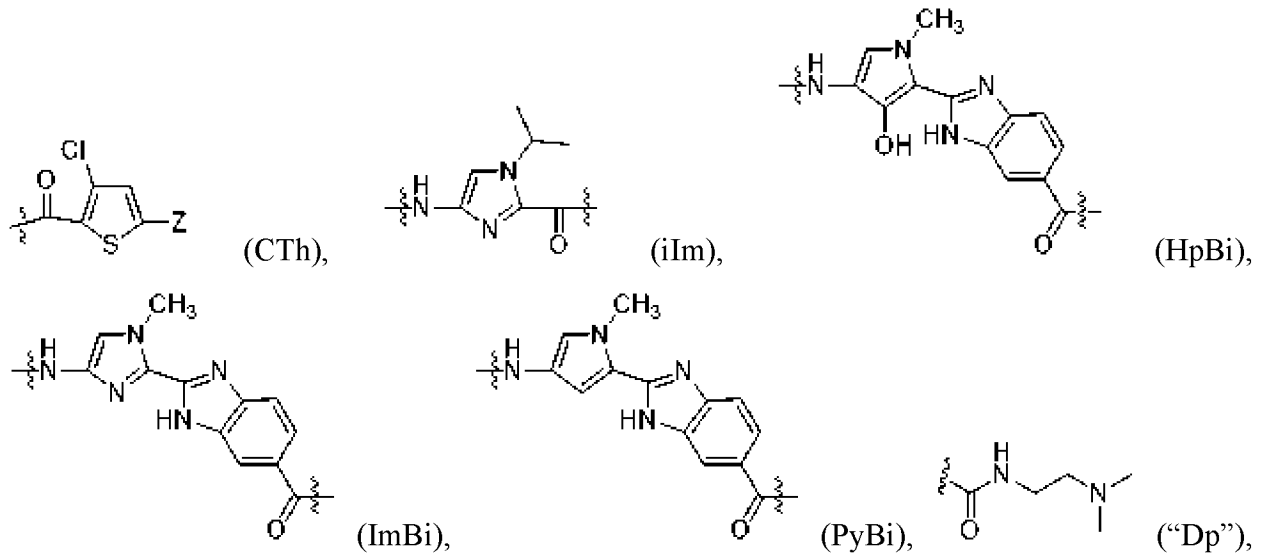


каждый R^a независимо представляет собой H, обязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, обязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, обязательно замещенный C_1-C_{20} галогеналкил или обязательно замещенный C_1-C_{20} алкиламино; и

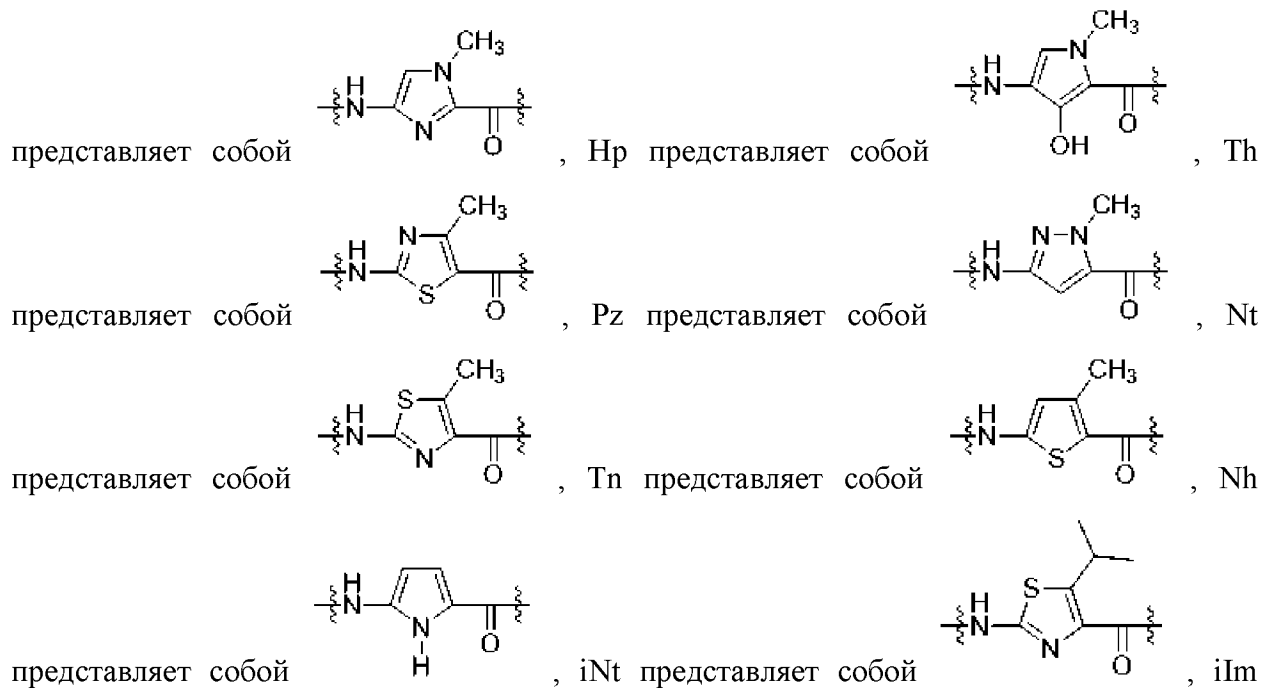
каждый R^b независимо представляет собой H, галоген, -ОН, обязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, обязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, обязательно замещенный C_1-C_{20} галогеналкил, обязательно замещенный C_1-C_{20} гидроксилалкил или обязательно замещенный C_1-C_{20} алкиламино.

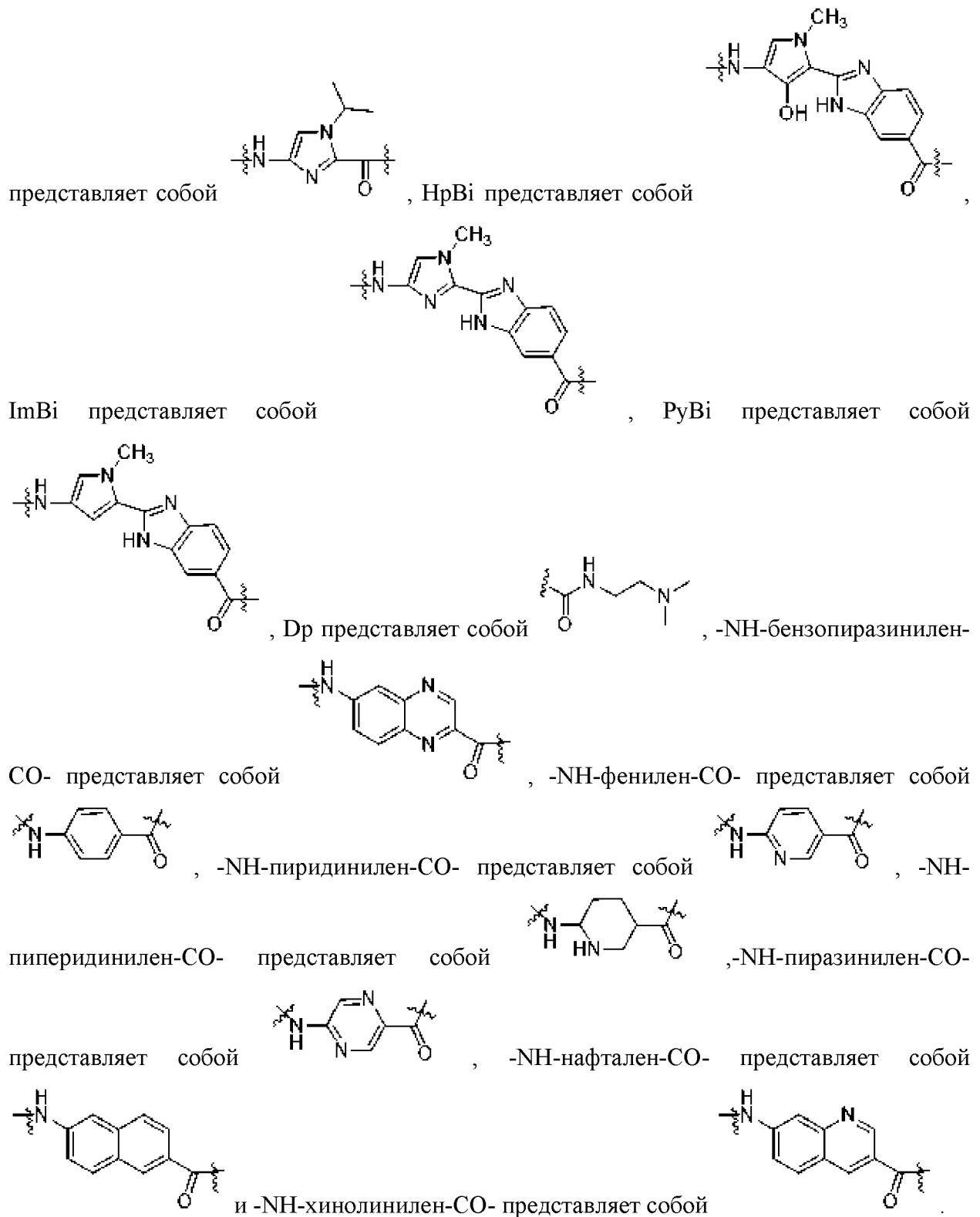
Фрагмент распознавания или связывания ДНК может включать одну или более субъединиц, выбранных из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах осуществления Ru представляет собой





В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит одну или более субъединиц, выбранных из группы, состоящей из необязательно замещенного N-метилпиррола, необязательно замещенного N-метилимидазола и β-аланина.

Первый конец в соединениях, описанных в данном документе, обладает высокой аффинностью связывания с последовательностью, имеющей множественные повторы ГАА, и связывается с целевыми нуклеотидными повторами предпочтительно по сравнению с другими нуклеотидными повторами или нуклеотидными последовательностями. В

некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы CGG. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы CCG. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы CCTG. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы TGGAA. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы GGGGCC. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы CAG. В некоторых вариантах осуществления первый конец имеет более высокую аффинность связывания с последовательностью, имеющей несколько повторов GAA, чем с последовательностью, имеющей повторы CTG.

Благодаря предпочтительному связыванию между первым концом и целевым нуклеотидным повтором описанные в данном молекулы, модулирующие транскрипцию, локализуются вокруг областей, имеющих множественные повторы GAA. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы CGG. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы CCG. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы CCTG. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы TGGAA. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы GGGGCC. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы CTG. В некоторых вариантах осуществления локальная концентрация первого конца молекул, описанных в данном

документе, выше вблизи последовательности, имеющей несколько повторов GAA, чем вблизи последовательности, имеющей повторы CAG.

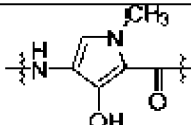
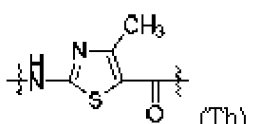
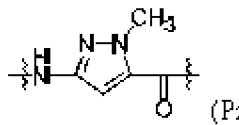
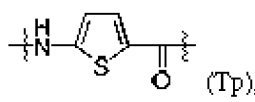
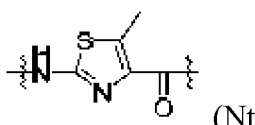
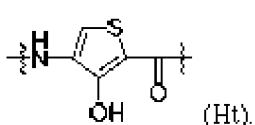
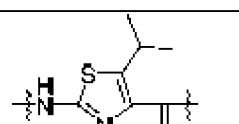
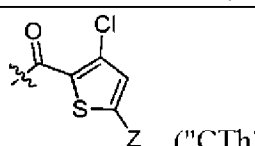
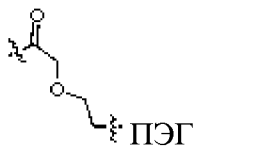
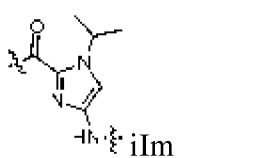
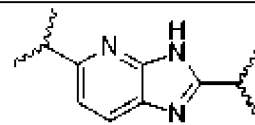
Первый конец локализован на последовательности, имеющей множественные повторы GAA, и связывается с целевыми нуклеотидными повторами предпочтительно, чем с другими нуклеотидными повторами. В некоторых вариантах осуществления последовательность имеет по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 или 500 повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 1000 нуклеотидных повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 500 нуклеотидных повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 200 нуклеотидных повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 100 нуклеотидных повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 50 нуклеотидных повторов GAA. В определенных вариантах осуществления последовательность содержит по меньшей мере 20 нуклеотидных повторов GAA.

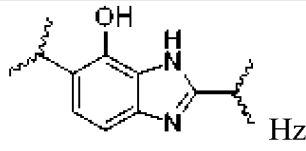
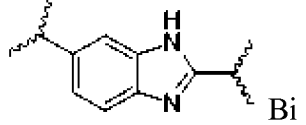
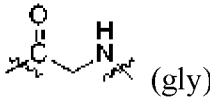
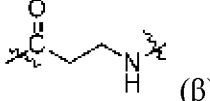
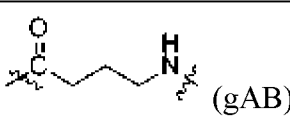
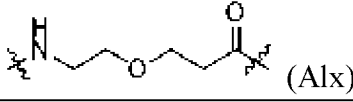
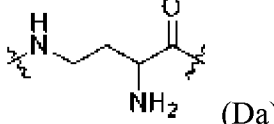
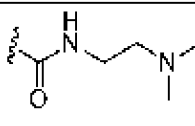
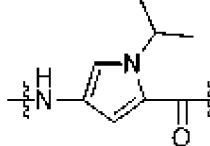
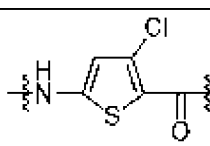
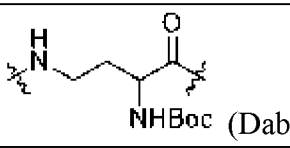
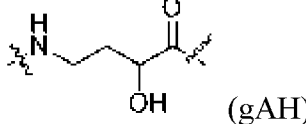
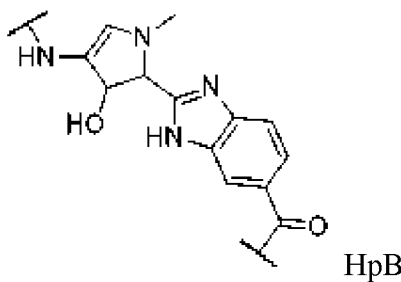
В одном аспекте соединения по данному изобретению могут связываться с повторяющимся GAA *fxn*, чем с GAA в другом месте ДНК субъекта.

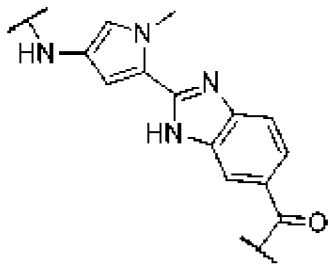
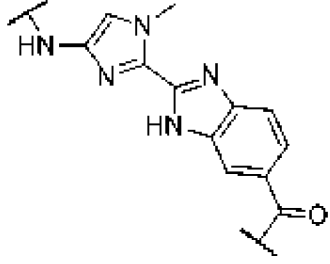
Полиамид, состоящий из заранее выбранной комбинации субъединиц, может избирательно связываться с ДНК в малой бороздке. В своей шпильчатой структуре антипараллельные пары двух ароматических аминокислот, расположенных рядом, связываются с последовательностями ДНК, при этом полиамидное кольцо упаковано специально против каждого основания ДНК. N-Метилпиррол (Py) предпочитает основания T, A и C, за исключением G; N-метилимидазол (Im) представляет собой G-ридер; и 3-гидрокси-N-метилпиррол (Hr) специфичен для основания тимина. Пары нуклеотидных оснований можно распознать с использованием различных пар аминокислотных субъединиц, используя принцип спаривания, показанный в таблицах 1A и 1B ниже. Например, пара Im/Py читается как G·C по симметрии, пара Py/Im читается как C·G, пара Hr/Py может отличать T·A от A·T, G·C и C·G, и спаривание Py/Py неспецифически отличает A·T и T·A от G·C и C·G.

В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит Im, соответствующий нуклеотиду G; Py или бета, соответствующие нуклеотиду A; Py соответствует нуклеотиду A, где Im представляет собой N-алкилимидазол, Py представляет собой N-алкилпиррол, а бета представляет собой β-аланин. В некоторых вариантах осуществления первый конец содержит Im/Py, соответствующий паре нуклеотидов G/C, Py/beta или Py/Py, соответствующий паре нуклеотидов A/T, и где Im означает N-алкилимидазол (например, N-метилимидазол), Py представляет собой N-алкилпиррол (например, N-метилпиррол), а бета представляет собой β-аланин.

Таблица 1A. Спаривание оснований для одной субъединицы аминокислоты (предпочтительное (+), неблагоприятное (-)).

Субъединица	G	C	A	T
Pu	-	+	+	+
Im	+	-	-	
 Hp (Hp)	-	-	-	+
 (Th)	-	-	+	+
 (Pz)	-	-	+	+
 (Tp)	-	-	+	+
 (Nt)	+	-	-	-
 (Ht)	-	-	-	+
 (iPTA)	+	-	-	-
 ("CTh");	-	-	-	+
 ПЭГ	-	+	+	+
 iIm	+	-	-	-
 Ip	+	-	-	-

	-	-	-	+
	-	-	-	+
	-	-	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+ (как часть поворота)	+ (как часть поворота)
	-	+	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+	+
	-	-	+	+
	+	+	-	-
	-	-	+	+
	-	-	+	+
	WW* (связываются с двумя нуклеотидами с той же избирательностью, что и Hp-Py)			

 <p style="text-align: right;">PyBi</p>	<p>WW* (связываются с двумя нуклеотидами с той же избирательностью, что и Py-Py)</p>
 <p style="text-align: right;">ImBi</p>	<p>GW* (связываются с двумя нуклеотидами с той же избирательностью, что и Im-Py)</p>

*Субъединицы HpBi, ImBi и PyBi функционируют в виде конъюгата двух мономерных субъединиц и связываются с двумя нуклеотидами. Свойство связывания HpBi, ImBi и PyBi соответствует Hp-Py, Im-Py и Py-Py соответственно.

Таблица 1В. Основание для спаривания с полиамидом шпильки.

	G·C	C·G	T·A	A·T
Im/β	+	-	-	-
β/Im	-	+	-	-
Py/β	-	-	+	+
β/Py	-	-	+	+
β/β	-	-	+	+
Py/Py	-	-	+	+
Im/Im	-	-	-	-
Im/Py	+	-	-	-
Py/Im	-	+	-	-
Th/Py	-	-	+	-
Py/Th	-	-	-	+
Th/Im	+	-	-	-
Im/Th	-	+	-	-
β/Th	-	-	+	-
Th/β	-	-	-	+
Hp/Py,	-	-	+	-
Py/Hp,	-	-	-	+
Hp/Im	+	-	-	-
Im/Hp	-	+	-	-
Tn/Py	-	-	+	+
Py/Tn,	-	-	+	+
Ht/Py,	-	-	+	+
Py/Ht,	-	-	+	+

Bi/Py,	-	-	+	+
Py/Bi,	-	-	+	+
β /Bi	-	-	+	+
Bi/ β	-	-	+	+
Bi/Im,	-	+	-	-
Im/Bi,	+	-	-	-
Tr/Py,	-	-	+	+
Py/Tr,	-	-	+	+
β /Tr	-	-	+	+
Tr/ β	-	-	+	+
Tr/Im,	-	+	-	-
Im/Tr	+	-	-	-
Tr/Tr	-	-	+	+
Tr/Tn	-	-	+	+
Tn/Tr	-	-	+	+
Hz/Py,	-	-	+	-
Py/Hz,	-	-	-	+
Ip/Py	+	-	-	-
Py/Ip,	-	+	-	-
Bi/Hz,	-	-	+	+
Hz/Bi,	-	-	+	+
Bi/Bi	-	+	+	+
Th/Py,	-	-	+	+
Py/Th	-	-	+	+
Im/gAB	+	-	-	-
gAB/Im	-	+	-	-
Py/ gAB	+	-	-	-
gAB/Py	-	+	-	-
gAB/ β	-	-	+	+
β /gAB	-	-	+	+
Im/Dp	+	-	-	-
Dp/Im	-	+	-	-
Py/ Dp	-	-	+	+
Dp/Py	-	-	+	+
Dp/ β	-	-	+	+

Каждый из НpVi, ImVi и PyVi может связываться с двумя нуклеотидами и обладать свойствами связывания, соответствующими Нp-Py, Im-Py и Py-Py соответственно. НpVi, ImVi и PyVi могут быть соединены в пары с двумя субъединицами мономера или сами с собой в шпилечной структуре для связывания с двумя парами нуклеотидов.

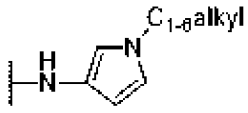
Мономерные субъединицы полиамида могут быть связаны вместе на основе принципов спаривания, изображенных в таблице 1А и таблице 1В. Мономерные субъединицы полиамида могут быть связаны вместе на основе принципов спаривания, изображенных в таблице 1С и таблице 1D.

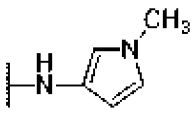
В таблице 1С изображен пример субъединиц мономера, которые могут связываться со специфическим нуклеотидом. Первый конец может включать описанный полиамид, имеющий несколько мономерных субъединиц, соединенных вместе, причем мономерная субъединица выбрана из каждого ряда. Например, полиамид может включать Im-β-Py, который связывается с GAA, при этом Im выбран из первого столбца G, β выбран из столбца A и Py выбран из второго столбца A. Полиамид может представлять собой любую комбинацию, которая связывается с субъединицами GAA, при этом субъединица выбрана из каждого столбца таблицы 1С, где субъединицы связаны вместе в порядке GAA.

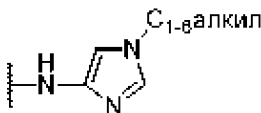
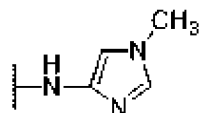
Кроме того, полиамид также может включать частичные или множественные наборы из пяти субъединиц, например 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 набора из трех субъединиц. Полиамид может включать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 и 16 мономерных субъединиц. Множественные наборы могут быть соединены вместе с помощью W. Помимо пяти субъединиц или десяти субъединиц полиамид может также включать 1-4 дополнительных субъединицы, которые могут связывать несколько наборов из пяти субъединиц.

Полиамид может включать субъединицы мономера, которые связываются с 2, 3, 4 или 5 нуклеотидами GAA. Например, полиамид может связываться с GA, AA, GAA, AAG, AGA, GAAG, AAGA, GAAGA или GAAGAA. Полиамид может включать субъединицы мономера, которые связываются с 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 нуклеотидами повторов GAA. Нуклеотиды могут соединяться W.

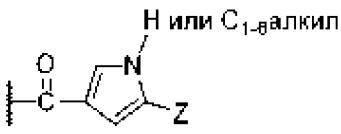
Субъединица мономера, когда она расположена в качестве концевой единицы, не имеет на конце аминной, карбонильной группы или группы карбоновой кислоты. Группа амина или карбоновой кислоты на конце заменена водородом. Например, при

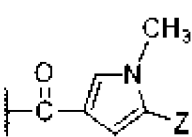
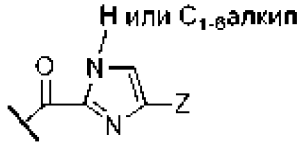
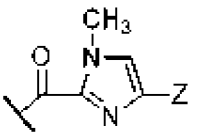
использовании в качестве терминального сегмента Py имеет структуру 

(например, ); и Im, когда он позиционируется как терминальный сегмент,

понимается как имеющий структуру  (например, ).

Кроме того, когда Py или Im используются в качестве терминального сегмента, Py и Im

можно соответственно заменить на PyT  (например,

) и ImT  (например, ).

Линейный полиамид может иметь неограничивающие примеры, включая, но не ограничиваясь ими, β -Py-Im, Im-Py- β -Im-Py- β -Im-Py, Im-Py- β -Im-Py-Py-Im- β , Im -Py-Py-Im-Py- β -Im- β и любые их комбинации.

Таблица 1С. Примеры мономерных субъединиц в линейном полиамиде, который связывается с GAA.

Нуклеотид	G	A	A
Субъединица, избирательно связывающаяся с нуклеотидом	Im или ImT	Py	Py
	iIm или iImT	Th	Th
	ПЭГ	Pz	Pz
	CTh	Tr	Tr
	Nt	ПЭГ	ПЭГ
	iPTA	β	β
	Ip	iPP	iPP
	CTh	Da	Da
		Dp	Dp
		Dab	Dab
		gAH	gAH

Поскольку целевой ген может включать в себя несколько повторов GAA, субъединицы могут быть связаны вместе для связывания по меньшей мере двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти или десяти нуклеотидов в одном или более повторах GAA (например, GAAGAAGAAGAA). Например, полиамид может связываться с повтором GAA путем связывания с частичной копией, полной копией или несколькими повторами GAA, такими как GA, AA, GAA, AAG, AGA, GAAG, AAGA, GAAGA или GAAGAA. Например, полиамид может включать Im-Py- β -W-Py- β -Py, который связывается с GAA и комплементарными ему нуклеотидами на двухцепочечной ДНК, в которой пара Im/Py связывается с G·C, пара Py/ β связывается с A·T, а пара β /Py связывается с G·A. В другом примере Im-Py- β -Im-W- β -Py- β -Py, который связывается с GAAG и его комплементарными нуклеотидами на двухцепочечной ДНК, в которой пара Im/Py связывается с G·C, пара Py/ β связывается с A·T, пара β /Py связывается с G·A, а пара Im/ β связывается с G·C. В другом примере Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py связывается с частью комплементарных нуклеотидов (ACG) на двухцепочечной ДНК, в которой Im связывается с G, Py связывается с A, β /Py связывается с A·T, Im/Im связывается с G·C.

Некоторые дополнительные примеры полиамида включают, но не ограничиваются ими, Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G; Im- β - β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT; Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-Im; Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-ImT; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-Im; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-ImT; Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-Im; Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-

ImT; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-Im; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-ImT; Im-β-Py-gAB-Im-Im-Py; Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT; Im-β-Py-gAB-Im-Im-β; Im-β-Py-gAB-Im-Im-β-G; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β-G; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-Py; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-PyT; Im-p-Py-gAB-Im-Im-Py; и Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT; где G может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил или -C(=O)-R_B; и R_B может представлять собой водород, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкенил или C₁-C₆ алкинильную группу. В некоторых вариантах осуществления полиамид из шпильки имеет структуру Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py; Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im; Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im; или β-Im-gAB-Im-Py-β-Im.

Второй конец - регуляторный связывающий фрагмент

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит белок-связывающий фрагмент, который способен связываться с регуляторной молекулой, которая модулирует экспрессию гена, содержащего одну или более копий тринуклеотидной повторяющейся последовательности GAA.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула выбрана из фактора ремоделирования нуклеосомы («NURF»), фактора транскрипции пальца бромодомена PBD («BPTF»), фермента транслокации десять-одиннадцать («TET»), метилцитозиндиоксигеназы («TET1»), ДНК деметилазы, хеликазы, ацетилтрансферазы, CREB-связывающего белка («CBP»), P300, O-связанной β-N-ацетилглюкозаминтрансферазы («OGT»), P300-CBP-ассоциированного фактора («PCAF»), гистон-метилтрансферазы, гистон-деметилазы, хромодомена, циклин-зависимой киназы-9 («CDK9»), фактора транскрипции, связывающего октамера («OCT1»), гистон-ацетилтрансферазы («HAT»), фактора-1 клетки-хозяина («HCF1») и гистондеацетилазы («HDAC»).

В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий белок, связывается с регуляторной молекулой, выбранной из группы, состоящей из CBP, P300, OGT, CAF, CDK9, NURF, BPTF, TET, TET1, HAT, HDAC, HCF1, OCT1, P-TEFb, циклин-T1, PRC2, ДНК-деметилазы, геликазы, ацетилтрансферазы, гистон-деацетилазы и метилированного лизина белка гистона.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит фрагмент, который связывается с OGT или CBP. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой остаток соединения, который связывает OGT или CBP.

В некоторых вариантах осуществления группа амина или карбоновой кислоты на конце заменена водородом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий бромодомен, представляет собой связывающий фрагмент BRD2, BRD3, BRD4 или BRDT. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, связывающий бромодомен, представляет собой фрагмент, связывающий BRD4.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула представляет собой белок, содержащий бромодомен, выбранный из BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула представляет собой BRD4. В определенных вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент представляет собой активатор BRD4.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула модулирует перестройку гистонов.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула модулирует гликозилирование, фосфорилирование, алкилирование или ацилирование гистонов.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула является фактором транскрипции.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула представляет собой РНК-полимеразу.

В некоторых вариантах осуществления регуляторная молекула представляет собой фрагмент, который регулирует активность РНК-полимеразы.

В некоторых вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент связывается с регуляторной молекулой, но не ингибирует активность регуляторной молекулы. В некоторых вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент связывается с регуляторной молекулой и ингибирует активность регуляторной молекулы. В некоторых вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент связывается с регуляторной молекулой и повышает активность регуляторной молекулы.

В определенных вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент связывается с активным центром регуляторной молекулы. В определенных вариантах осуществления рекрутирующий фрагмент связывается с регуляторным участком регуляторной молекулы.

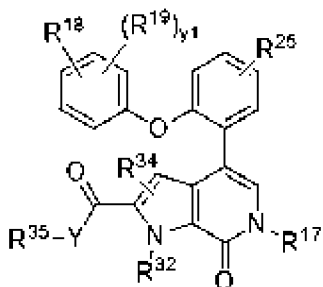
Аффинность связывания между регуляторным белком и вторым концом можно регулировать в зависимости от состава молекулы или типа белка. В некоторых вариантах осуществления второй конец связывает регуляторную молекулу с аффинностью менее чем около 600 нМ, около 500 нМ, около 400 нМ, около 300 нМ, около 250 нМ, около 200 нМ, около 150 нМ, около 100 нМ или около 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления второй конец связывает регуляторную молекулу с аффинностью менее чем около 300 нМ. В некоторых вариантах осуществления второй конец связывает регуляторную молекулу с аффинностью менее чем около 200 нМ. В некоторых вариантах осуществления второй конец способен связывать регуляторную молекулу с аффинностью более чем около 200 нМ, около 150 нМ, около 100 нМ, около 50 нМ, около 10 нМ или около 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления второй конец способен связывать регуляторную молекулу с аффинностью в диапазоне около 1-600 нМ, 10-500 нМ, 20-500 нМ, 50-400 нМ, 100-300 нМ или 50-200 нМ.

В некоторых вариантах осуществления второй конец представляет собой лиганд.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит пирролопиридинон. В некоторых вариантах осуществления пирролопиридинон замещен необязательно замещенным оксидибензолом. В некоторых вариантах осуществления второй конец

содержит необязательно замещенный 4-(2-феноксифенил)-6λ²-пирроло[2,3-с]пиридин-7(1H)-он.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B),

где,

Y представляет собой -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- или -O-;

R¹⁷ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

каждый R¹⁸ и R¹⁹ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, необязательно замещенный -C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксипалкил;

или R¹⁸ представляет собой -NR^AR^B;

R²⁵ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкинил, необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксипалкил, -SO₂R^A или -NHSO₂R^A;

R³² представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

R³⁴ представляет собой водород, галоген, -OH, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксипалкил;

R³⁵ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил;

каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил; и

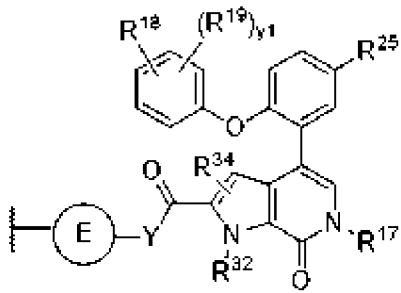
u₁ равен 1-3; и

при этом присоединение к линкеру происходит либо на R¹⁸, либо на R³⁵.

В некоторых вариантах реализации присоединение к линкеру осуществляется на R¹⁸.

В некоторых вариантах реализации присоединение к линкеру осуществляется на R³⁵.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-1), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-1),

где,

кольцо E отсутствует или представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил или необязательно замещенный 4-8 членный гетероцикл;

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

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксилалкил;

или R^{18} представляет собой $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксилалкил, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$ или $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{A}}$;

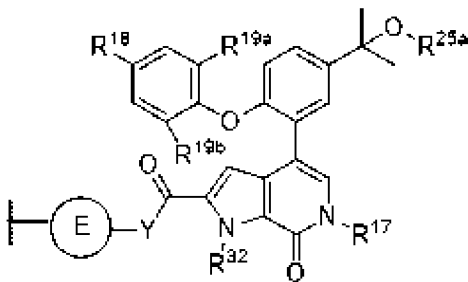
R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{34} представляет собой водород, галоген, $-\text{OH}$, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксилалкил;

каждый R^{A} и R^{B} независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

y_1 равен 1-3.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-2), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-2),

где,

кольцо E отсутствует или представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил или необязательно замещенный 4-8 членный гетероцикл;

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

R^{17} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^{18} представляет собой галоген;

R^{19a} представляет собой галоген, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

R^{19b} представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

R^{25a} представляет собой водород или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; и

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный моноциклический или гетероарил, где каждый арил или гетероарил необязательно замещен алкилом, амино, галогеном, гидроксигруппой, гидроксиалкилом или ПЭГ. В некоторых вариантах осуществления кольцо E необязательно замещено одним или более R^{33} , где каждый R^{33} независимо выбран из дейтерия, галогена, гидроксигруппы, амино, нитро, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ гетероалкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ галогеналкила, необязательно замещенного $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкила или необязательно замещенного (ПЭГ)₁₋₂₀.

В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой пиридин, пиазин или триазин. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой пиазин. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой триазин. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой пиазол. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой триазол, пиррол, имидазол, оксазол, оксадиазол, тиазол или тиadiaзол. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой триазол. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой имидазол или пиррол. В некоторых вариантах осуществления оксазол или оксадиазол. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой тиазол или тиadiaзол.

В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой фенил, замещенный одним или более $-\text{OH}$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ или $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой фенил, замещенный одним или более $-\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления кольцо E представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой метил, этил, пропил. В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{17} представляет собой пропил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, CN или NO_2 . В некоторых вариантах осуществления каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой бром, хлор, фтор, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой фтор или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой хлор, бром или фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{18} представляет собой фтор.

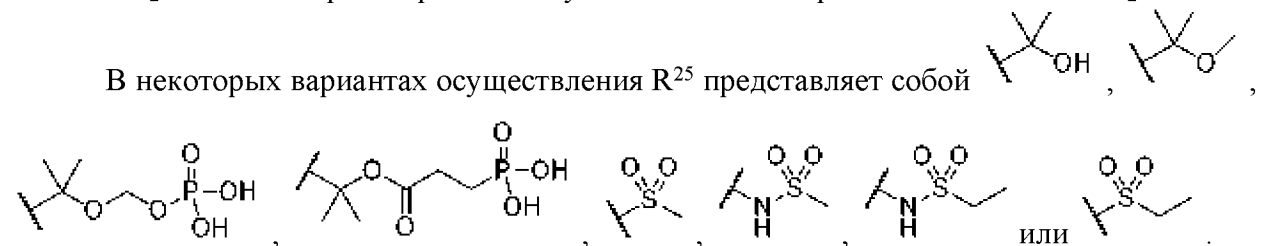
В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой галоген, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или необязательно замещенный C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой хлор, бром, фтор или метил. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой фтор или метил. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{19a} представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^{19a} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой хлор, бром, фтор или метил. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой фтор или метил. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{19b} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил или необязательно замещенный C_1 - C_6 гидроксиалкил, каждый из которых необязательно замещен группой амидо, алкила, алкинила, азида, аминоксо, галогена, галогеналкила, гидрокси, нитро, оксо (=O), гидроксида фосфора или ПЭГ.

В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил или необязательно замещенный C_{1-6} гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, каждый из которых необязательно замещен $-CN$, $-NH_2$, $-N_3$, $-OH$, CF_3 , $-OP(=O)(OH)_2$ или $-O(CH_2)OP(=O)(OH)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-NHSO_2R^A$, где R^A представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-NHSO_2Et$. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-NHSO_2Me$. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-SO_2R^A$, где R^A представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-SO_2Et$. В некоторых вариантах осуществления R^{25} представляет собой $-SO_2Me$.

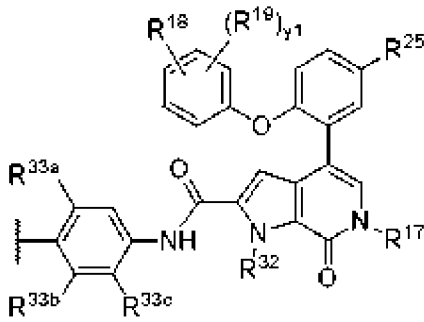


В некоторых вариантах осуществления R^{25a} представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} гетероалкил, или необязательно замещенный C_{1-6} гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{25a} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} гетероалкил, каждый из которых необязательно замещен $-CN$, $-NH_2$, $-N_3$, $-OH$, CF_3 , $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)(CH_2)_2P(=O)(OH)_2$ или $-(CH_2)OP(=O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{25a} представляет собой водород, метил, этил, $-OP(=O)(OH)_2$ или $-(CH_2)OP(=O)(OH)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеналкилом, гидроксидом фосфора. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-OP(=O)(OH)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой метил, этил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{32} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления y_1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления y_1 равен 2. В некоторых вариантах осуществления y_1 равен 3.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (В-3), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-3),

где,

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

или R^{18} представляет собой $-NR^A R^B$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, $-SO_2R^A$ или $-NHSO_2R^A$;

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^{33a} , R^{33b} и R^{33c} независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, амина, нитро, необязательно замещенного C_1-C_{20} алкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила или необязательно замещенного (ПЭГ)₁₋₂₀;

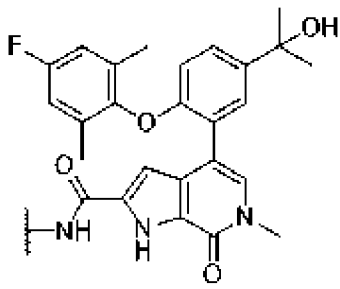
каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

y_1 равен 1-3.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{33a} , R^{33b} и R^{33c} независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, или необязательно замещенный (ПЭГ)₁₋₂₀. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{33a} , R^{33b} и R^{33c} независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный (ПЭГ)₁₋₂₀. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{33a} , R^{33b} и R^{33c} представляет собой водород.

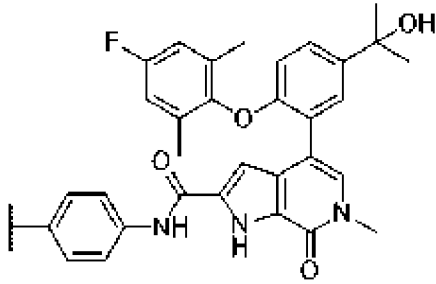
В некоторых вариантах осуществления R^{33a} представляет собой галоген, гидроксил, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{20} гетероалкил, или необязательно замещенный (ПЭГ)₁₋₂₀; и каждый R^{33b} и R^{33c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{33a} представляет собой необязательно замещенный (ПЭГ)₁₋₂₀; и каждый R^{33b} и R^{33c} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-4), или его фармацевтически приемлемую соль:



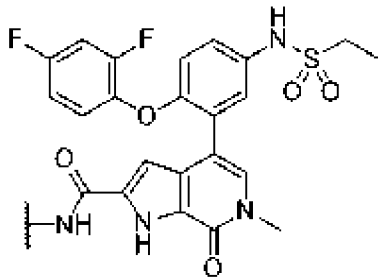
Формула (B-4).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-5), или его фармацевтически приемлемую соль:

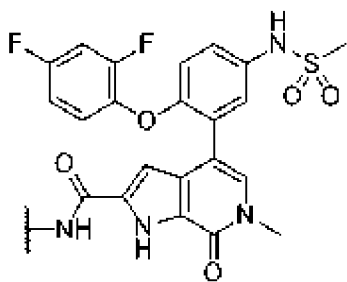


Формула (B-5).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-6) или (B-7), или его фармацевтически приемлемую соль:

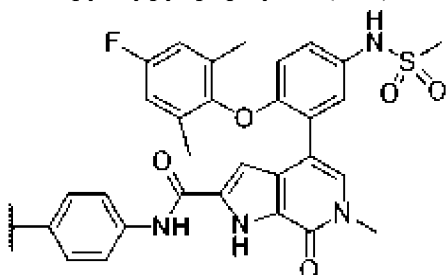


Формула (B-6) или



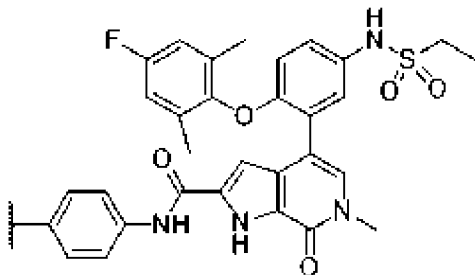
Формула (B-7).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-8), или его фармацевтически приемлемую соль:



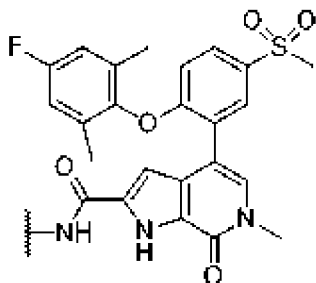
Формула (B-8).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-9), или его фармацевтически приемлемую соль:

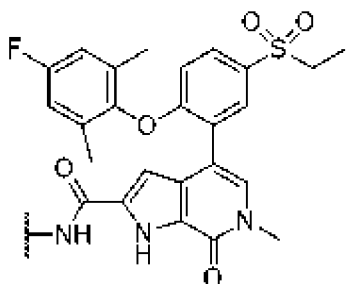


Формула (B-9).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-10) или (B-11), или его фармацевтически приемлемую соль:

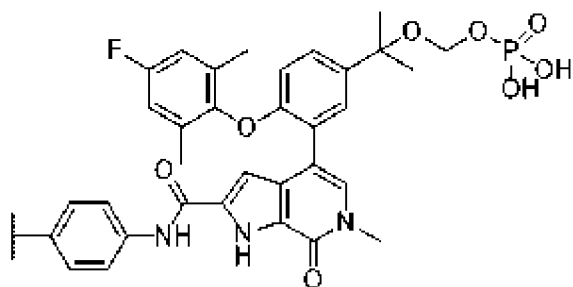


Формула (B-10) или

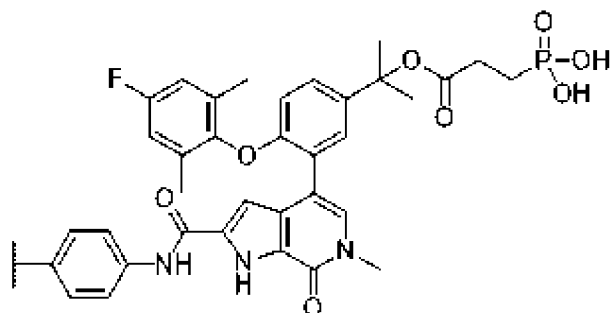


Формула (B-11).

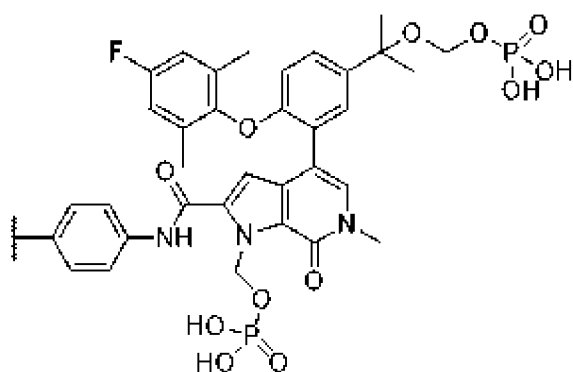
В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-12), (B-13) или (B-14), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-12),

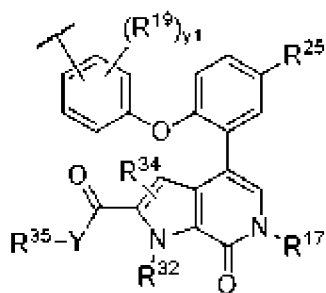


Формула (B-13), или



Формула (B-14).

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-15), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-15),

где,

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

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

R^{19} каждый независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, необязательно замещенный $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксилалкил;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно

замещенный C₁-C₆ алкинил, необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксиалкил, -SO₂R^A или -NHSO₂R^A;

R³² представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

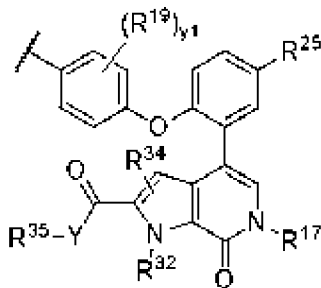
R³⁴ представляет собой водород, галоген, -ОН, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксиалкил;

R³⁵ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил, или необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил;

R^A представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, или необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил; и

y₁ равен 1-3.

В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-16), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (B-16),

где,

Y представляет собой -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- или -O-;

R¹⁷ представляет собой водород или C₁-C₆ алкил;

R¹⁹ каждый независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, необязательно замещенный -C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксиалкил;

R²⁵ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ гетероалкил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкенил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкинил, необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксиалкил, -SO₂R^A или -NHSO₂R^A;

R³² представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆ алкил;

R³⁴ представляет собой водород, галоген, -ОН, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил или необязательно замещенный C₁-C₆ гидроксиалкил;

R³⁵ представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенный C₁-C₆ галогеналкил, или необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил;

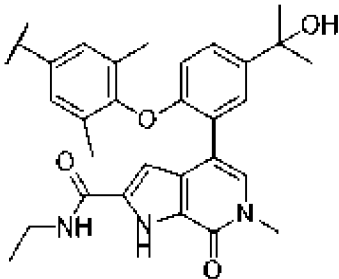
R^A представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил; и

y_1 равен 1-3.

В некоторых вариантах осуществления R^{34} представляет собой водород, галоген или -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^{34} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{34} представляет собой водород.

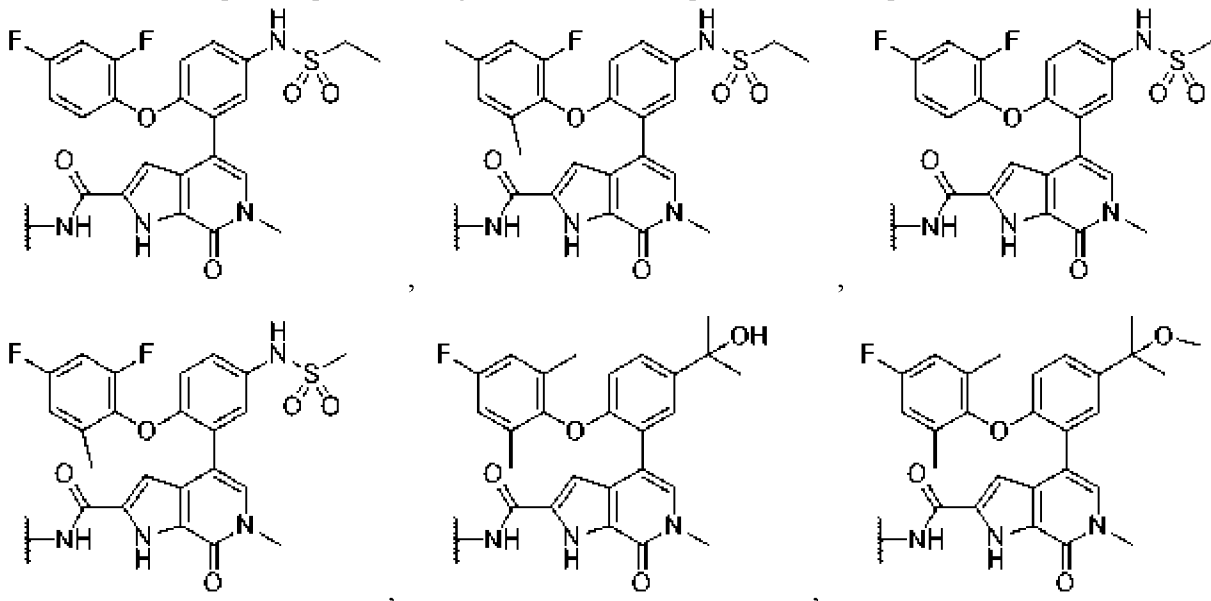
В некоторых вариантах осуществления R^{35} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^{35} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{35} представляет собой метил, этил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{35} представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил.

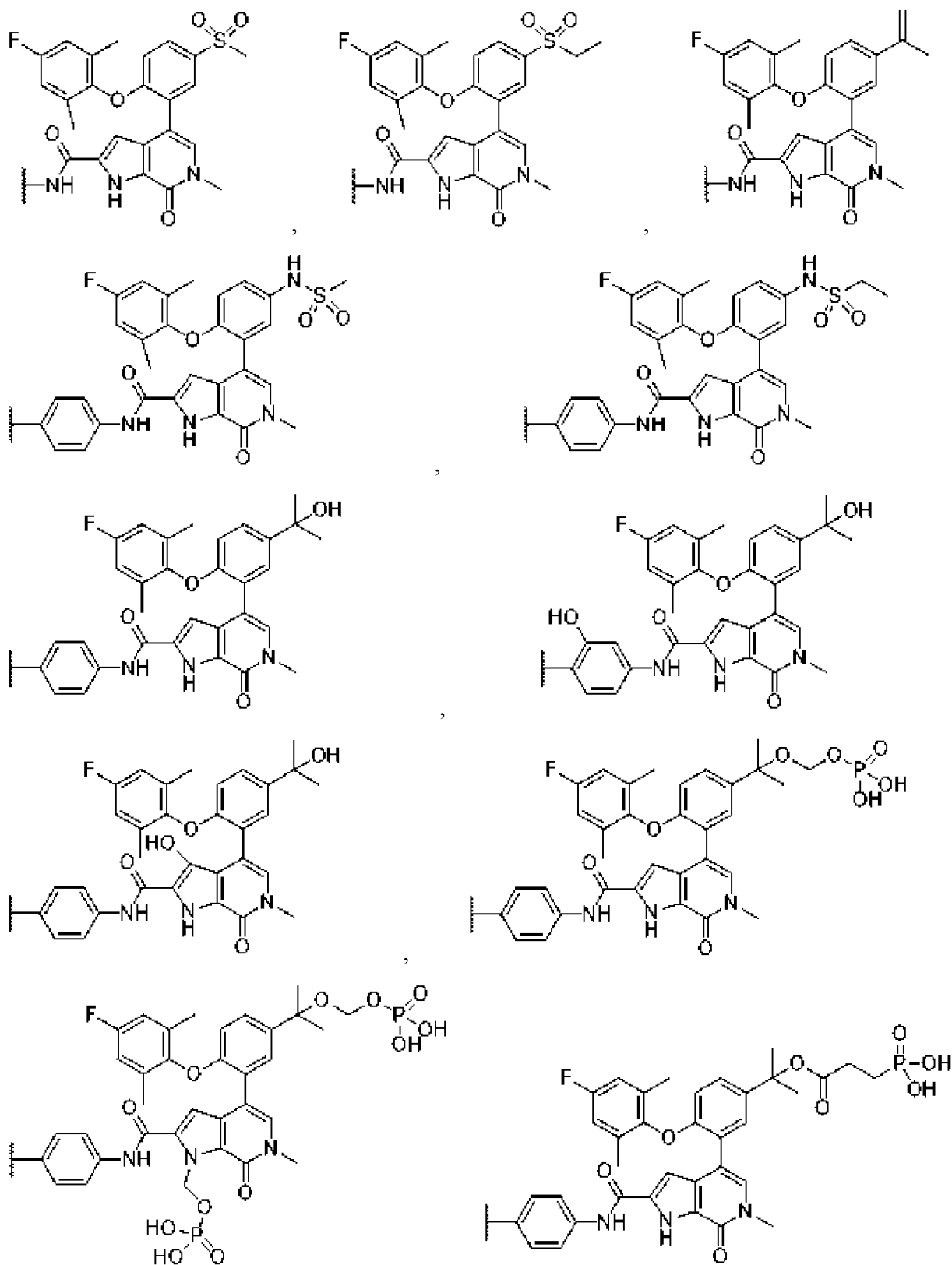
В некоторых вариантах осуществления второй конец содержит соединение, имеющее структуру формулы (B-17), или его фармацевтически приемлемую соль:

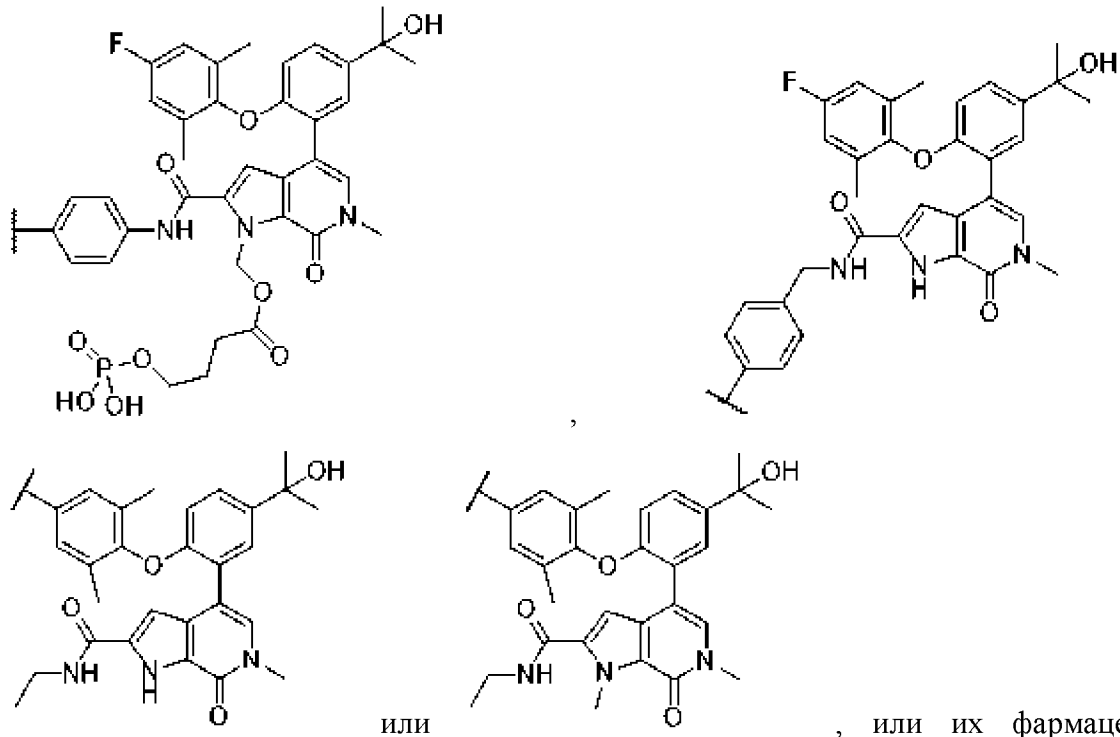


Формула (B-17).

В некоторых вариантах осуществления второй конец выбран из:







приемлемой соли.

Линкер - Олигомерный каркас

Олигомерный остов содержит линкер, который соединяет первый конец и второй конец и приближает регуляторную молекулу к целевому гену для модуляции экспрессии гена.

Длина линкера зависит от типа регуляторного белка, а также гена-мишени. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину менее чем около 50 ангстрем. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину от около 20 до 30 ангстрем.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит между 5 и 50 атомов цепи.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит мультимер, имеющий от 2 до 50 спейсерных фрагментов, причем спейсерный фрагмент независимо выбран из группы, состоящей из $-((CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$, $-((CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$, $-((CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$, необязательно замещенного C_1-C_{12} алкила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкенила, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкилена, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилена, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена, аминокислотного остатка, $-O-$, $-C(=O)NR^{4a}-$, $-NR^{4a}C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-NR^1-$, $-C(=O)O-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{4a}-$, $-NR^{4a}SO_2-$ и любых их комбинаций; где

каждый x независимо равен 2-4;

каждый y независимо равен 1-10;

каждый R^{3a} и R^{3b} независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного алкокси, необязательно замещенного амина, карбоксила, карбоксильного сложного эфира, ацила, ацилокси, ациламино, аминацила, необязательно

замещенного алкиламида, сульфонил, необязательно замещенного тиоалкокси, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероциклила; и

каждый R^{4a} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления олигомерная основная цепь содержит $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$, где,

каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, и где сумма a, b, c, d и e равна от 1 до 5;

каждый T^1, T^2, T^3, T^4 и T^5 независимо выбран из группы, выбранной из необязательно замещенного C_1-C_{12} алкилена, необязательно замещенного алкенилена, необязательно замещенного алкинилена, $(EA)_w$, $(EDA)_m$, $(ПЭГ)_n$, (модифицированного ПЭГ) $_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{2a}OH)_h-$, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкилена, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилена, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена, ацеталя, дисульфида, гидразина, углевода, бета-лактама и сложного эфира, где

w равен целому числу от 1 до 20;

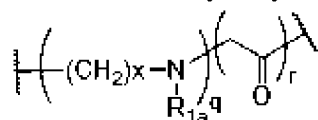
m равен целому числу от 1 до 20;

n равен целому числу от 1 до 30;

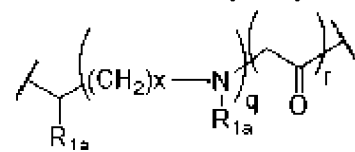
p равен целому числу от 1 до 20;

h равен целому числу от 1 до 12;

EA имеет следующую структуру



EDA имеет следующую структуру:



где каждый q независимо равен целому числу от 1 до 6, каждый x независимо равен целому числу от 1 до 4, а каждый r независимо равен 0 или 1;

$(ПЭГ)_n$ имеет структуру $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-$;

(модифицированный ПЭГ) $_n$ имеет структуру замены по меньшей мере одного $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-$ в $(ПЭГ)_n$ на $-(CH_2-CR^{2a}=CR^{2a}-CH_2-O)-$ или $-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-$;

AA представляет собой аминокислотный остаток;

каждый V^1, V^2, V^3, V^4 и V^5 независимо выбран из группы, состоящей из связи, $CO-$, $-NR^{1a}-$, $-CONR^{1a}-$, $-NR^{1a}CO-$, $-CONR^{1a}C_{1-4}$ алкила-, $-NR^{1a}CO-C_{1-4}$ алкила-, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{1a}-$, $-NR^{1a}SO_2-$ и $-P(=O)OH-$;

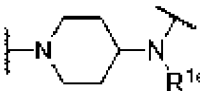
каждый R^{1a} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и

каждый R^{2a} и R^{2b} независимо выбраны из водорода, алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, алкинила, замещенного алкинила, галогена, алкокси, замещенного алкокси, amino, замещенного amino, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, ацила, ацилокси, ациламино, aminoацила, алкиламида, замещенного алкиламида, сульфонила, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, замещенного арила, гетероарила, замещенного гетероарила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, гетероциклила и замещенного гетероциклила.

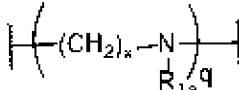
В некоторых вариантах осуществления каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, где сумма a, b, c, d и e равна 1. В некоторых вариантах осуществления каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, где сумма a, b, c, d и e равна 2. В некоторых вариантах осуществления каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, где сумма a, b, c, d и e равна 3. В некоторых вариантах осуществления каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, где сумма a, b, c, d и e равна 4. В некоторых вариантах осуществления каждый a, b, c, d и e независимо равен 0 или 1, где сумма a, b, c, d и e равна 5.

В некоторых вариантах осуществления n равен 3-9. В некоторых вариантах осуществления n равен 4-8. В некоторых вариантах осуществления n равен 5 или 6.

В некоторых вариантах осуществления каждый T^1, T^2, T^3 и T^4 , а T^5 независимо выбран из (C_1-C_{12}) алкила, замещенного (C_1-C_{12}) алкила, $(EA)_w$, $(EDA)_m$, $(ПЭГ)_n$, (модифицированного ПЭГ) $_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{2a}OH)_h-$, фенила, замещенного фенила, пиперидин-4-амино (P4A), парааминобензилоксикарбонила (PABC), метааминобензилоксикарбонила (MABC), парааминобензилокси (PABO), метааминобензилокси (MABO), парааминобензила, ацетальной группы, дисульфида, гидразина, углевода, бета-лактама, сложного эфира, $(AA)_p$ -MABC- $(AA)_p$, $(AA)_p$ -MABO- $(AA)_p$, $(AA)_p$ -PABO- $(AA)_p$ и $(AA)_p$ -PABC- $(AA)_p$. В некоторых вариантах осуществления пиперидин-4-амино (P4A)

представляет собой , где R^{1a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый T^1, T^2, T^3, T^4 и T^5 независимо выбран из C_1-C_{12} алкила, заещенного C_1-C_{12} алкила, $(EA)_w$, $(EDA)_m$, $(ПЭГ)_n$, (модифицированного ПЭГ) $_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{2a}OH)_h-$, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, 4-10 членного гетероциклоалкена необязательно замещенного 5-10 членного гетероарилена. В некоторых

вариантах осуществления EA имеет следующую структуру:  ; и EDA

имеет следующую структуру: 

В некоторых вариантах осуществления x равен 2-3 и q равен 1-3 для EA и EDA. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен.

В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой фенилен или замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой фенилен или фенилен, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из $-C_{1-6}$ алкила, галогена, OH или амина. В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой 5-10 членный гетероарилен или замещенный гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой 4-10-членный гетероциклен или замещенный гетероциклен. В некоторых вариантах осуществления T^4 или T^5 представляет собой гетероарилен или гетероциклен, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C_1 - C_6 алкила, галогена, OH или амина.

В некоторых вариантах осуществления T^1 , T^2 , T^3 , T^4 и T^5 и V^1 , V^2 , V^3 , V^4 и V^5 выбраны из следующей таблицы 2.

Таблица 2. Типичные линкеры.

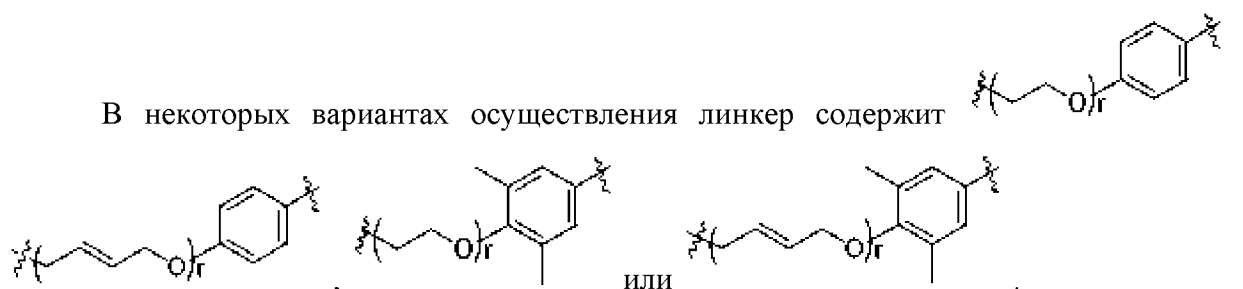
T^1	V^1	T^2	V^2	T^3	V^3	T^4	V^4	T^5	V^5
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	$(ПЭГ)_n$	$NR^{1a}C$ O	----	----	----	----
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	$(ПЭГ)_n$	O	ариле н	$NR^{1a}C$ O	----	----
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	$(ПЭГ)_n$	O	Заме щ. ариле н	$NR^{1a}C$ O	----	----
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	$(ПЭГ)_n$	O	NR^{1a} CO	C_1 - C_{12} алкил	Замещ. арилен	NR^{1a} CO
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	C_1 - C_{12} алкил	$NR^{1a}C$ O- C_1 - C_4 алкил	Заме щ. ариле н	NR^{1a}	----	----
C_1 - C_{12} алкилен	$CONR^1$ a	$(EA)_w$	CO	$(ПЭГ)_n$	O	Заме щ. ариле н	---	----	----
$(ПЭГ)_n$	$CONR^1$ a- C_1 - C_4 алкил	----	----	----	----	----	----	----	---
$(EA)_w$	CO	C_1 - C_{12} алкил	$CONR^{1a}$ - C_1 - C_4 алкил	----	----	----	----	----	---

C ₁ -C ₁₂ алкилен	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(ПЭГ) _n	NR ^{1a} C O-C ₁ - C ₄ алкил	----	----	----	----
(EA) _w	CO	(ПЭГ) _n	O	фенил	NR ¹¹ C O-C ₁₋₄ алкил	----	----	----	----
C ₁ -C ₁₂ алкилен	CONR ¹ _a	(ПЭГ) _n	CO	----	----	----	----	----	----
C ₁ -C ₁₂ алкилен	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	Моди ф. (ПЭГ) _n	O	ариле н	NR ^{1a} C O	----	----

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или ; или любые их комбинации, где г представляет собой целое число от 1 до 10, предпочтительно от 3 до 7; и X представляет собой O, S или NR^{1a}. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O или NR^{1a}. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O.

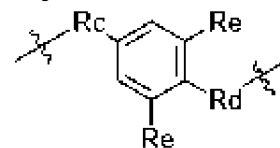
В некоторых вариантах осуществления линкер содержит или ; или любую их комбинацию; где по меньшей мере один -(CH₂-CH₂-O)- заменен на -((CR^{1a}R^{1b})_x-CH=CH-(CR^{1a}R^{1b})_x-O)-, или любую их комбинацию; W' отсутствует, (CH₂)₁₋₅, (CH₂)₁₋₅-O, (CH₂)₁₋₅-C(=O)NH-(CH₂)₁₋₅-O, (CH₂)₁₋₅-C(=O)NH-(CH₂)₁₋₅-, (CH₂)₁₋₅-NHC(=O)-(CH₂)₁₋₅-O или -(CH₂)₁₋₅-NHC(=O)-(CH₂)₁₋₅-; E³ представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ ариленовую группу, необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклоалкилен или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарилен; X представляет собой O, S или NH; каждый R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил; г равен целому числу между 1 и 10; а x равен целому числу между 1 и 15. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления E³ представляет собой C₆-C₁₀ ариленовую группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из C₁-C₆ алкила, галогена, OH или амина.

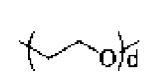
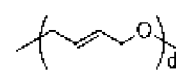
В некоторых вариантах осуществления E³ представляет собой фенилен или замещенный фенилен.

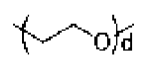


В некоторых вариантах осуществления линкер содержит $-X(CH_2)_m(CH_2CH_2O)_n-$, где X представляет собой -O-, -NH- или -S-, где m равен 0 или больше, а n равен не менее 1.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит следующий за вторым концом, где R_c выбран из связи, -N(R^{1a})-, -O- и -S-; R_d выбран из -N(R^{1a})-, -O- и -S-; и R_e независимо выбран из водорода и необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; и где R^{1a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.



В некоторых вариантах осуществления линкер содержит одну или более структур, выбранных из , , C₁-C₁₂ алкила, арилена, циклоалкилена, гетероарилена, гетероциклоалкилена, -O-, -C(=O)NR^{1a}-, -C(=O)-, -NR^{1a}-, -(CH₂CH₂CH₂O)_y- и -(CH₂CH₂CH₂NR^{1a})_y-, где каждый d и y независимо составляет 1-10, а каждый R^{1a} независимо представляет собой водород или C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления d равен 4-8.


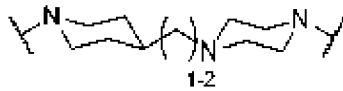


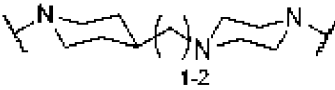

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит  и каждый d независимо равен 3-7. В некоторых вариантах осуществления d равен 4-6. В других вариантах осуществления d равен между 5-9.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит -N(R^{1a})(CH₂)_xN(R^{1b})(CH₂)_xN-, где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из водорода или необязательно замещенного C₁-C₆ алкила; и каждый x независимо равен целому числу в диапазоне 1-6.

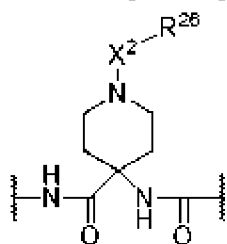
В некоторых вариантах осуществления линкер содержит -(CH₂-C(=O)N(R''))-(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(=O)-(CH₂)_x-C(=O)N(R'')-A²-, -(CH₂)_x-C(=O)N(R'')-(CH₂CH₂O)_y(CH₂)_x-C(=O)N(R'')-A²-, -C(=O)N(R'')-(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(=O)-(CH₂)_x-A²-, -(CH₂)_x-O-(CH₂CH₂O)_y(CH₂)_x-N(R'')C(=O)-(CH₂)_x-A²- или -N(R'')C(=O)-(CH₂)_x-C(=O)N(R'')-(CH₂)_x-O(CH₂CH₂O)_y(CH₂)_x-A²-; где R' представляет собой метил, R'' представляет собой водород; каждый x и y независимо равны целому числу от 1 до 10; каждый q независимо равен целому числу от 2 до 10; а каждый A² независимо выбран из связи, необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, необязательно замещенного C₆-C₁₂ арилена, необязательно замещенного C₃-C₇ циклоалкилена, необязательно замещенного 5-

10-членного гетероарилена, необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена.

В некоторых вариантах осуществления линкер содержит $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_{x1}-$ или $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O})_{x2}\text{-A}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{-O)}_{x3}$ -, где A^2 представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклоалкилен или спироциклен, а каждый x_1 , x_2 и x_3 независимо равен целому числу от 1-15.

В некоторых вариантах осуществления A^2 выбран из ,  или . В некоторых вариантах осуществления A^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления A^2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления A^2 представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления A^2 содержит фрагмент, имеющий структуру:



где,

X^2 отсутствует или представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-$; и

R^{26} представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ алкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления X^2 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{26} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ).

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен с первым концом группой, выбранной из $-C(=O)-$, $-NR^{1a}$ -, C_1-C_{12} алкила, $-C(=O)NR^{1a}$ - и $-NR^{1a}C(=O)-$; где каждый R^{1a} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_{12} алкилен, необязательно замещенный C_2-C_{10} алкенилен, необязательно замещенный C_2-C_{10} алкинилен, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен, необязательно замещенный C_3-C_7 циклоалкилен, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарилен и необязательно замещенный 4-10-членный гетероциклоалкилен.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен с первым концом группой, выбранной из $-C(=O)-$, $-NR^{1a}$ -, $-C(=O)NR^{1a}$ -, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{1a}C_1-C_4$ алкила-, $-NR^{1a}C(=O)-C_1-C_4$ алкила-, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{1a}$ -, $-NR^1SO_2-$, $-P(=O)OH-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, необязательно замещенного C_1-C_{12} алкилена, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкенилена, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинилена, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкилена, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилена и необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена, где каждый x независимо равен 1-4, каждый y независимо равен 1-4, и каждый R^{1a} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

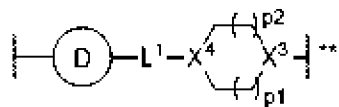
В некоторых вариантах осуществления линкер соединен с первым концом группой, выбранной из $-C(=O)-$, $-NR^{1a}$ -, C_{1-12} алкила, $-C(=O)NR^{1a}$ - и $-NR^{1a}C(=O)-$.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом группой, выбранной из $-C(=O)-$, $-NR^{1a}$ -, $-C(=O)NR^{1a}$ -, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{1a}C_1-C_4$ алкила-, $-NR^{1a}C(=O)-C_1-C_4$ алкила-, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{1a}$ -, $-NR^1SO_2-$, $-P(=O)OH-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, необязательно замещенного C_1-C_{12} алкилена, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкенилена, необязательно замещенного C_2-C_{10} алкинилена, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкилена, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилена и необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена, где каждый x независимо равен 1-4, каждый y независимо равен 1-4, и каждый R^{1a} независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом группой, выбранной из $-C(=O)-$, $-NR^{1a}$ -, $-C(=O)NR^{1a}$ -, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, $-O-$, необязательно замещенного C_1-C_{12} алкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_3-C_7 циклоалкилена, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарилена и необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена, где каждый x независимо равен 1-4, каждый y независимо равен 1-4, а каждый R^1 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом группой, выбранной из необязательно замещенного 4-10-членного гетероциклоалкилена.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом с помощью фрагмента, содержащего структуру формулы (С-1), или ее фармацевтически приемлемую соль:



Формула (С-1),

где,

Кольцо D отсутствует или представляет собой необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен;

L¹ отсутствует или представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный C₂-C₁₀ алкенилен или необязательно замещенный C₂-C₁₀ алкинилен;

каждый X³ и X⁴ независимо представляет собой СН или N;

каждый p₁ и p₂ независимо равен 0-3; и

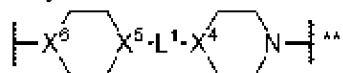
** обозначает присоединение ко второму концу.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D отсутствует. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой C₄-C₇ гетероциклоалкилен.

В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X³ представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X⁴ представляет собой СН.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом с помощью фрагмента, содержащего структуру формулы (С-2), или ее фармацевтически приемлемую соль:



Формула (С-2),

где

L¹ отсутствует или представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный C₂-C₁₀ алкенилен или необязательно замещенный C₂-C₁₀ алкинилен;

X⁴ независимо представляет собой СН или N;

каждый X⁵ и X⁶ независимо представляет собой N или СН; и

** обозначает соединение со вторым концом.

В некоторых вариантах осуществления каждый X⁴ и X⁵ независимо представляет собой N или СН; и X⁶ представляет собой N.

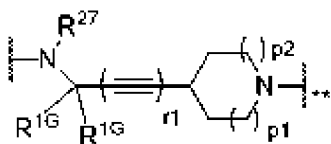
В некоторых вариантах осуществления L¹ отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-(CR^{1G}R^{1G})_x-$ (алкилен) $_2-(CR^{1G}R^{1G})_y-$; где каждый x и y независимо равен 0 или 1; и каждый R^{1G} представляет собой водород или C_1-C_3 алкил.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой C_1-C_3 алкилен, C_2-C_4 алкенилен или C_2-C_4 алкинилен.

В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C\equiv C-$, или $-C\equiv C-C\equiv C-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C\equiv C-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-C\equiv C-C\equiv C-$.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом с помощью фрагмента, содержащего структуру формулы (С-3) или ее фармацевтически приемлемую соль:



Формула (С-3),

где,

каждый p_1 и p_2 независимо равен 0-3;

r_1 равен 1-3;

R^{27} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил, необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил, $-C(=O)(C_1-C_{50}$ алкил) или $-C(=O)(C_1-C_{50}$ гетероалкил), причем каждый алкил и гетероалкил является необязательно замещенным

каждый R^{1G} независимо представляет собой водород или C_1-C_3 алкил; и

** обозначает соединение со вторым концом.

В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{50} алкил или необязательно замещенный C_1-C_{50} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой $-C(=O)(C_1-C_{50}$ алкил) или $-C(=O)(C_1-C_{50}$ гетероалкил), где каждый алкил и гетероалкил является необязательно замещенным.

В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{50} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{40} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{30} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{20} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{10} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{50} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{40} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{30} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{27} представляет собой C_1-C_{20} гетероалкил. В некоторых вариантах

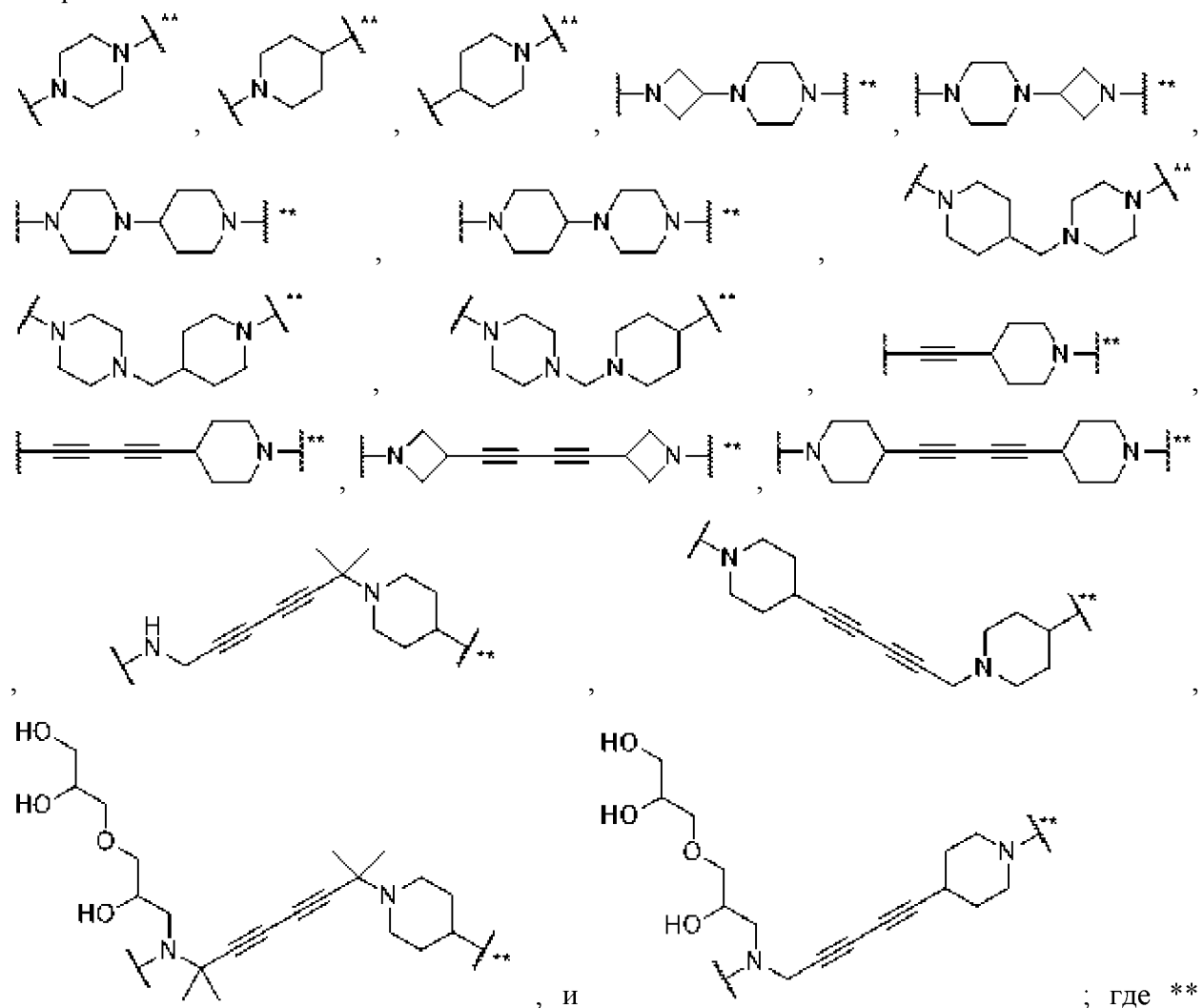
осуществления R^{27} представляет собой C_1 - C_{10} гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1G} независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{1G} независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления C_1 - C_3 алкил представляет собой метил, этил или пропил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1G} независимо представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления p_1 равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p_1 равен 0. В некоторых вариантах осуществления p_1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления p_1 равен 2.

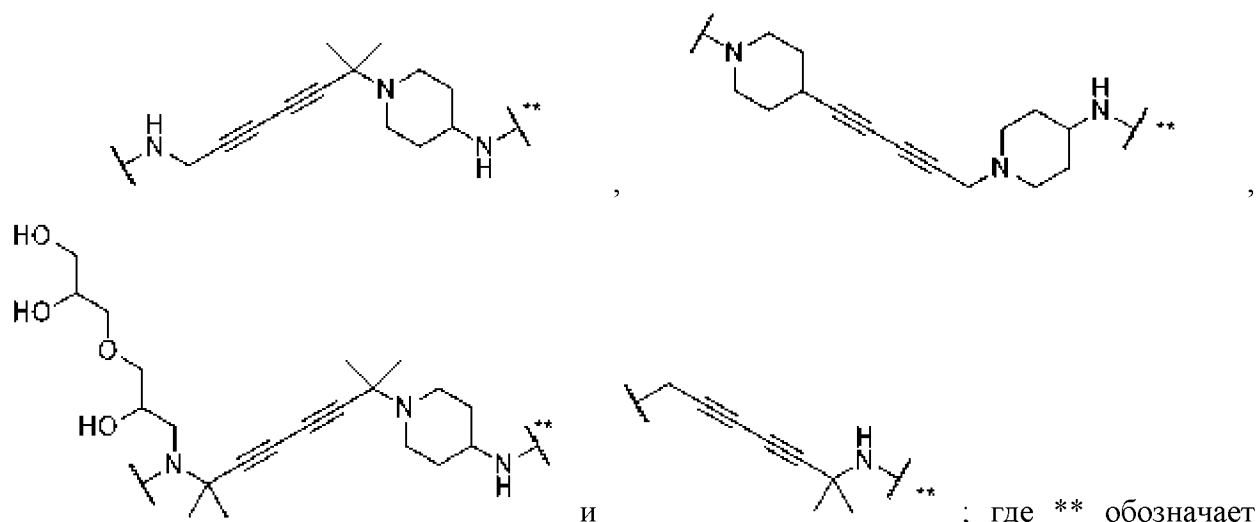
В некоторых вариантах осуществления r_1 равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления r_1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления r_1 равен 2.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом группой, выбранной из



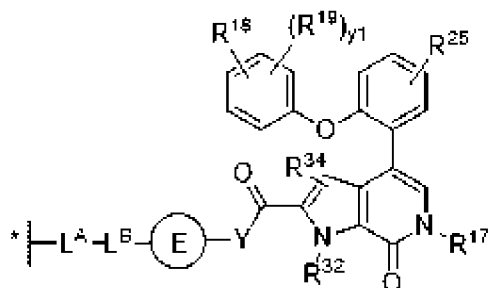
обозначает связь со вторым концом.

В некоторых вариантах осуществления линкер соединен со вторым концом группой, выбранной из:



соединение со вторым концом.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-1), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-1),

где,

кольцо E отсутствует или представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил или необязательно замещенный 4-8 членный гетероцикл;

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

L^{A} представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен или необязательно замещенный ПЭГ;



L^{B} отсутствует или представляет собой

, где

Кольцо D отсутствует или представляет собой необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен;

L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкенилен или необязательно замещенный $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкинилен;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой CH или N ;

каждый p_1 и p_2 независимо равен 0-3; и

** обозначает точку соединения с кольцом E или Y;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой CH или N ;

R^{17} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, необязательно замещенный $\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

или R^{18} представляет собой $-\text{NR}^A\text{R}^B$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкенил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкинил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил, $-\text{SO}_2\text{R}^A$ или $-\text{NHSO}_2\text{R}^A$;

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^{34} представляет собой водород, галоген, $-\text{OH}$, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкил;

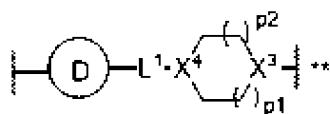
каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или необязательно замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкил; и

y_1 равен 1-3; и

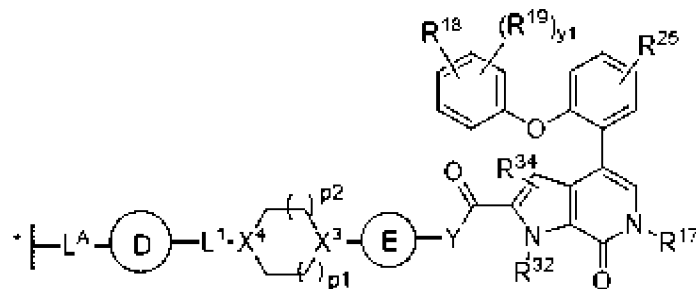
* обозначает присоединение к первому концу.

В некоторых вариантах осуществления L^B отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления L^B представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-2), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-2),

где,

Кольцо D отсутствует или представляет собой необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен;

кольцо E отсутствует или представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический или гетероарил или необязательно замещенный 4-8 членный гетероцикл;

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

L^A представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен или необязательно замещенный ПЭГ;

L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный C_2-C_{10} алкенилен или необязательно замещенный C_2-C_{10} алкинилен;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой СН или N;

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

или R^{18} представляет собой $-NR^A R^B$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, $-SO_2R^A$ или $-NHSO_2R^A$;

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

R^{34} представляет собой водород, галоген, -OH, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

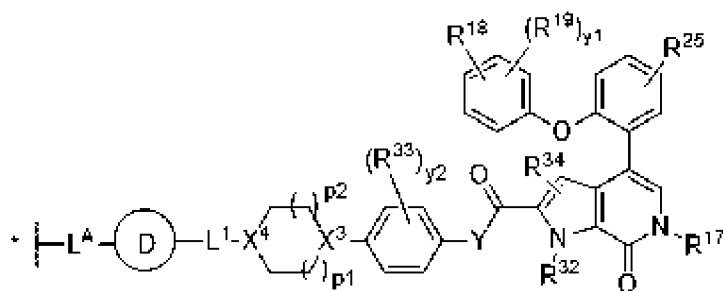
каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

каждый p_1 и p_2 независимо равен 0-3;

y_1 равен 1-3; и

* обозначает присоединение к первому концу.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-3), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-3),

где,

Кольцо D отсутствует или представляет собой необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероциклоалкилен;

Y представляет собой $-CH_2NH-$, CH_2O- , $-NH-$ или $-O-$;

L^A представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен или необязательно замещенный ПЭГ;

L^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный C_2-C_{10} алкенилен или необязательно замещенный C_2-C_{10} алкинилен;

каждый X^3 и X^4 независимо представляет собой СН или N;

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

или R^{18} представляет собой $-NR^A R^B$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, $-SO_2R^A$ или $-NHSO_2R^A$;

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^{33} независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, амина, нитро, необязательно замещенного C_1-C_{20} алкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила или необязательно замещенного (ПЭГ)₁₋₂₀;

R^{34} представляет собой водород, галоген, -ОН, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

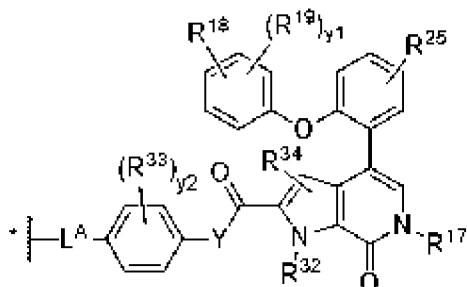
каждый p_1 и p_2 независимо равен 0-3;

y_2 равен 1-3;

y_1 равен 1-3; и

* обозначает присоединение к первому концу.

В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-4), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-4),

где,

Y представляет собой $-CH_2NH-$, CH_2O- , $-NH-$ или $-O-$;

L^A представляет собой необязательно замещенный алкилен, необязательно замещенный гетероалкилен или необязательно замещенный ПЭГ;

R^{17} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил;

каждый R^{18} и R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

или R^{18} представляет собой $-NR^A R^B$;

R^{25} представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил, $-SO_2R^A$ или $-NHSO_2R^A$;

R^{32} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил;

каждый R^{33} независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, амина, нитро, необязательно замещенного C_1-C_{20} алкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} гетероалкила, необязательно замещенного C_1-C_{20} галогеналкила, необязательно замещенного C_1-C_6 гидроксиалкила или необязательно замещенного (ПЭГ)₁₋₂₀;

R^{34} представляет собой водород, галоген, $-OH$, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гидроксиалкил;

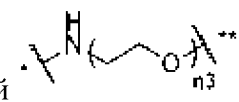
каждый R^A и R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил или необязательно замещенный C_1-C_6 гетероалкил;

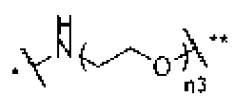
y_2 равен 1-3;

y_1 равен 1-3; и

* обозначает присоединение к первому концу.

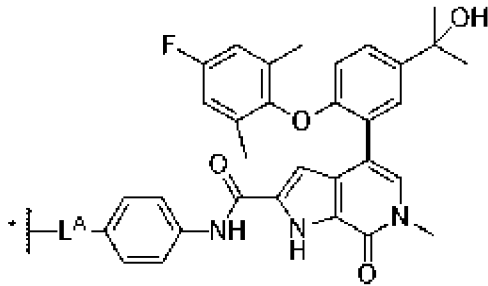
В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{20} алкилен или необязательно замещенный C_2-C_{20} гетероалкилен, необязательно замещенный C_2-C_4 алкинил или необязательно замещенный PEG_{1-20} , причем каждый необязательно замещен алкилом, амина, циано, галогеналкилом или оксо ($=O$).

В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой , где n_3 равен 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15; * обозначает соединение с первым концом; и ** обозначает точку соединения с фенилом. В некоторых вариантах осуществления L^A

представляет собой , где n_3 равен 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15; * обозначает соединение с первой конечной точкой; и ** обозначает точку соединения с фенилом. В некоторых вариантах осуществления n_3 равен 7. В некоторых вариантах осуществления n_3 равен 8. В некоторых вариантах осуществления n_3 равен 9. В некоторых вариантах

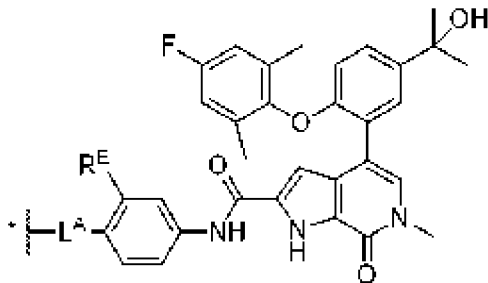
осуществления n_3 равен 10. В некоторых вариантах осуществления n_3 равен 11. В некоторых вариантах осуществления n_3 равен 12.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-5), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-5).

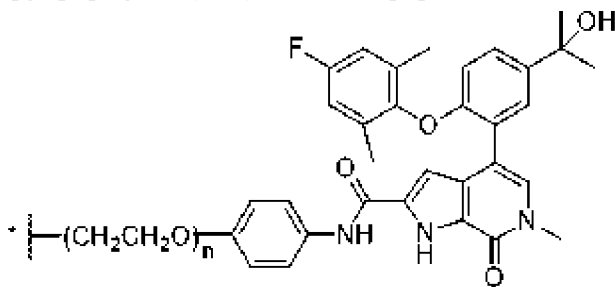
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-6), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-6),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

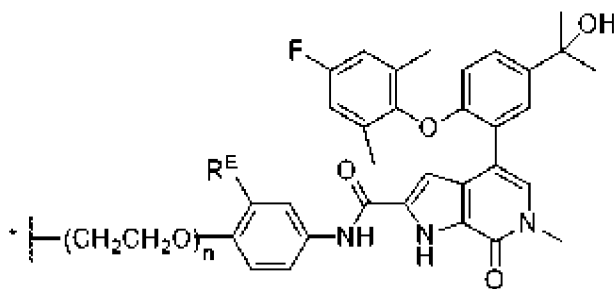
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-7), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-7),

где n равен 1-20.

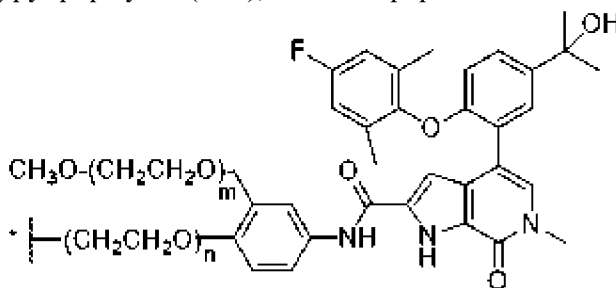
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-8), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-8),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

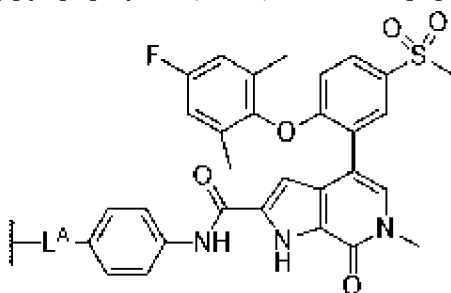
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-9), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-9),

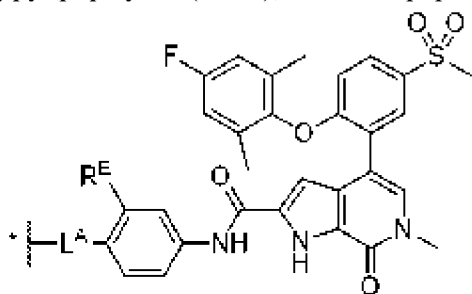
где, m равен от 1-20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-10), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-10).

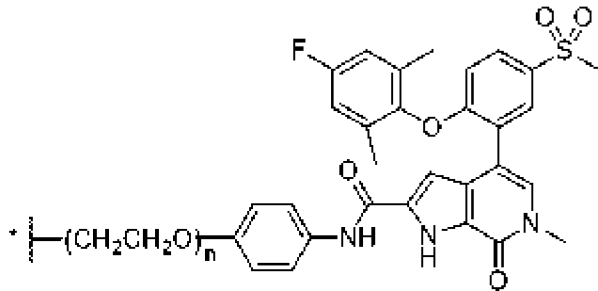
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-11), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-11),

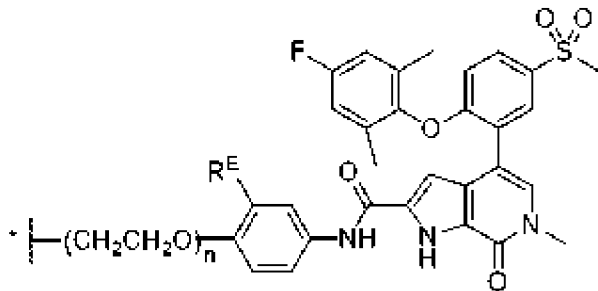
где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-12), или его фармацевтически приемлемую соль:



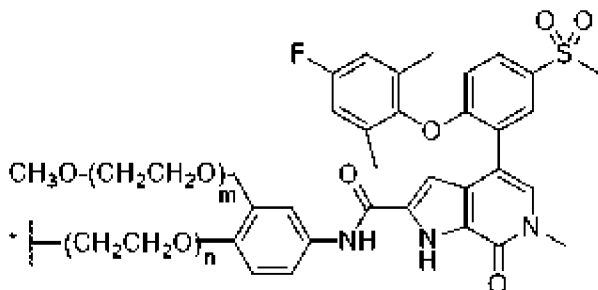
Формула (D-12),
где, n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-13), или его фармацевтически приемлемую соль:



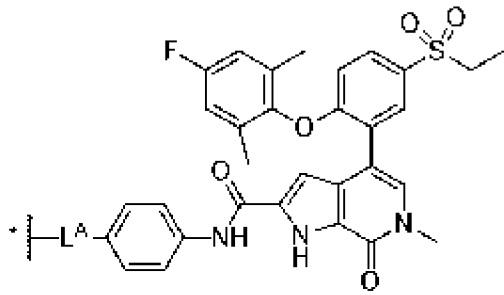
Формула (D-13),
где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$ или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$; m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-14), или его фармацевтически приемлемую соль:



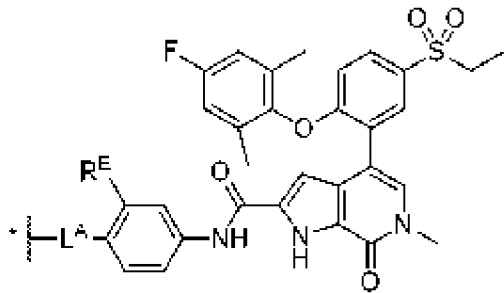
Формула (D-14),
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-15), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-15).

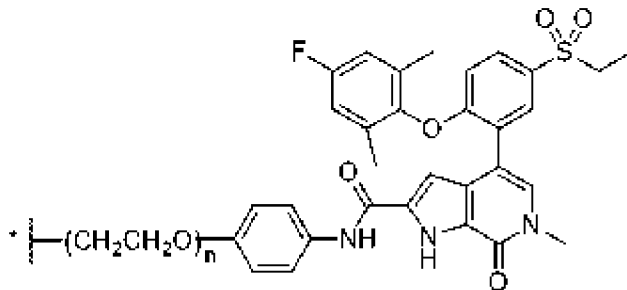
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-16), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-16),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

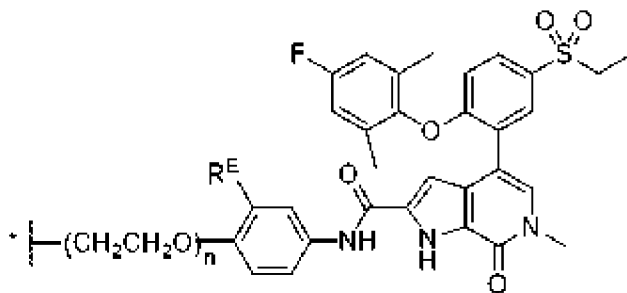
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-17), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-17),

где, n равен 1-20.

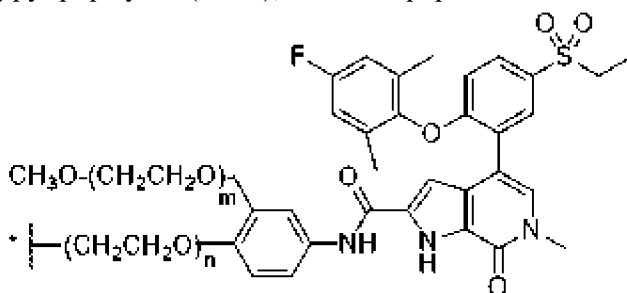
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-18), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-18),

где, R^E представляет собой -OH, -(OCH₂CH₂)_m-OH, или -(OCH₂CH₂)_m-O(C₁-C₆ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

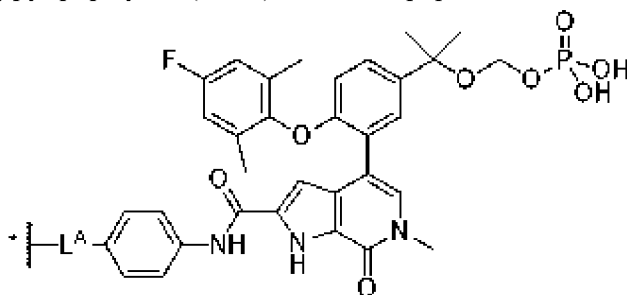
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-19), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-19),

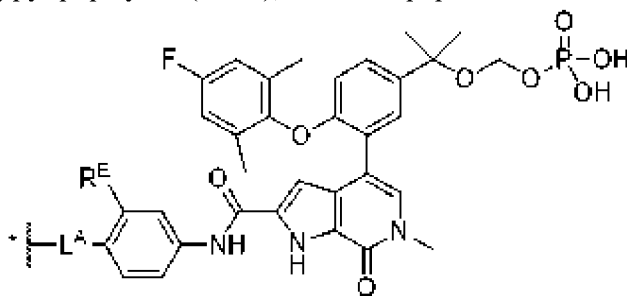
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-20), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-20).

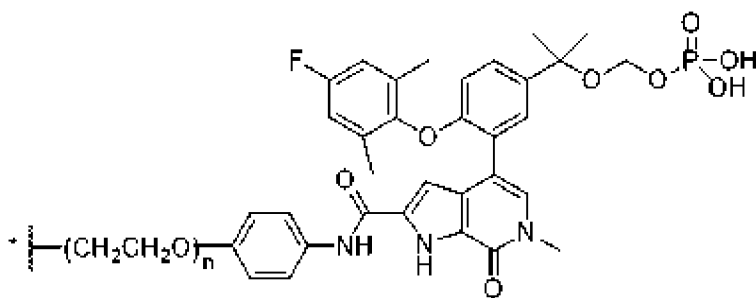
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-21), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-21),

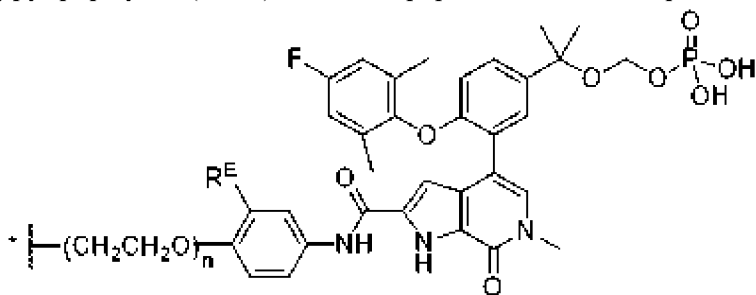
где, R^E представляет собой -OH, -(OCH₂CH₂)_m-OH, или -(OCH₂CH₂)_m-O(C₁-C₆ алкил) и m равен от 1 до 20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-22), или его фармацевтически приемлемую соль:



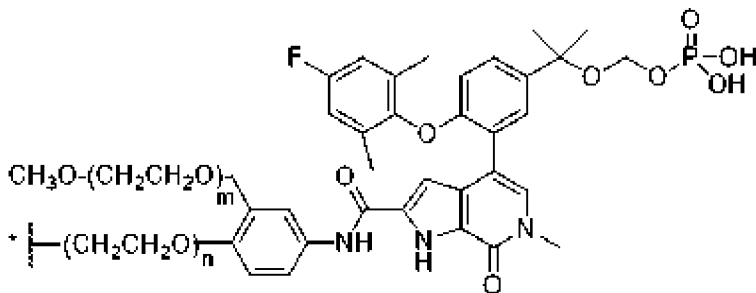
Формула (D-22),
где, n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-23), или его фармацевтически приемлемую соль:



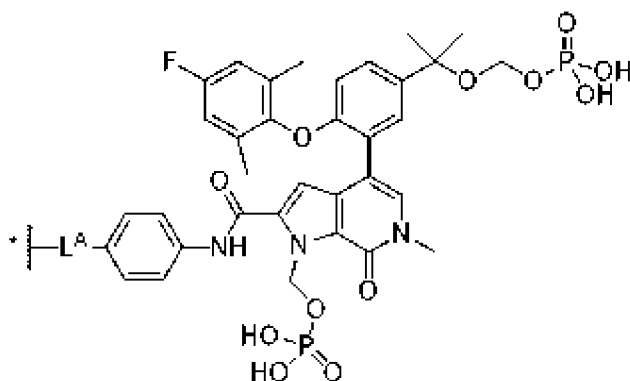
Формула (D-23),
где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-24), или его фармацевтически приемлемую соль:



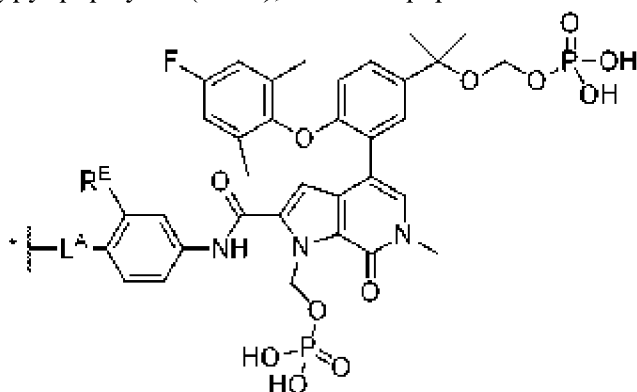
Формула (D-24),
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-25), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-25).

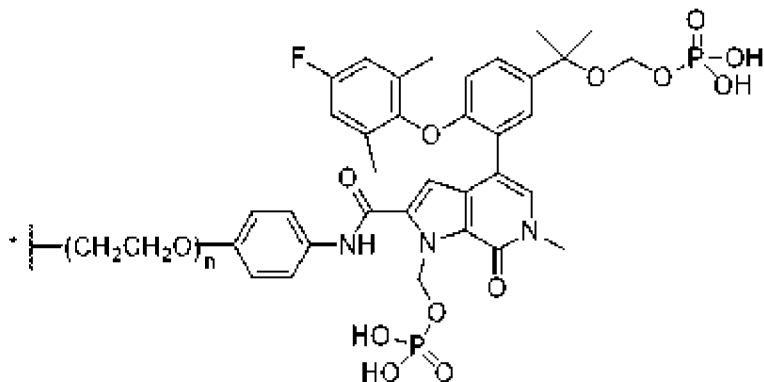
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-26), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-26),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

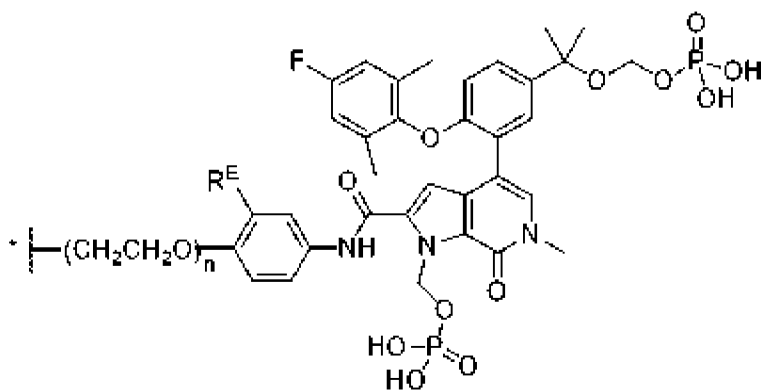
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-27), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-27),

где, n равен 1-20.

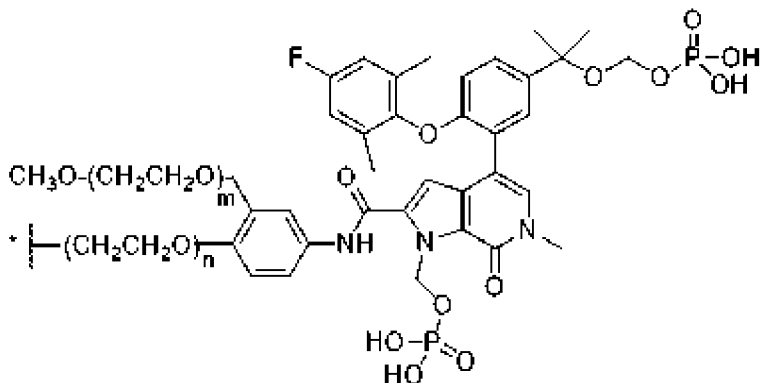
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-28), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-28),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$ или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

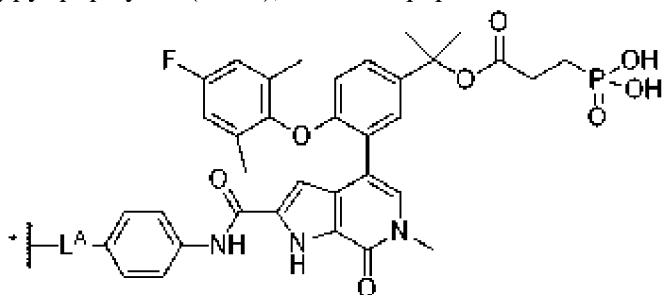
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-29), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-29),

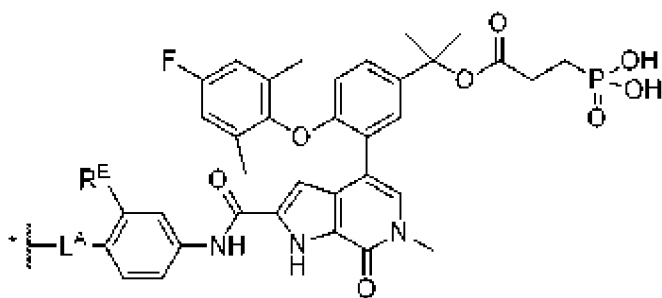
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-30), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-30).

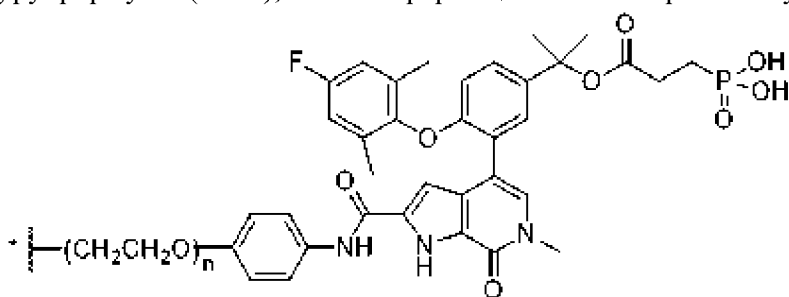
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-31), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-31),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

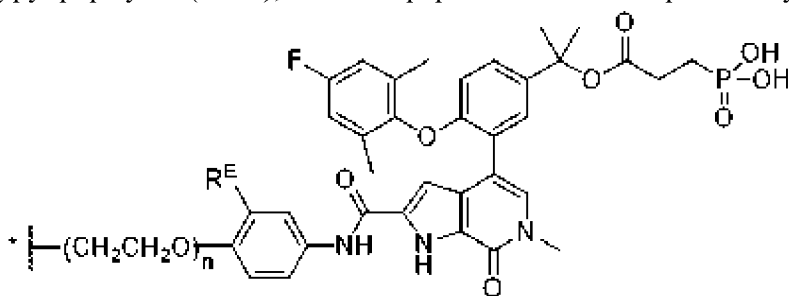
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-32), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-32),

где, n равен 1-20.

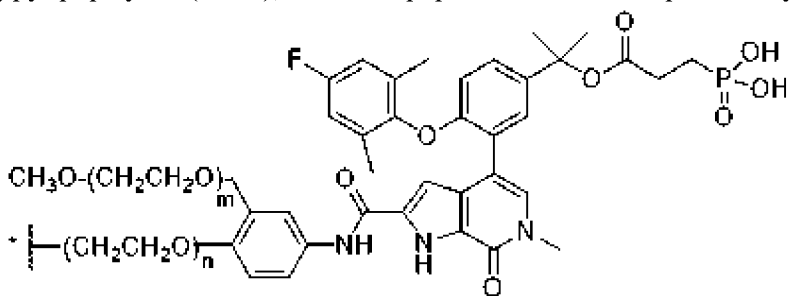
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-33), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-33),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$; m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

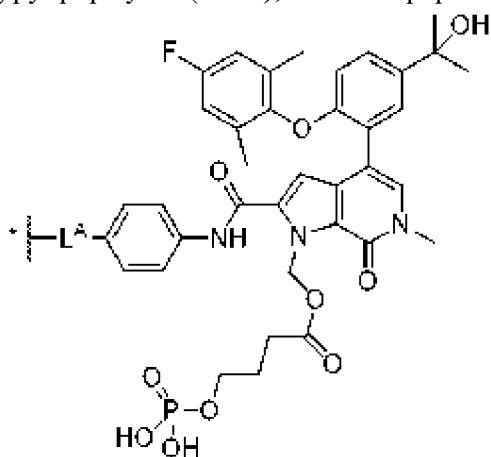
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-34), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-34),

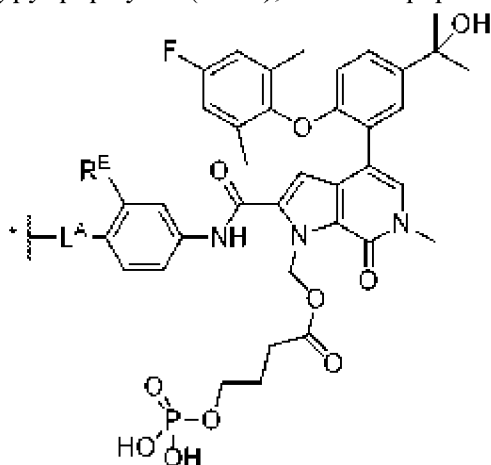
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-35), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-35).

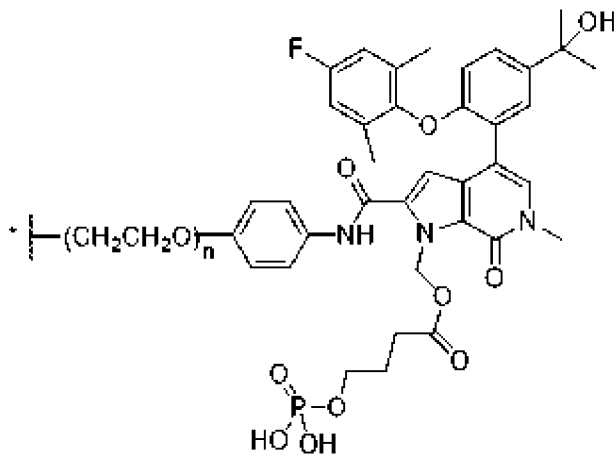
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-36), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-36),

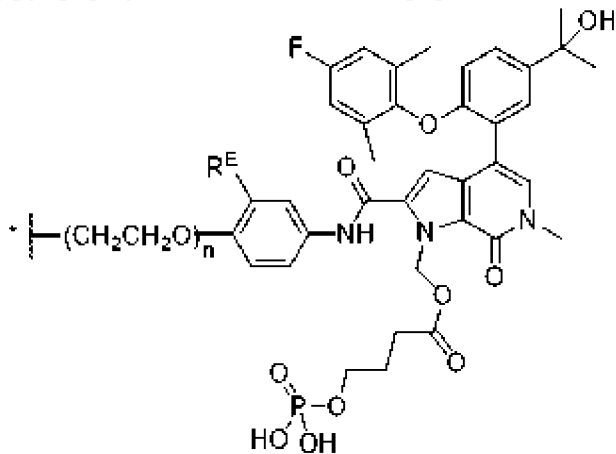
где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и m равен от 1 до 20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-37), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-37),
где, n равен 1-20.

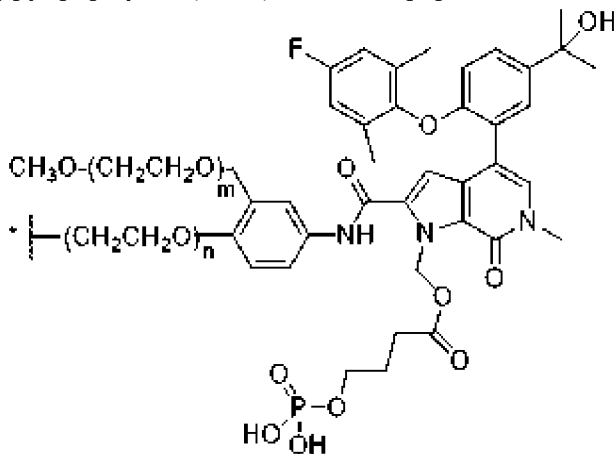
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-38), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-38),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

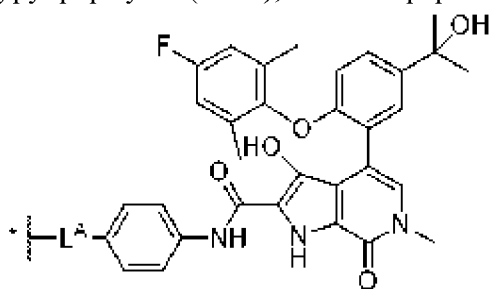
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-39), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-39),

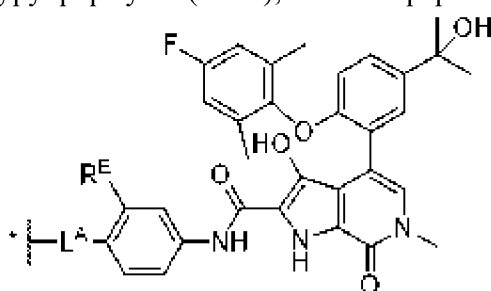
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-40), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-40).

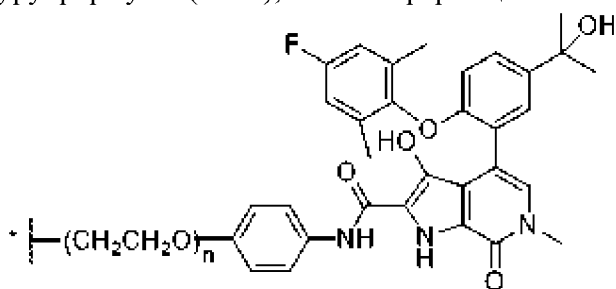
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-41), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-41),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); а m равен 1-20.

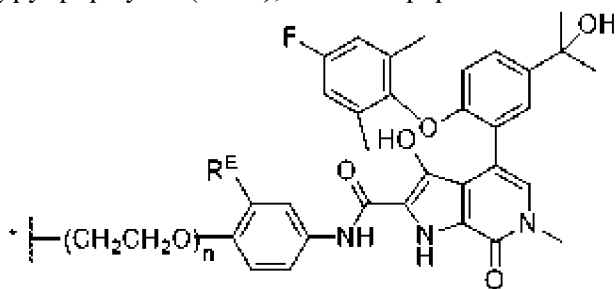
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-42), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-42),

где, n равен 1-20.

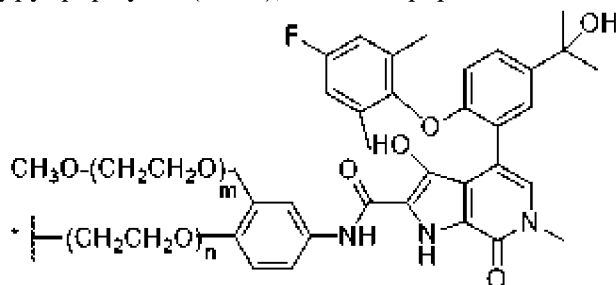
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-43), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-43),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

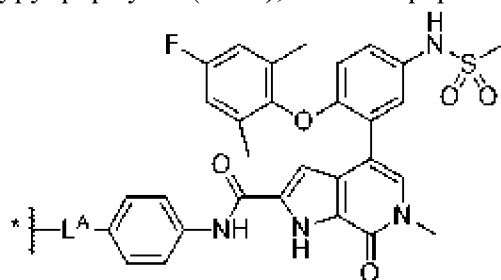
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-44), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-44),

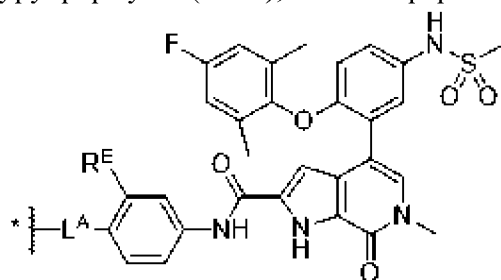
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-45), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-45).

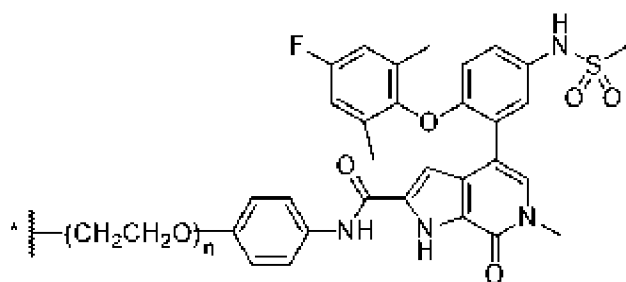
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-46), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-46),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); а m равен от 1 до 20.

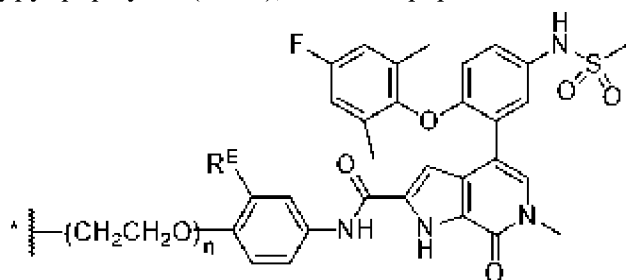
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-47), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-47),

где, n равен 1-20.

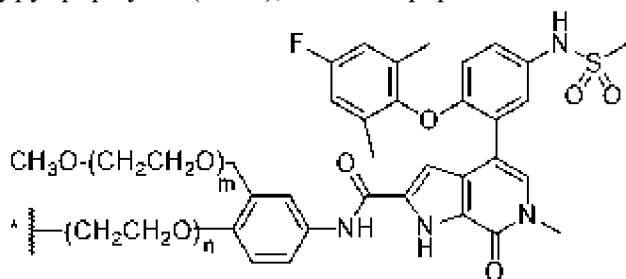
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-48), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-48),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

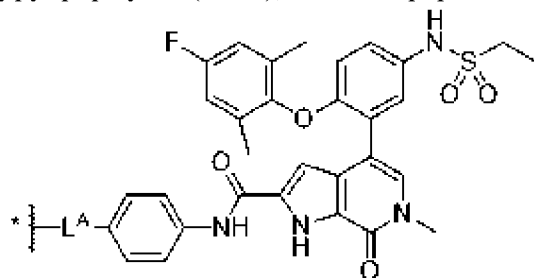
В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-49), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-49),

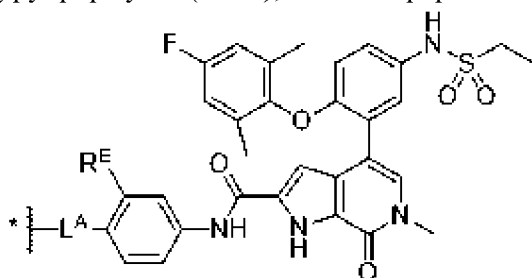
где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединения содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-50), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-50).

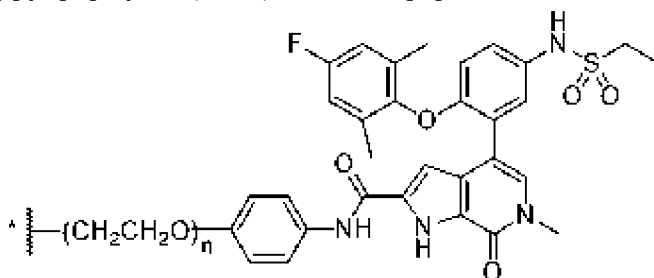
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-51), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-51),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); а m равен от 1 до 20.

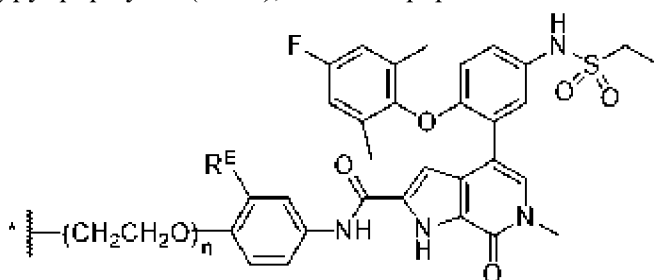
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-52), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-52),

где, n равен 1-20.

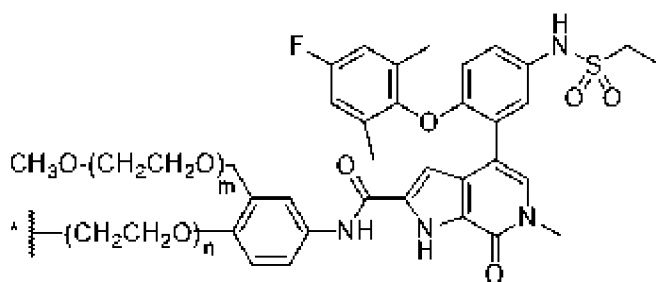
В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-53), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-53),

где, R^E представляет собой $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, или $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6$ алкил); m равен от 1 до 20; а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение содержит фрагмент, имеющий структуру формулы (D-54), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула (D-54),

где, m равен от 1 до 20, а n равен 1-20.

В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_{20} гетероалкилен или необязательно замещенный ПЭГ $_{1-20}$, причем каждый необязательно замещен алкилом, амино, циано, галогеналкилом или оксо (=O). В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой C_2 - C_{20} гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой PEG_{1-20} . В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой $-NH(CH_2CH_2-O)_n-$ или $-(CH_2CH_2-O)_n-$, где n равен 1-20. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой C_2 - C_{20} гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой PEG_{1-20} . В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой $-NH(CH_2CH_2-O)_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^A представляет собой $-(CH_2CH_2-O)_n-$.

В некоторых вариантах осуществления n равен 1-15. В некоторых вариантах осуществления n равен 7-15. В некоторых вариантах осуществления n равен 8-15. В некоторых вариантах осуществления n равен 9-15. В некоторых вариантах осуществления n равен 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15.

Также предложены варианты осуществления, в которых любой вариант осуществления, указанный выше, может быть объединен с любым одним или более из данных вариантов осуществления, при условии, что комбинация не является взаимоисключающей.

В контексте данного документа два варианта осуществления являются «взаимоисключающими», когда один из них определен как нечто, отличающееся от другого. Например, вариант осуществления, в котором две группы объединяются с образованием циклоалкила, является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором одна группа представляет собой этил, а другая группа представляет собой водород. Аналогично, вариант осуществления, в котором одна группа представляет собой CH_2 , является взаимоисключающей с вариантом осуществления, в котором та же самая группа представляет собой NH .

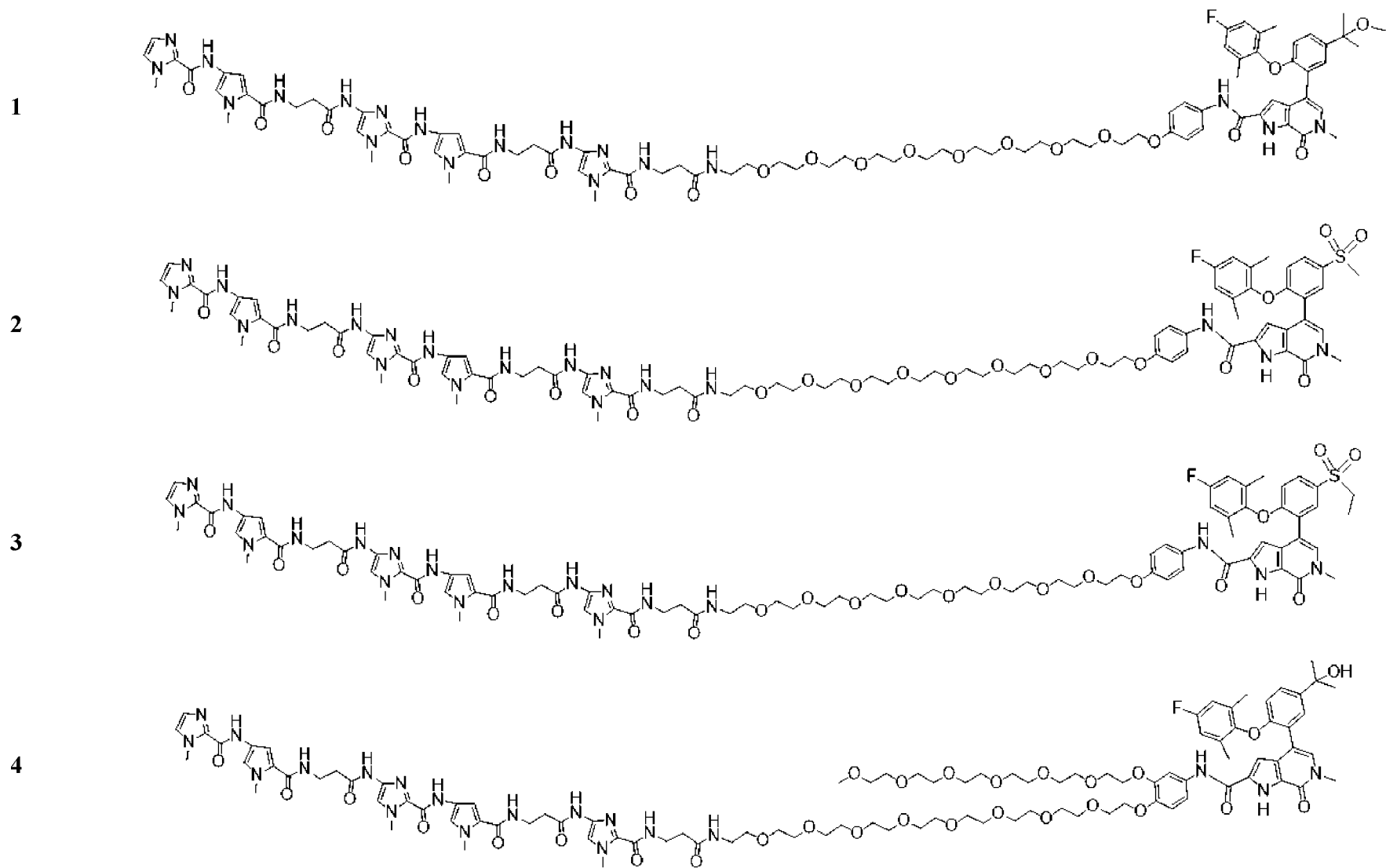
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из таблицы 3, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из таблицы 3.

В некоторых вариантах осуществления неограничивающие примеры соединений, описанных в данном документе, представлены в таблице 3 (следующая страница).

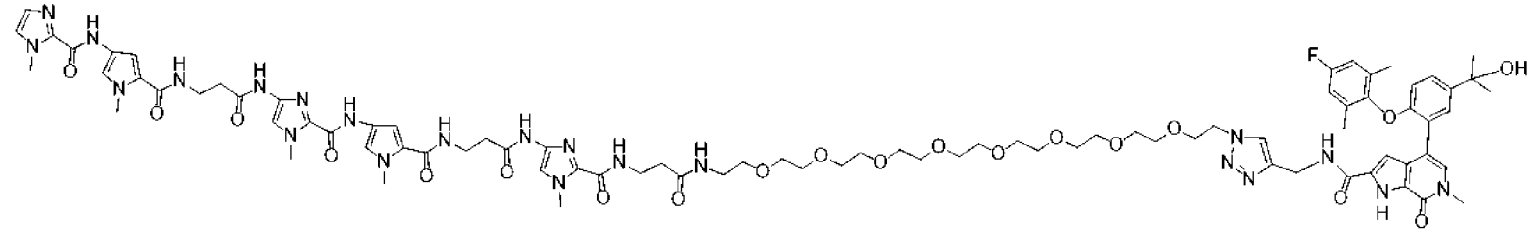
Таблица 3. Соединения по данному изобретению.

№
Соедин.

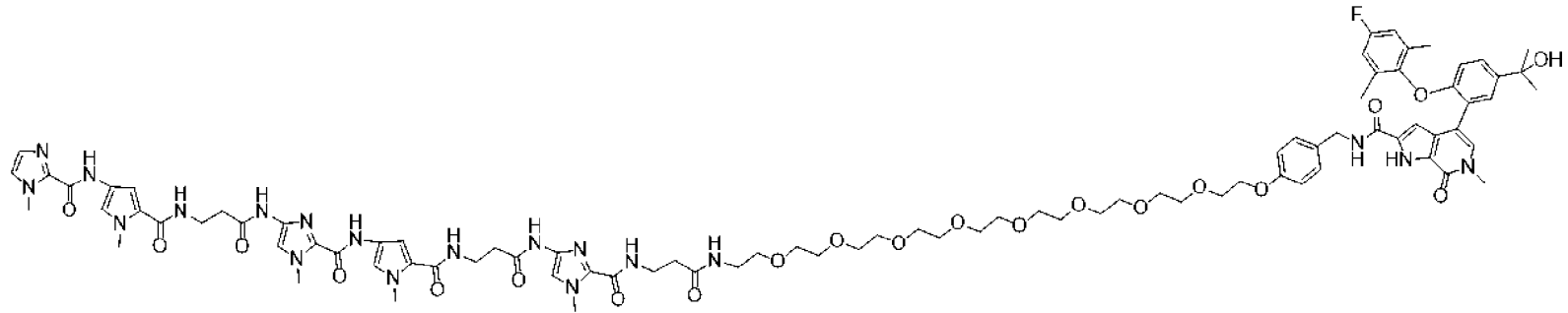
Структура



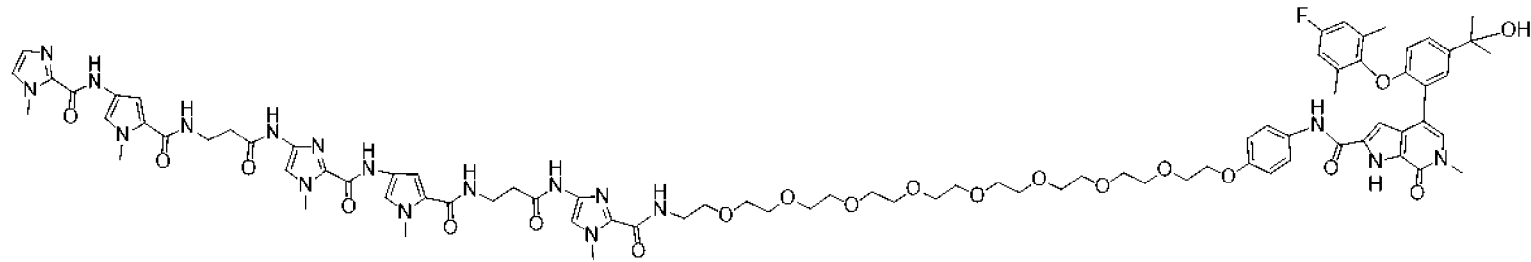
5



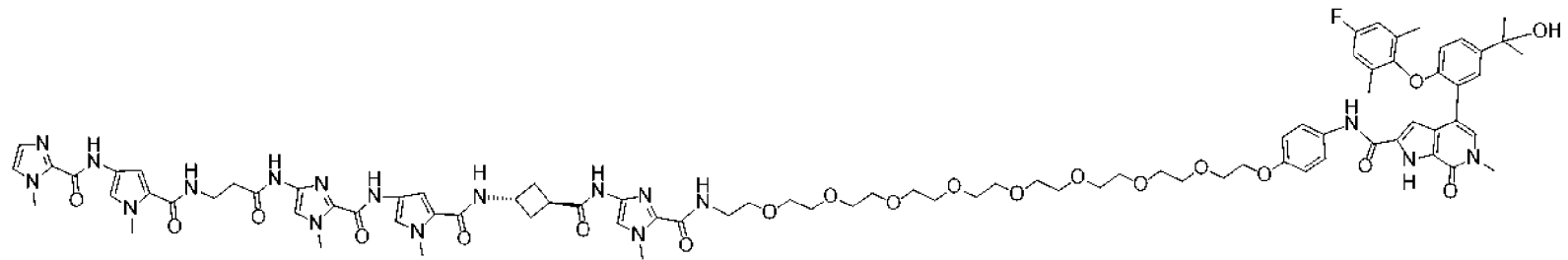
6



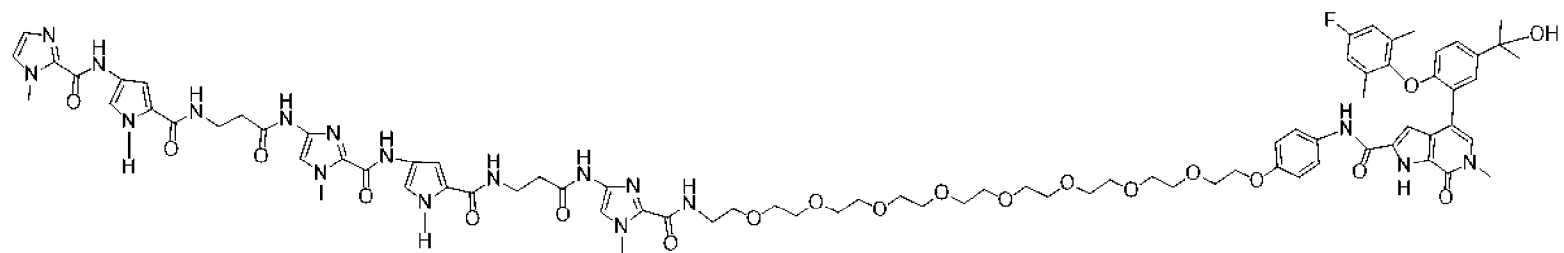
7



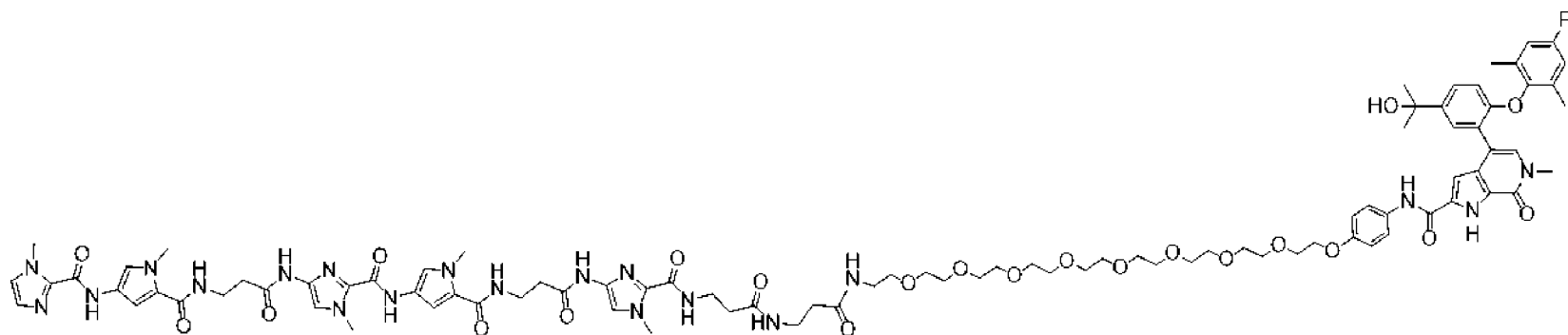
8



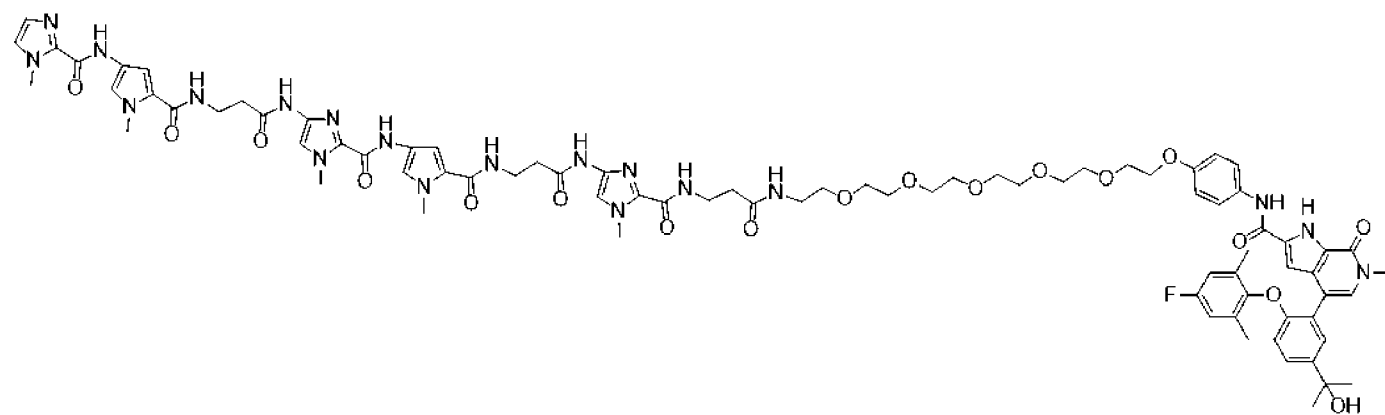
9



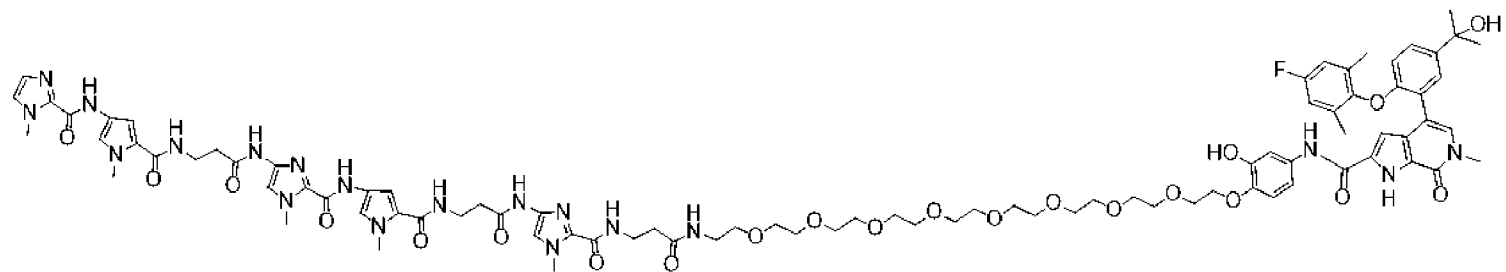
10



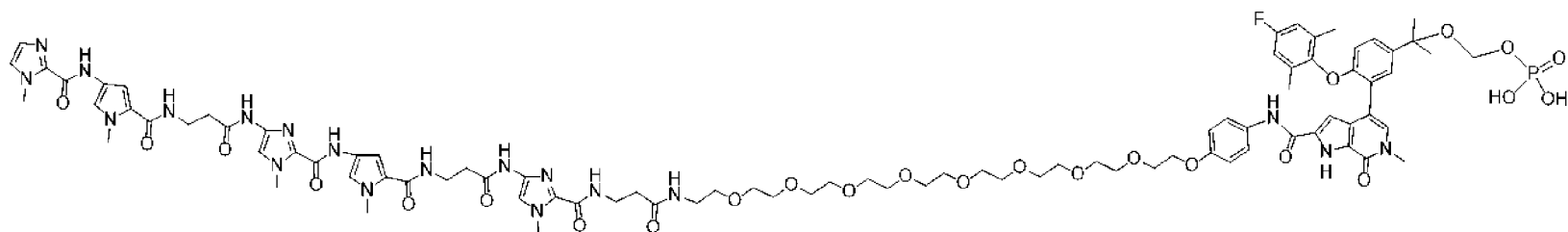
11



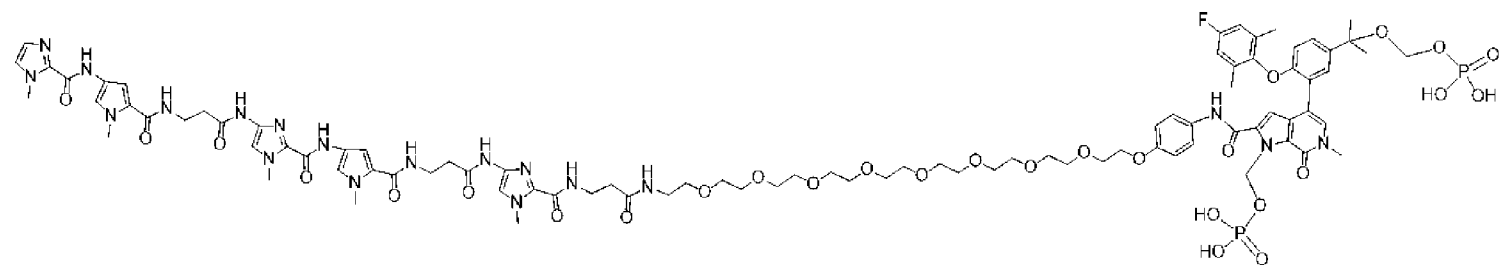
12



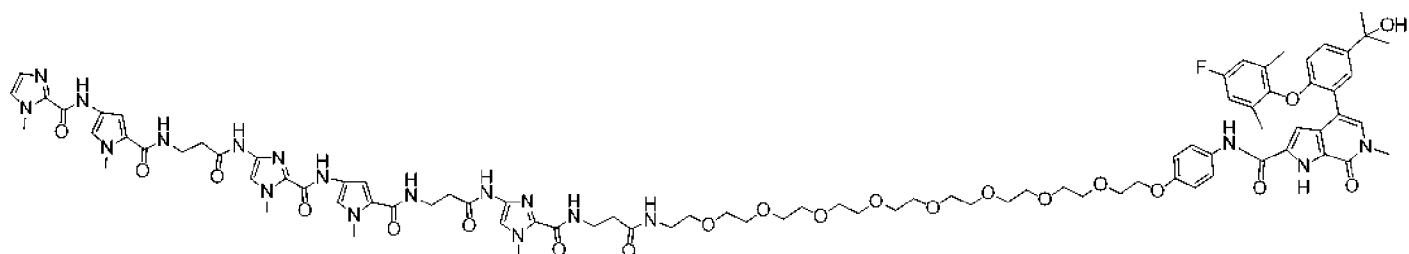
13



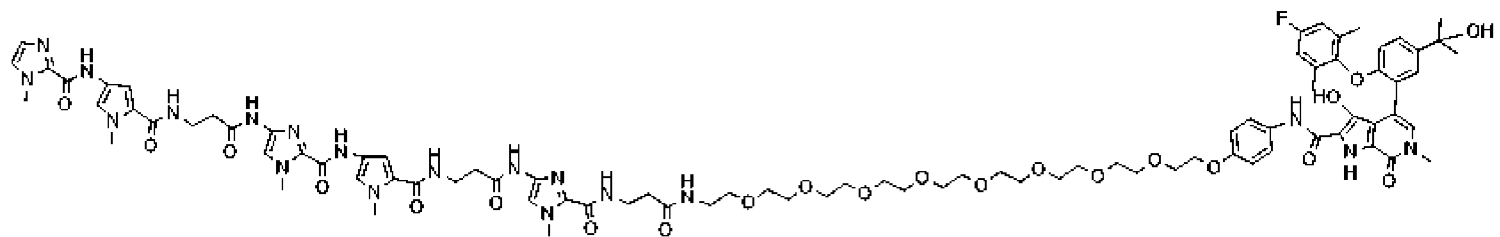
14



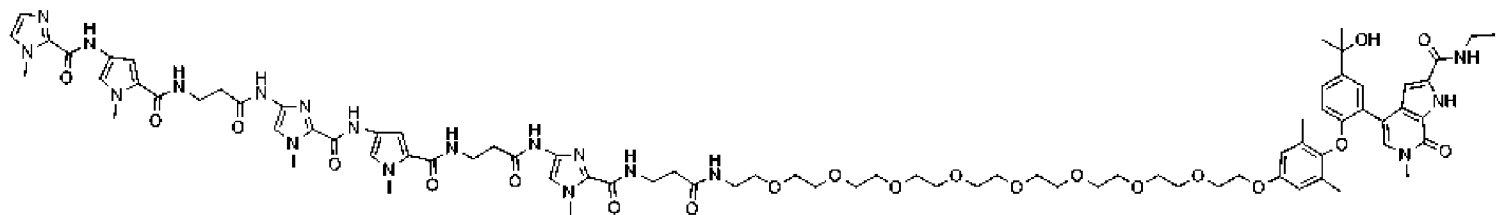
15



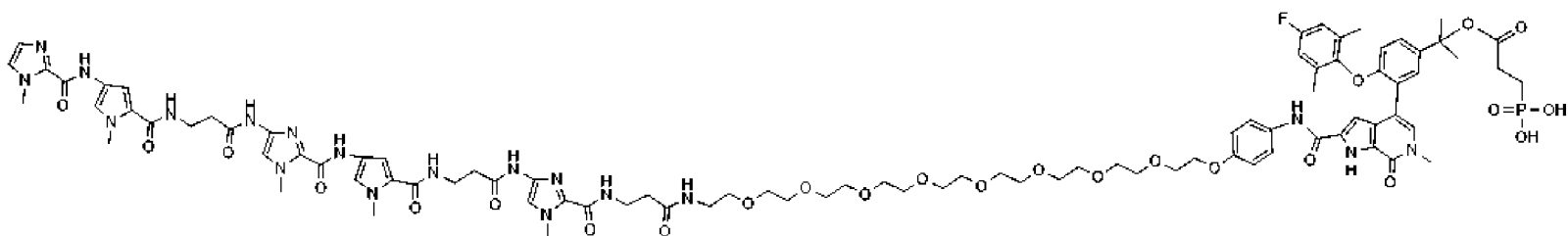
16



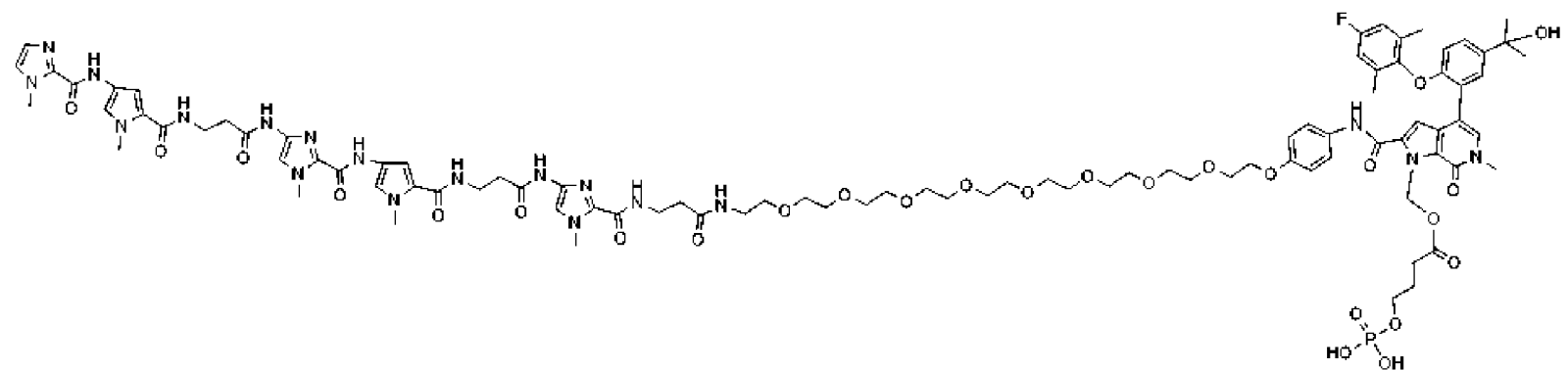
17



18



19



Другие формы соединений

В некоторых аспектах соединение, раскрытое в данном документе, обладает одним или более стереоцентрами, а каждый стереоцентр существует независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. Представленные в данном документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, предложенные в данном документе, включают все изомеры цис, транс, син, анти, entgegen (E) и zusammen (Z), а также их соответствующие смеси. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе соединения получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления разделение энантиомеров осуществляют с использованием ковалентных диастереомерных производных описанных в данном документе соединений. В другом варианте осуществления диастереомеры разделяют с помощью методов отделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В других вариантах осуществления отделение стереоизомеров осуществляют хроматографией или путем образования диастереомерных солей и отделением путем перекристаллизации, или хроматографии, или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В одном аспекте стереоизомеры получают стереоселективным синтезом.

Соединения, описанные в данном документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, указанным в различных формулах и структурах, представленных в данном документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы. или массовое число, обычно встречающееся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора и иода, такие как, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I .

В данном документе термин «изотопный вариант» относится к соединению, содержание изотопов которого у одного или более атомов, составляющих такое соединение, превышает естественное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть мечен радиоактивным изотопом, то есть содержать один или более радиоактивных изотопов, или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) и тому подобные. Следует понимать, что в соединении, в котором выполнено такое изотопное замещение, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой водород может представлять собой дейтерий, любой углерод может представлять собой ^{13}C или любой азот может представлять собой ^{15}N , и что наличие и расположение таких атомов могут быть определены специалистами в данной области техники.

Способы применения

Настоящее изобретение также относится к способу модуляции транскрипции *fxn*, включающему стадию приведения *fxn* в контакт с соединением, как описано в данном документе. Может контролироваться фенотип клетки, пролиферация клеток, транскрипция *fxn*, продукция мРНК в результате транскрипции *fxn*, трансляция *fxn*, изменение биохимических результатов, производимых белком, кодируемым *fxn*, или нековалентное связывание белка, кодируемого *fxn*, с естественным партнером по связыванию. Такими методами могут быть способы лечения заболеваний, биологические анализы, клеточные анализы, биохимические анализы и т. п.

Соединения, описанные в данном документе, могут рекрутировать регуляторную молекулу для модуляции экспрессии дефектного гена *fxn* и эффективного лечения и/или облегчения симптомов, связанных с такими заболеваниями, как атаксия Фридрейха.

В данном документе также предложен способ лечения заболевания, опосредованного транскрипцией *fxn*, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в данном документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложено соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложено соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложено соединение по данному изобретению или ее фармацевтически приемлемая соль в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В некоторых аспектах в данном изобретении предложено соединение по данному изобретению или ее фармацевтически приемлемая соль в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с транскрипцией *fxn*.

В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой атаксию Фридрейха.

Также предложено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболевания, опосредованного транскрипцией *fxn*.

В данном документе также предложен способ модуляции транскрипции *fxn*, включающий приведение *fxn* в контакт с соединением, раскрытым в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

В данном документе также предложен способ достижения эффекта у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, причем эффект выбран из улучшения нервной чувствительности, улучшения зрения, улучшение баланса, улучшения походки, снижения чувствительности к глюкозе и снижения чувствительности к углеводам.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут опосредовать и/или облегчать одно или более из проявлений мышечной атрофии, атаксии, фасцикуляции или деменции.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием или расстройством является мышечная атрофия.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием или расстройством является атаксия.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой фасцикуляцию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой деменцию.

Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 5 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 10 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному

изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 20 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 50 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 100 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 200 или более повторов GAA. Определенные соединения по данному изобретению могут быть эффективными для лечения субъектов, чей генотип имеет 500 или более повторов GAA.

Также предложен способ модуляции *fxn*-опосредованной функции у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предложены *ex vivo* способы лечения. Методы *ex vivo* обычно включают в себя удаление клеток, органов и/или тканей у субъекта. Клетки, органы и/или ткани можно, например, инкубировать с агентом в соответствующих условиях. Приведенные в контакт клетки, органы и/или ткани обычно возвращаются донору, помещаются реципиенту или сохраняются для будущего применения. Таким образом, соединение обычно находится в фармацевтически приемлемом носителе.

В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции модулирует экспрессию *fxn* в течение 6 часов после лечения. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции модулирует экспрессию *fxn* в течение 24 часов после лечения. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции модулирует экспрессию *fxn* в течение 72 часов после лечения.

В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 2-кратное увеличение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 5-кратное увеличение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 10-кратное увеличение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 20-кратное увеличение экспрессии *fxn*.

В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 20% снижение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 50% снижение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 80% снижение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 90% снижение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 95% снижение экспрессии *fxn*. В определенных вариантах осуществления введение фармацевтической композиции вызывает 99% снижение экспрессии *fxn*.

В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции приводит к падению экспрессии fxn в пределах 25% от уровня экспрессии, наблюдаемого у здоровых людей. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции приводит к падению экспрессии fxn в пределах 50% от уровня экспрессии, наблюдаемого у здоровых людей. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции приводит к падению экспрессии fxn в пределах 75% от уровня экспрессии, наблюдаемого у здоровых людей. В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции приводит к падению экспрессии fxn в пределах 90% от уровня экспрессии, наблюдаемого у здоровых людей.

Фармацевтические композиции и применение

Также предложен способ модуляции fxn -опосредованной функции у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция разработана для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для внутривенной инъекции или инфузии.

В определенных вариантах осуществления пероральная фармацевтическая композиция выбрана из таблетки и капсулы.

В определенных вариантах осуществления предложены *ex vivo* способы лечения. Методы *ex vivo* обычно включают в себя удаление клеток, органов или тканей у субъекта. Клетки, органы или ткани можно, например, инкубировать с агентом в соответствующих условиях. Приведенные в контакт клетки, органы или ткани обычно возвращаются донору, помещаются реципиенту или сохраняются для будущего применения. Таким образом, соединение обычно находится в фармацевтически приемлемом носителе.

В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 5 мкМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 1 мкМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 400 нМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 200 нМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 100 нМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 50 нМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 20 нМ. В определенных вариантах осуществления соединение эффективно при концентрации менее чем около 10 нМ.

Комбинации и комбинированные способы лечения

В некоторых случаях может оказаться целесообразным введение по меньшей мере одного из описанных в данном документе соединений (или его фармацевтически приемлемой соли) в сочетании с другим терапевтическим агентом. Только в качестве примера: если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при приеме одного из соединений по данному изобретению, является гипертония, то может быть целесообразным введение антигипертензивного средства в сочетании с исходным терапевтическим средством. Или, только в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном документе, может быть повышена путем введения адьюванта (т. е. сам по себе адьювант может иметь только минимальный терапевтический эффект, но в сочетании с другим терапевтическим агентом общий терапевтический благоприятный эффект может быть увеличен). Или, только в качестве примера, благоприятный эффект, который испытывает пациент, может быть увеличен путем введения одного из описанных в данном документе соединений с другим терапевтическим средством (который также включает терапевтический режим), который также имеет терапевтический благоприятный эффект. Только в качестве примера: при лечении диабета, включающем введение одного из соединений, описанных в данном документе, повышенный терапевтический благоприятный эффект может быть получен также за счет предоставления пациенту другого терапевтического агента для лечения диабета. В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению, общий благоприятный эффект, который испытывает пациент, может быть просто суммой двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергический благоприятный эффект.

Конкретные, неограничивающие примеры возможных комбинированных терапий включают применение определенных соединений по данному изобретению с ингибитором АСЕ.

В любом случае несколько терапевтических агентов (по меньшей мере, один из которых представляет собой соединение, раскрытое в данном документе) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если одновременно несколько терапевтических агентов могут быть предоставлены в одной, унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной таблетки, либо в виде двух отдельных таблеток). Один из терапевтических агентов можно назначать в виде нескольких доз или оба можно вводить в виде нескольких доз. Если это не одновременно, время между введением нескольких доз может составлять любую продолжительность от нескольких минут до четырех недель.

Таким образом, в другом аспекте в некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения *fxn*-опосредованных нарушений у человека или животного, нуждающихся в таком лечении, включающие введение указанному субъекту количества соединения, раскрытого в данном документе, эффективного для уменьшения или предотвращения указанного расстройства у субъекта, в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным агентом для лечения указанного расстройства, известным в данной

области. В родственном аспекте в некоторых вариантах осуществления предложены терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или более дополнительными агентами для лечения расстройств, опосредованных *fxn*.

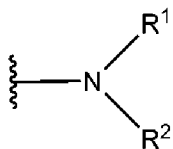
Помимо того, что некоторые соединения и составы, раскрытые в данном документе, могут быть пригодны для лечения человека, они также могут быть пригодны для ветеринарного лечения домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и т. п. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

Определения

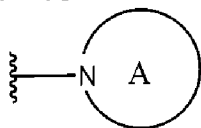
В контексте данного документа термины, приведенные ниже, имеют указанные значения.

Следует понимать, что определенные соглашения о наименовании радикалов могут включать либо монорадикал, либо дирадикал, в зависимости от контекста. Например, если для заместителя требуется две точки присоединения к остальной части молекулы, подразумевается, что заместитель является дирадикалом. Например, заместитель, идентифицированный как алкил, который требует двух точек присоединения, включает дирадикалы, такие как $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ и тому подобное. Другие условные обозначения радикалов ясно указывают на то, что радикал представляет собой дирадикал, такой как «алкилен», «алкенилен», «арилен», «гетероарилен».

Когда говорят, что две группы R образуют кольцо (например, карбоциклическое, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо) «вместе с атомом, к которому они присоединены», это означает, что коллективная единица атома и двух R групп представляет собой указанное кольцо. Кольцо не ограничивается иным образом определением каждой группы R, если рассматривать ее индивидуально. Например, когда присутствует следующая подструктура:

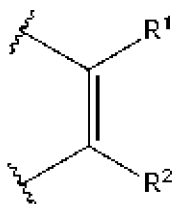


и R¹ и R² определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R¹ и R² вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое, это означает, что R¹ и R² могут быть выбраны из водорода или алкила, или альтернативно, подструктура имеет структуру:

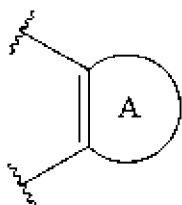


где кольцо A представляет собой гетероарильное кольцо, содержащее изображенный азот.

Аналогично, когда говорят, что две «соседние» группы R образуют кольцо «вместе с атомом, к которому они присоединены», это означает, что коллективная единица атомов, промежуточных связей и двух групп R представляет собой указанное кольцо. Например, когда присутствует следующая подструктура:




и R^1 и R^2 определены как выбранные из группы, состоящей из водорода и алкила, или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или карбоциклил, это означает, что R^1 и R^2 могут быть выбраны из водорода или алкила, или альтернативно, подструктура имеет структуру:



где A представляет собой арильное кольцо или карбоциклил, содержащий изображенную двойную связь.

Везде, где заместитель изображен как дирадикал (т. е. имеет две точки присоединения к остальной части молекулы), следует понимать, что заместитель может быть присоединен в любой направленной конфигурации, если не указано иное. Так,

например, заместитель, обозначенный как -AE-, или  включает заместитель, ориентированный так, что A присоединен в самой левой точке присоединения молекулы, а также случай, в котором A присоединен в самой правой точке присоединения молекулы.

Когда раскрываются диапазоны значений и используются обозначения «от n_1 ... до n_2 » или «между n_1 ... и n_2 », где n_1 и n_2 представляют собой числа, то, если не указано иное, это обозначение предназначено для включения самих чисел и расстояние между ними. Этот диапазон может быть целым или непрерывным между конечными значениями и включая их. Например, диапазон «от 2 до 6 атомов углерода» предназначен для включения двух, трех, четырех, пяти и шести атомов углерода, поскольку атомы углерода представлены в целых единицах. Сравните, например, диапазон «от 1 до 3 мкМ (микромольный)», который включает 1 мкМ, 3 мкМ и все, что находится между ними, с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

Термин «около», используемый в данном документе, предназначен для обозначения числовых значений, которые он изменяет, обозначая такое значение как переменное в пределах погрешности. Если не указана конкретная погрешность, такая как стандартное отклонение от среднего значения, приведенного в таблице или таблице данных, термин

«около» следует понимать как означающий тот диапазон, который будет охватывать указанное значение, и диапазон, который также будет включен путем округления до данной цифры в большую или меньшую сторону с учетом значимых цифр.

Термин «полиамид» относится к полимерам, состоящим из соединяемых сегментов, химически связанных амидными (т. е. CONH) связями; необязательно, полиамиды включают конъюгированные с ними химические зонды. Полиамиды могут быть синтезированы ступенчатой конденсацией карбоновых кислот (COOH) с аминами (RR'NH) с использованием методов, известных в данной области техники. Альтернативно, полиамиды могут быть получены с использованием ферментативных реакций *in vitro* или путем ферментации с участием микроорганизмов.

Термин «связуемый сегмент» относится к метилимидазолам, метилпирролам и алифатическим функциональным группам с прямой и разветвленной цепью (например, метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. п.), которые необязательно содержат азотистые заместители, и их химическим производным. Алифатические функциональные группы связываемых сегментов могут быть обеспечены, например, путем конденсации бета-аланина или диметиламинопропиламина во время синтеза полиамида способами, хорошо известными в данной области техники.

Термин «линкер» относится к цепи, состоящей по меньшей мере из 10 смежных атомов. В определенных вариантах осуществления линкер содержит не более 20 неводородных атомов. В определенных вариантах осуществления линкер содержит не более 40 неводородных атомов. В определенных вариантах осуществления линкер содержит не более 60 неводородных атомов. В определенных вариантах осуществления линкер содержит атомы, выбранные из C, H, N, O и S. В определенных вариантах осуществления каждый неводородный атом химически связан либо с 2 соседними атомами в линкере, либо с одним соседним атомом в линкере и концом линкера. В определенных вариантах осуществления линкер образует амидную связь по меньшей мере с одной из двух других групп, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления линкер образует сложноэфирную или эфирную связь по меньшей мере с одной из двух других групп, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления линкер образует тиоэфирную или тиоэфирную связь по меньшей мере с одной из двух других групп, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления линкер образует прямую углерод-углеродную связь по меньшей мере с одной из двух других групп, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления линкер образует аминную или амидную связь по меньшей мере с одной из двух других групп, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления линкер содержит сегменты $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)-$. В определенных вариантах осуществления линкер содержит сегменты $-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2)-$. В определенных вариантах осуществления линкер содержит сегменты $-(\text{CH}_2\text{NR}_N\text{CH}_2)-$, для $R_N = \text{C}_{1-4}$ алкил. В определенных вариантах осуществления линкер содержит ариленовый, циклоалкиленовый или гетероциклоалкиленовый фрагмент.

Термин «спейсер» относится к цепи, состоящей по меньшей мере из 5 смежных атомов. В определенных вариантах осуществления спейсер содержит не более 10 неводородных атомов. В определенных вариантах осуществления спейсер содержит атомы, выбранные из С, Н, N, О и S. В определенных вариантах осуществления спейсер образует амидные связи с двумя другими группами, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления спейсер содержит сегменты $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)-$. В определенных вариантах осуществления спейсер содержит сегменты $-(\text{CH}_2\text{NR}_N\text{CH}_2)$, для $\text{R}_N=\text{C}_{1-4}$ алкил. В определенных вариантах осуществления спейсер содержит хотя бы один положительный заряд на физиологическом уровне pH.

Термин «поворотный компонент» относится к цепочке, состоящей из около 4-10 смежных атомов. В определенных вариантах осуществления поворотный компонент содержит атомы, выбранные из С, Н, N, О и S. В определенных вариантах осуществления поворотный компонент образует амидные связи с двумя другими группами, к которым он присоединен. В определенных вариантах осуществления компонент поворота содержит хотя бы один положительный заряд на физиологическом уровне pH.

Термины «нуклеиновая кислота» и «нуклеотид» относятся к рибонуклеотиду и дезоксирибонуклеотиду и их аналогам, хорошо известным в данной области техники.

Термин «олигонуклеотидная последовательность» относится к множеству нуклеиновых кислот, имеющих определенную последовательность и длину (например, 2, 3, 4, 5, 6 или даже больше нуклеотидов). Термин «олигонуклеотидная повторяющаяся последовательность» относится к непрерывному расширению олигонуклеотидных последовательностей.

Термин «транскрипция», хорошо известный в данной области техники, относится к синтезу РНК (т. е. рибонуклеиновой кислоты) с помощью ДНК-направленной РНК-полимеразы. Термин «модулировать транскрипцию» относится к изменению уровня транскрипции, которое можно измерить методами, хорошо известными в данной области, например, анализом мРНК, продукта транскрипции. В определенных вариантах осуществления модуляция представляет собой усиление транскрипции. В других вариантах модуляция представляет собой снижение транскрипции.

Термин «приведение в контакт» относится к приведению соединения (например, транскрипционной молекулярной молекулы данного изобретения) в близость к желаемому гену-мишени. Приведение в контакт может привести к связыванию или конформационному изменению фрагмента-мишени.

Термин «ацил», используемый в данном документе, отдельно или в комбинации, относится к карбонилу, присоединенному к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любому другому фрагменту, где атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. «Ацетильная» группа относится к группе $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$. Группа «алкилкарбонил» или «алканоил» относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил.

Термин «алкенил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более двойных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкенил будет содержать от 2 до 6 атомов углерода. Термин «алкенилен» относится к системе двойных связей углерод-углерод, присоединенной в двух или более положениях, например, к этенилену $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$. Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и тому подобное. Если не указано иное, термин «алкенил» может включать группы «алкенил».

Термин «алкокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкилэфирному радикалу, где термин алкил имеет значения, определенные ниже. Примеры подходящих радикалов простого алкилового эфира включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин «алкил», используемый в данном документе, отдельно или в комбинации, относится к алкильному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 10 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкил будет содержать от 1 до 8 атомов углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещенными, как определено в данном документе. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил, ноил и тому подобное. Термин «алкилен», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к насыщенной алифатической группе, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, присоединенного в двух или более положениях, например, метилена $(-\text{CH}_2-)$. Если не указано иное, термин «алкил» может включать «алкиленовые» группы.

Термин «алкиламино», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, присоединенной к родительской молекулярной группе через аминогруппу. Подходящие алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированными, образуя такие группы, как, например, N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-этилметиламино и тому подобное.

Термин «алкилиден», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкенильной группе, в которой один атом углерода двойной связи углерод-углерод принадлежит фрагменту, к которому присоединена алкенильная группа.

Термин «алкилтио», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкилтиоэфирному радикалу $(\text{R-S}-)$, где термин алкил имеет такое же значение, как определено выше, и где сера может быть одинарно или двукратно окислена. Примеры подходящих алкилтиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, н-пропилтио,

изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и тому подобное.

Термин «алкинил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более тройных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. Термин «алкинилен» относится к тройной связи углерод-углерод, присоединенной в двух положениях, например этинилен ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропирил, гидроксипропил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-2-ил и тому подобное. Если не указано иное, термин «алкинил» может включать «алкиленовые» группы.

Термины «амидо» и «карбамоил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к аминогруппе, как описано ниже, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу, или наоборот. Термин «С-амидо», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-C(=O)N(RR')$ с R и R', как определено в данном документе или как определено конкретно назначенными пронумерованными группами «R». Термин «N-амидо», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $RC(=O)N(R')$ с R и R', как определено в данном документе или как определено конкретно назначенными пронумерованными группами «R». Термин «ациламино», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, охватывает ацильную группу, присоединенную к исходному фрагменту через аминогруппу. Примером «ациламино» группы является ацетиламино ($CH_3C(=O)NH-$).

Термин «амид», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-C(=O)NRR'$, где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых сам может быть необязательно замещенным. Кроме того, R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным. Амиды могут быть получены прямой конденсацией карбоновых кислот с аминами или с использованием хлорангидридов. Кроме того, в данной области известны реагенты конденсации, включая соединения на основе карбодиимидов, такие как DCC и EDCI.

Термин «амино», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых сам может быть необязательно замещенным. Кроме того, R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещенным.

Термин «арил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, в которой такие полициклические кольцевые системы конденсированы вместе. Термин «арил» охватывает ароматические группы, такие как фенил, нафтил, антраценил и фенантрил. Термин «арилен» охватывает ароматические группы, такие как фенилен, нафтилен, антраценилен и фенантрилен.

Термин «арилалкенил» или «аралкенил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкенильную группу.

Термин «арилалкокси» или «аралкокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкоксигруппу.

Термин «арилалкил» или «аралкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу.

Термин «арилалкинил» или «аралкинил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через алкинильную группу.

Термин «арилалканоил» или «араалканоил» или «ароил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к ациловому радикалу, полученному из арилзамещенной алканкарбоновой кислоты, такому как бензоил, нафтоил, фенилацетил, 3-фенилпропионил (гидроциннамоил), 4-фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил и тому подобное.

Термин арилокси, используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через окси.

Термины «бензо» и «бенз», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к двухвалентному радикалу $C_6H_4=$, полученному из бензола. Примеры включают бензотиофен и бензимидазол.

Термин «карбамат», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к сложному эфиру карбаминовой кислоты ($-NHCOO-$), который может быть присоединен к исходному молекулярному фрагменту либо с азотистого, либо с кислотного конца и который может быть необязательно замещенным, как определено в данном документе.

Термин «О-карбамил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-OC(O)NRR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термин «N-карбамил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $ROC(O)NR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термин «карбонил», используемый в данном документе, когда он сам по себе включает формил $[-C(=O)H]$ и в комбинации представляет собой группу $-C(O)-$.

Термин «карбоксил» или «карбокси», используемый в данном документе, относится к $-C(=O)OH$ или соответствующему «карбоксилатному» аниону, например, который находится в соли карбоновой кислоты. Группа «О-карбокси» относится к группе $RC(O)O-$, где R имеет значения, определенные в данном документе. Группа «С-карбокси» относится к группам $-C(=O)OR$, где R имеет такое значение, как определено в данном документе.

Термин «циано», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-CN$.

Термин «циклоалкил» или, альтернативно, «карбоцикл», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к насыщенной или частично насыщенной моноциклической, бициклической или трициклической алкильной группе, где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 атомов углерода в кольце, и которая необязательно может представлять собой бензоконденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена как определено в данном документе. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил будет содержать от 5 до 7 атомов углерода. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1H-инденил, адамантил и тому подобное. Термины «бициклический» и «трициклический», используемые в данном документе, включают обе конденсированные кольцевые системы, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также полициклический (многоцентровый) насыщенный или частично ненасыщенный тип. Примерами изомера последнего типа обычно являются бицикло[1.1.1]пентан, камфора, адамантан и бицикло[3.2.1]октан.

Термин «сложный эфир», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к карбоксильной группе, соединяющей два фрагмента, связанных у атомов углерода.

Термин «эфир», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к оксигруппе, соединяющей два фрагмента, связанных у атомов углерода.

Термин «галоген», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к фтору, хлору, бромю или иоду.

Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к галогеналкильной группе, присоединенной к родительской молекулярной группе через атом кислорода.

Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к галогеналкильной группе, присоединенной к родительской молекулярной группе через атом кислорода. В частности, речь идет о моногалогеналкильных, дигалогеналкильных и полигалогеналкильных радикалах. Моногалогеналкиловый радикал, например, может содержать атом иода, брома, хлора или фтора внутри радикала. Дигалоген- и полигалогеналкил-радикалы могут иметь два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галоген-радикалов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил,

хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. «Галогеналкилен» относится к галогеналкильной группе, присоединенной в двух или более положениях. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF₂-), хлорметилен (-CHCl-) и тому подобное.

Термин «гетероалкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к стабильной прямой или разветвленной цепи или их комбинации, полностью насыщенной или содержащей от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящей из указанного числа атомов углерода и из от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и при этом атомы N и S необязательно могут быть окислены, а гетероатом N необязательно может быть кватернизованным. Гетероатом(ы) может быть помещен в любое внутреннее положение гетероалкильной группы. До двух гетероатомов могут быть последовательными, как, например, -CH₂-NH-OCH₃.

Термин «гетероарил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к 3-15-членному ненасыщенному гетеромоноциклическому кольцу или конденсированной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим, что содержит по меньшей мере один атом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил будет содержать от 5 до 7 атомов. Данный термин также охватывает конденсированные полициклические группы, причем гетероциклические кольца конденсированы с арильными кольцами, при этом гетероарильные кольца конденсированы с другими гетероарильными кольцами, при том, что гетероарильные кольца конденсированы с гетероциклоалкильными кольцами, или где гетероарильные кольца конденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, пирролинил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, пиранил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, идазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксилил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофурил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетразолпиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и тому подобное. Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и тому подобное.

Термины «гетероциклоалкил» и, взаимозаменяемо, «гетероцикл», используемые в данном документе отдельно или в комбинации, каждый относятся к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной (но неароматической) моноциклической,

бициклической или трициклической гетероциклической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, где каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 8 членов в каждом кольце. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 3 до 7 членов в каждом кольце. В еще одних вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил будет содержать от 5 до 6 членов в каждом кольце. Подразумевается, что «гетероциклоалкил» и «гетероцикл» включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды третичных азотистых колец и карбоциклические конденсированные и бензоконденсированные кольцевые системы; кроме того, оба термина также включают системы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, как определено в данном документе, или с дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают тетрагидроизохинолин, азиридинил, азетидинил, 1,3-бензодиоксолил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксинил, дигидро[1,3]оксазол[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, тиоморфолинил и тому подобное. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещенными, если это специально не запрещено.

Термин «гидразинил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к двум аминогруппам, соединенным одинарной связью, т. е., -N-N-.

Термин «гидрокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к -ОН.

Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к гидроксильной группе, присоединенной к исходной молекулярной группе через алкильную группу.

Термин «имино», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к =N-.

Термин «иминогидрокси», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к =N(OH) и =N-O-.

Фраза «в главной цепи» относится к самой длинной непрерывной или соседней цепи атомов углерода, начинающейся в месте присоединения группы к соединениям или молекулам любой из формул, раскрытых в данном документе.

Термин «изоцианат» относится к группе -NCO.

Термин «изотиоцианат» относится к группе -NCS.

Фраза «линейная цепь атомов» относится к самой длинной прямой цепи атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

Термин «низший», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, если не указано иное конкретно, означает содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно (т. е. C₁-C₆ алкил).

Термин «низший арил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, любой из которых может быть необязательно замещенным, как предусмотрено.

Термин «низший гетероарил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает либо 1) моноциклический гетероарил, содержащий пять или шесть членов кольца, из которых от одного до четырех указанных членов могут представлять собой гетероатомы, выбранные из N, O и S, или 2) бициклический гетероарил, где каждое из конденсированных колец содержит пять или шесть членов кольца, содержащих между собой от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

Термин «низший циклоалкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический циклоалкил, имеющий от трех до шести членов кольца (т. е. C₃-C₆ циклоалкил). Низшие циклоалкилы могут быть ненасыщенными. Примеры низшего циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «низший гетероциклоалкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, означает моноциклический гетероциклоалкил, имеющий от трех до шести членов кольца, из которых от одного до четырех могут представлять собой гетероатомы, выбранные из N, O и S. (т. е. C₃-C₆ гетероциклоалкил). Примеры низших гетероциклоалкилов включают пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Низшие гетероциклоалкилы могут быть ненасыщенными.

Термин «низший амино», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к -NRR', где R и R' независимо выбраны из водорода и низшего алкила, любой из которых может необязательно замещенным.

Термин «меркаптил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе RS-, где R имеет такое значение, как определено в данном документе.

Термин «нитро», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к -NO₂.

Термины «окси» или «окса», используемые в данном документе, по отдельности или в комбинации, относятся к -O-.

Термин «оксо», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к =O.

Термин «пергалоалкокси» относится к алкоксигруппе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин «пергалогеналкил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термины «сульфонат», «сульфоновая кислота» и «сульфоновая кислота», используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-SO_3H$ и ее аниону, поскольку сульфоновая кислота используется при образовании соли.

Термин «сульфанил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-S-$.

Термин «сульфинил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-S(O)-$.

Термин «сульфонил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к $-S(O)_2-$.

Термин «N-сульфонамидо» относится к группе $RS(=O)_2NR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термин «S-сульфонамидо» относится к группе $-S(=O)_2NRR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термины «тиа» и «тио», используемые в данном документе отдельно или в комбинации, относятся к группе $-S-$ или простому эфиру, в котором кислород заменен серой. Окисленные производные тиогруппы, а именно сульфинил и сульфонил, включены в определение тиа и тио.

Термин «тиол», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к группе $-SH$.

Термин «тиокарбонил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, включает тиоформил $-C(S)H$ и в комбинации представляет собой группу $-C(S)-$.

Термин «N-тиокарбамил» относится к группе $ROC(S)NR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термин «O-тиокарбамил» относится к группе $OC(S)NRR'$ с R и R', как определено в данном документе.

Термин «тиоцианат» относится к группе CNS.

Термин «тригалометансульфонамидо» относится к группе $X_3CS(O)_2NR$, X представляет собой галоген и R, как определено в данном документе.

Термин «тригалометансульфонил» относится к группе $X_3CS(O)_2$, где X представляет собой галоген.

Термин «тригалометокси» относится к группе X_3CO , где X представляет собой галоген.

Термин «тризамещенный силлил», используемый в данном документе отдельно или в комбинации, относится к силиконовой группе, замещенной по трем свободным валентностям группами, перечисленными в данном документе в соответствии с

определением замещенной аминогруппы. Примеры включают триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трифенилсилил и тому подобное.

Любое определение в данном документе может быть использовано в сочетании с любым другим определением для описания составной структурной группы. По соглашению, замыкающий элемент любого такого определения - это тот, который присоединяется к родительской части. Например, сложная группа алкиламида будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле через амидогруппу, а термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле через алкильную группу.

Когда группа определена как «нулевая», имеется в виду, что указанная группа отсутствует.

Термин «необязательно замещенный» означает, что предшествующая группа может быть замещенной или незамещенной. При замещении заместители «необязательно замещенной» группы могут включать, но не ограничиваться ими, один или более заместителей, независимо выбранных из следующих групп или конкретного обозначенного набора групп, по отдельности или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низший пергалогеналкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший алкокси, низший галогеналкокси, оксо, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксиэфир, низший карбоксамида, циано, водород, галоген, гидроксид, амино, низший алкиламино, ариламино, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, низший галогеналкилтио, низший пергалогеналкилтио, арилтио, сульфонат, сульфоновая кислота, тризамещенный силил, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочевила. Там, где это структурно возможно, два заместителя могут быть соединены вместе с образованием конденсированного пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, состоящего из от нуля до трех гетероатомов, например, с образованием метилendiокси или этилендиокси. Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, $-CH_2CH_3$), полностью замещенной (например, $-CF_2CF_3$), монозамещенной (например, $-CH_2CH_2F$) или замещенной на уровне где-либо между полностью замещенным и монозамещенным (например, $-CH_2CF_3$). Если заместители указаны без оговорок относительно замещения, охватываются как замещенные, так и незамещенные формы. Если заместители указаны без оговорок относительно замещения, охватываются как замещенные, так и незамещенные формы. Кроме того, при необходимости могут быть определены различные наборы необязательных заместителей для конкретного фрагмента; в данных случаях необязательная замена будет такой, как она определена, часто сразу после фразы «необязательно замещенный».

Используемый в данном документе термин «замещенная группа» получен из незамещенной исходной группы, в которой произошел обмен одного или более атомов

водорода на другой атом или группу. Если не указано иное, когда группу считают «замещенной», это означает, что группа замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкинила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₇ карбоциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), C₃-C₇-карбоциклил-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 3-10 членного гетероциклила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 3-10 членного гетероциклил-C₁-C₆-алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), арила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), арил(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 5-10 членного гетероарила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), 5-10 членного гетероарил(C₁-C₆)алкила (необязательно замещенного галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкилом и C₁-C₆ галогеналкокси), галогена, циано, гидроксид, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкокси(C₁-C₆)алкила (т. е. эфира), арилокси, сульфидрида (меркапто), галоген(C₁-C₆)алкила (например, -CF₃), галоген(C₁-C₆)алкокси (например, -OCF₃), C₁-C₆ алкилтио, арилтио, амина, амина(C₁-C₆)алкила, нитро, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, S-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, ацила, цианато, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианата, сульфонила, сульфонил и оксо (=O). Если группа описывается как «необязательно замещенная», данная группа может быть замещена указанными выше заместителями.

Термин R или термин R', встречающийся сам по себе и без обозначения номера, если не указано иное, относится к фрагменту, выбранному из водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых необязательно может быть замещенным. Такие группы R и R' следует понимать как необязательно замещенные, как определено в данном документе. Независимо от того, имеет ли группа R числовое обозначение или нет, каждую группу R, включая R, R' и Rⁿ, где n=(1, 2, 3, ... n), каждый заместитель и каждый термин следует понимать как независимый от каждого другого в плане выбора из группы. Если какая-либо переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т. д.) встречается более одного раза в формуле или общей структуре, его определение в каждом случае не зависит от определения в каждом другом случае. Специалисты в данной области далее поймут, что определенные группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов с любого конца, как указано. Например, несимметричная группа, такая как -C(O)N(R)-, может быть присоединена к исходному фрагменту либо по углероду, либо по азоту.

Асимметричные центры существуют в соединениях или молекулах, раскрытых в данном документе. Данные центры обозначаются символами «R» или «S» в зависимости от

конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений или молекул могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например превращением в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методами, прямым разделением энантиомеры на хиральных хроматографических колонках или любым другим подходящим методом, известным в данной области техники. Исходные соединения или молекулы определенной стереохимии либо коммерчески доступны, либо могут быть получены и разделены методами, известными в данной области техники. Кроме того, соединения или молекулы, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen (E) и zusammen (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Кроме того, соединения или молекулы могут существовать в виде таутомеров; все таутомерные изомеры представлены в данном описании. Кроме того, соединения или молекулы, раскрытые в данном документе, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Термин «связь» относится к ковалентной связи между двумя атомами или двумя фрагментами, когда атомы, соединенные связью, считаются частью более крупной субструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на фигуре молекулы указывает на то, что в данном положении может присутствовать или отсутствовать дополнительная связь.

Термин «заболевание», используемый в данном документе, в целом является синонимом и используется взаимозаменяемо с терминами «расстройство», «синдром» и «состояние» (как в случае со здоровьем), поскольку все они отражают ненормальное состояние человека или тела человека или животного или одной из его частей, что нарушает нормальное функционирование, обычно проявляется отличительными признаками и симптомами и приводит к сокращению продолжительности или качества жизни человека или животного.

Термин «комбинированная терапия» означает введение двух или более терапевтических агентов для лечения терапевтического состояния или расстройства, описанного в данном описании. Такое введение включает совместное введение данных терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов или в нескольких отдельных капсулах для каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента. В каждом случае

схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или расстройств, описанных в данном документе.

Фраза «терапевтически эффективный» предназначена для определения количества активных ингредиентов, используемых при лечении заболевания или расстройства или для достижения клинического результата.

Термин «терапевтически приемлемый» относится к тем соединениям или молекулам (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттер-ионным формам и т. д.), которые подходят для применения при контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, являются соразмерными с разумным соотношением польза/риск и эффективны при использовании по назначению.

Используемое в данном документе понятие «лечение» пациента включает профилактику. Лечение также может носить упреждающий характер, т. е. оно может включать профилактику заболевания. Профилактика заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предотвращения заражения патогеном, или может включать предотвращение прогрессирования заболевания. Например, профилактика заболевания может не означать полное устранение любого эффекта, связанного с заболеванием на любом уровне, а вместо этого может означать профилактику симптомов заболевания до клинически значимого или обнаруживаемого уровня. Профилактика заболеваний может также означать предотвращение прогрессирования заболевания на более позднюю стадию заболевания.

Термин «пациент» обычно является синонимом термина «субъект» и включает всех млекопитающих, включая человека. Примеры пациентов включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, а также домашних животных, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациент представляет собой человека.

Термин «пролекарство» относится к соединению или молекуле, которая становится более активной *in vivo*. Определенные соединения или молекулы, раскрытые в данном документе, также могут существовать в виде пролекарств, как описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Цюрих, Швейцария 2003). Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой структурно модифицированные формы соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединение химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения при помещении в резервуар для трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто пригодны, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарство. Например, они могут быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарство - нет. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области известно большое разнообразие

производных пролекарств, например, те, которые основаны на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером, без ограничения, пролекарства может быть соединение, которое вводят в виде сложного эфира («пролекарство»), но затем метаболически гидролизуются до карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидные производные соединения.

Соединения или молекулы, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Данное изобретение включает соединения или молекулы, перечисленные выше, в форме солей, включая соли присоединения кислот. Пригодные соли включают соли, образованные как органическими, так и неорганическими кислотами. Такие соли присоединения кислот обычно фармацевтически приемлемы. Однако соли нефармацевтически приемлемых солей могут быть пригодны при получении и очистке рассматриваемого соединения или молекулы. Также могут образовываться соли присоединения оснований, которые могут быть фармацевтически приемлемыми. Более полное описание приготовления и выбора солей см. в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Цюрих, Швейцария, 2002).

Соли присоединения оснований могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или молекул путем взаимодействия карбоксильной группы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или гидрокарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы терапевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также нетоксичные катионы четвертичных аминов, таких как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, *N, N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, *N, N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и *N, N'*-дибензилэтилендиамин. Другие типичные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

Также можно использовать другие материалы-носители и способы введения, известные в области фармацевтики. Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены любым из хорошо известных фармацевтических методов, таким как эффективные процедуры составления и введения. Предпочтительными составами стандартной дозировки являются те, которые содержат эффективную дозу, как указано ниже, или соответствующую ее часть активного ингредиента.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности упомянутым выше, составы, описанные выше, могут включать другие агенты, общепринятые в данной области техники, относящиеся к типу рассматриваемого состава, например, те, которые подходят для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалами-носителями для получения одноразовой лекарственной формы, варьируется в зависимости от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения.

Соединения или молекулы можно вводить различными способами, например, перорально, местно или путем инъекции. За точное количество соединения, вводимого пациенту, отвечает лечащий врач. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, путь введения, скорость выведения, комбинацию препарата, конкретное заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть показания или состояния, подлежащего лечению. Кроме того, путь введения может варьироваться в зависимости от состояния и его тяжести. Вышеизложенные соображения относительно эффективных составов и процедур введения хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры даны с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения данного изобретения каким-либо образом. Настоящие примеры вместе с описанными в данном документе способами в настоящее время представляют предпочтительные варианты осуществления, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема раскрытия. Изменения в них и другие применения, которые включены в суть изобретения, как определено объемом формулы изобретения, будут понятны специалистам в данной области техники.

Хотя в данном документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут понятны специалистам в данной области техники без отступления от раскрытия. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы описанным в данном документе вариантам осуществления. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквиваленты охватываются ею.

Синтез соединений

Соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в общих синтетических схемах и экспериментальных процедурах, подробно описанных ниже. Общие синтетические схемы и методики экспериментов представлены в иллюстративных целях и не носят ограничительного характера. Исходные материалы, используемые для получения соединений по данному изобретению, коммерчески доступны или могут быть получены с использованием обычных способов, известных в данной области техники.

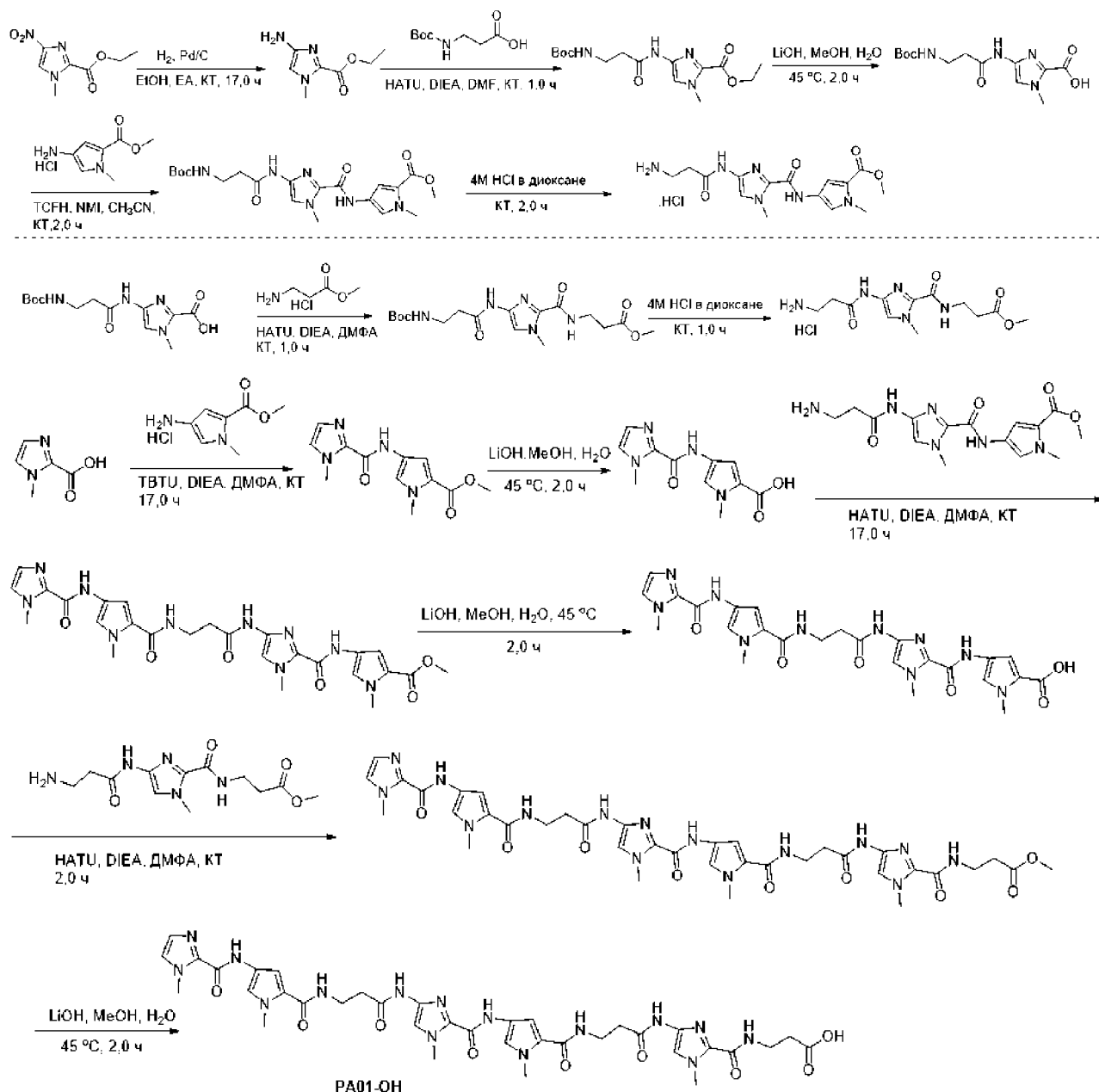
Перечень условных сокращений

Ac_2O =уксусный ангидрид; AcCl =ацетилхлорид; AcOH =уксусная кислота; AIBN =азобисизобутиронитрил; водн.=водный; Bu_3SnH =гидрид трибутилолова; CD_3OD =дейтерированный метанол; CDCl_3 =дейтерированный хлороформ; CDI =1,1'-карбонилдиимидазол; DBU =1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДХМ=дихлорметан; DEAD =диэтилазодикарбоксилат; DIBAL-H =диизобутилалюминийгидрид; $\text{DIEA}=\text{DIPEA}=\text{N}$, N-диизопропилэтиламин; DMAPI =4-диметиламинопиридин; $\text{DMFA}=\text{N}$, N-диметилформамид; DMCO-d_6 =дейтерированный диметилсульфоксид; DMCO =диметилсульфоксид; DPPA =дифенилфосфорилазид; $\text{EDC.HCl}=\text{EDCI.HCl}$ =1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид; Et_2O =диэтиловый эфир; EtOAc =этилацетат; EtOH =этанол; ч=час; HATU =2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат метанамина; HMDS =гексаметилдисилазан; HOBT =1-гидроксibenзотриазол; $i\text{-PrOH}$ =изопропанол; ЛАГ =литийалюминийгидрид; LiHMDS =бис(триметилсилил)амид лития; MeCN =ацетонитрил; MeOH =метанол; MP -карбонатная смола=макропористая триэтиламмонийметилполистиролкарбонатная смола; MsCl =месилхлорид; MTBE =метил-трет-бутиловый эфир; MW =микроволновое облучение; $n\text{-BuLi}$ =н-бутиллитий; NaHMDS =бис(триметилсилил)амид натрия; NaOMe =метоксид натрия; NaOtBu =трет-бутоксид натрия; NBS =N-бромсукцинимид; NCS =N-хлорсукцинимид; NMP =N-Метил-2-пирролидон; $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ =тетракис(трифенилфосфин)палладий(0); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =трис(добензилиденацетон)дипалладий(0); $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид; PG =защитная группа; препаративная ВЭЖХ=препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография; PyVor =(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат; Pyr =пиридин; КТ =комнатная температура; RuPhos =2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; насыщ.=насыщенный; ss =насыщенный раствор; $t\text{-BuOH}$ =трет-бутанол; ТЗР =Пропилфосфоновый ангидрид; $\text{TBS}=\text{TBDMS}=\text{трет-бутилдиметилсилил}$; $\text{TBSCl}=\text{TBDMSCl}=\text{трет-бутилдиметилхлорсилан}$; $\text{TEA}=\text{Et}_3\text{N}$ =триэтиламин; ТФУ =трифторуксусная кислота; TFAA =трифторуксусный ангидрид; ТГФ =тетрагидрофуран; Tol =толуол; TsCl =тозилхлорид; XPhos =2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

СИНТЕЗ ТИПИЧНЫХ ПОЛИАМИДОВ

Пример 1. Синтез 3-([1-метил-4-[3-([1-метил-4-[1-метил-4-(3-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо)пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил]формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил]формамидо)пропановой кислоты (РА01-ОН)

Схема 1



Стадия 1: Синтез этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилата

К раствору этил-1-метил-4-нитроимидазол-2-карбоксилата (30,00 г, 150,63 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (120,00 мл) и EA (120,00 мл) добавляли Pd/C (8,01 г, 27% масс./масс.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при комнатной температуре в атмосфере H_2 . Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали с получением этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилата (22,30 г, 75,20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 169,09, найдено: 170,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,37 (с, 1H), 4,29-4,34 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2: Синтез этил-4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропаноидо]-1-метилимидазол-2-карбоксилата

В колбу емкостью 500 мл добавляли 3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановую кислоту (22,45 г, 118,65 ммоль, 0,90 экв.), ДМФА (180,00 мл). Смесь охлаждали до 0°C ,

затем добавляли НАТУ (75,18 г, 197,71 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (51,11 г, 395,43 ммоль, 3,00 экв.), смесь перемешивали в течение 10,0 мин, затем порциями добавляли этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилат (22,30 г, 131,81 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Реакцию гасили ледяной водой (600 мл), а раствор перемешивали в течение 15,0 мин. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×50 мл) и сушили под вакуумом. Это дало получить этил-4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоксилат (34,50 г, 76,90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{15}H_{24}N_4O_5$: 340,17, найдено: 341,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,63 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,80 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,23-4,28 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,15-3,20 (м, 2H), 2,42 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3: Синтез 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этил-4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоксилата (34,50 г, 101,36 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (200,00 мл) добавляли раствор LiOH (2M, 202,00 мл, 4,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 45 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в H₂O (50 мл). Смесь подкисляли до pH 3~5 с помощью 2M HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×30 мл), сушили под вакуумом. 4-[3-[(Трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновую кислоту (30,00 г, 94,77%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{13}H_{20}N_4O_5$: 312,14, найдено: 313,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,53 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,79 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,15 -3,22 (м, 2H), 2,43 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 4: Синтез метил-4-(4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (16,00 г, 51,23 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (150,00 мл) добавляли TCFH (21,56 г, 76,84 ммоль, 1,50 экв.), NMI (12,62 г, 153,69 ммоль, 3,00 экв.) и метил-4-амино-1-метилпиррол-2-карбоксилата гидрохлорид (10,74 г, 56,34 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при комнатной температуре. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали CH₃CN (3×20 мл), сушили под вакуумом. Метил-4-(4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (19,00 г, 82,70%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{20}H_{28}N_6O_6$: 448,21, найдено: 449,25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,24 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,82 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,16-3,23 (м, 2H), 2,47 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадия 5: Синтез метил-4-[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата гидрохлорида

Раствор метил-4-(4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (19,00 г, 42,37 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/1,4-диоксане (4 М, 200,00 мл) перемешивали в течение 2,0 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Метил-4-[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата гидрохлорид (19,00 г, неочищенный) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{15}H_{21}ClN_6O_4$: 348,15, найдено: 349,05 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 7,37 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,09 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,64 (т, J=6,6 Гц, 2H).

Стадия 6: Синтез метил-3-[[4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноата

В колбу емкостью 1000 мл добавляли 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновую кислоту (11,00 г, 35,22 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (300,00 мл), смесь охлаждали до 0 градусов С, затем по каплям добавляли НАТУ (20,09 г, 52,83 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (18,21 г, 140,88 ммоль, 4,00 экв.), смесь перемешивали в течение 10 мин, порциями добавляли метил-3-аминопропаноат (3,63 г, 35,22 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Реакционную смесь выливали в воду/лед (600 мл), твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом. Водную фазу экстрагировали EA (3 x 200 мл), органические фазы объединяли и промывали H₂O (1×200 мл) и NaCl (1×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя чистым EA. Фракции объединяли и концентрировали. Метил-3-[[4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноат (13,00 г, 87,95%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{17}H_{27}N_5O_6$: 397,20, найдено: 398,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,28 (с, 1H), 7,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,77 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,42-3,47 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 2H), 2,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,42 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 7: Синтез метил-3-[[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноата гидрохлорида

Раствор метил-3-[[4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноата (11,00 г, 27,678 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/1,4 диоксане (4М, 110,00 мл) перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением метил-3-[[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноата гидрохлорида (11,00 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{12}H_{19}N_5O_4$: 297,14, найдено: 298,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,57 (с, 1H), 7,92 (т, J=6,0 Гц,

1H), 7,37 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,43-3,47 (м, 2H), 2,97-3,05 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,56 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

Стадия 8: Синтез метил-1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (10,00 г, 79,29 ммоль, 7,00 экв.) в ДМФА (150,00 мл) добавляли ТВТУ (38,19 г, 118,94 ммоль, 1,50 экв.), метил-4-амино-1-метилпиррол-2-карбоксилата гидрохлорид (16,63 г, 87,24 ммоль, 1,10 экв.) и DIEA (30,74 г, 237,88 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду/лед (450 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×50 мл), сушили под вакуумом. Метил-1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилат (16,50 г, 78,37%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₁₂H₁₄N₄O₃: 262,11, найдено: 263,15 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,54 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).

Стадия 9: Синтез 1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору метил-1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата (16,50 г, 62,91 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (100,00 мл) добавляли раствор LiOH (2 M, 158,00 мл, 5,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 45 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в H₂O (50 мл). Смесь подкисляли до pH 3~5 с помощью 2M HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×30 мл), сушили под вакуумом. 1-Метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновую кислоту (12,00 г, 76,84%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₁₁H₁₂N₄O₃: 248,09, найдено: 249,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,52 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

Стадия 10: Синтез метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновой кислоты (9,00 г, 36,255 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (150,00 мл) добавляли НАТУ (20,68 г, 54,38 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (14,06 г, 108,77 ммоль, 3,00 экв.) и метил-4-[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (13,89 г, 39,872 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду/лед (450 мл) при 0 °С. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×50 мл), сушили под вакуумом. Метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-карбоксилат

(14,00 г, 63,54%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{26}H_{30}N_{10}O_6$: 578,23, найдено: 579,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,53 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,10 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,42-3,49 (м, 2H), 2,60 (т, J=7,2 Гц, 2H).

Стадия 11: Синтез 1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-формамидо] пиррол-2-карбоновой кислоты

Раствор метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил]формамидокарбоксилата (14,00 г, 24,20 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (70,00 мл) добавляли LiOH (2M, 72,00 мл, 6,00 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 2,0 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в H₂O (50 мл). Смесь подкисляли до pH 3~5 с помощью 2M HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×20 мл), сушили под вакуумом. 1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-карбоновую кислоту (12,00 г, 81,49%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{25}H_{28}N_{10}O_6$: 564,22, найдено: 565,15[M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,72 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,14 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 6H), 3,44-3,46 (м, 2H), 2,60 (т, J=6,6 Гц, 2H).

Стадия 12: Синтез метил-3-([1-метил-4-[3-([1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-ил]формамидо)пропаноата

К перемешиваемому раствору 1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-карбоновой кислоты (12,00 г, 21,26 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (100,00 мл) добавляли NATU (12,12 г, 31,88 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (8,24 г, 63,77 ммоль, 3,00 экв.) и метил-3-[[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-ил]формамидо]пропаноат (6,95 г, 23,38 ммоль, 1,10 экв.) порциями при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду/лед (300 мл) при 0 °C. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H₂O (3×30 мл), сушили под вакуумом. Метил-3-([1-метил-4-[3-([1-метил-4-[1-метил-4-(3-[[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил]формамидо]пропанамидо)имидазол-2-ил]формамидо)пропаноат (13,00 г, 64,77%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{37}H_{45}N_{15}O_9$: 843,35, найдено: 844,55[M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,41 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,42 (с, 1H),

К перемешиваемому раствору 4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (11,50 г, 47,87 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (200,00 мл) добавляли EDCI (22,94 г, 119,66 ммоль, 2,50 экв.), этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилат (8,10 г, 47,87 ммоль, 1,00 экв.) и DMAP (14,62 г, 119,66 ммоль, 2,50 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при 35 °С. После реакции реакцию смесь выливали в 500 мл льда/воды. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали (3×50 мл), сушили под вакуумом. Это дало получить этил-4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-карбоксилат (16,00 г, выход 85,48%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{18}H_{25}N_5O_5$: 391,19, найдено: 392,30 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 4-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, Стадия 3), но температура реакции являлась комнатной температурой, а время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 970,00 мг этил-4-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо]-1-метилимидазол-2-карбоксилата, 638,00 мг 4-[4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо]-1-метилимидазол-2-карбоновую кислоту получали в виде желтого твердого вещества (выход 64,36%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{16}H_{21}N_5O_5$: 363,15, найдено: 364,15 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата

4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-карбоновую кислоту (6,00 г, 16,51 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДМФА (60,00 мл). PyBOP (8,59 г, 16,51 ммоль, 1,00 экв.), метил-4-амино-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,55 г, 16,51 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (6,40 г, 49,536 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по очереди к раствору 0 °С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,0 ч. После завершения реакции смесь добавляли в ледяную воду (150 мл) по каплям. Твердое вещество образовывали, отфильтровывали и промывали водой (2×15 мл) и сушили под вакуумом с получением метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (7,10 г, 86,08%) в виде красно-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса. для $C_{23}H_{29}N_7O_6$: 499,21, найдено: 500,15 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез метил-4-[4-(4-амино-1-метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (250,00 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,50 мл) добавляли ТФУ (0,50 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Метил-4-[4-(4-амино-1-

метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (250,00 мг, неочищенный) получали в виде коричнево-желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{18}H_{21}N_7O_4$: 399,17, найдено: 400,35 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез метил-1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата

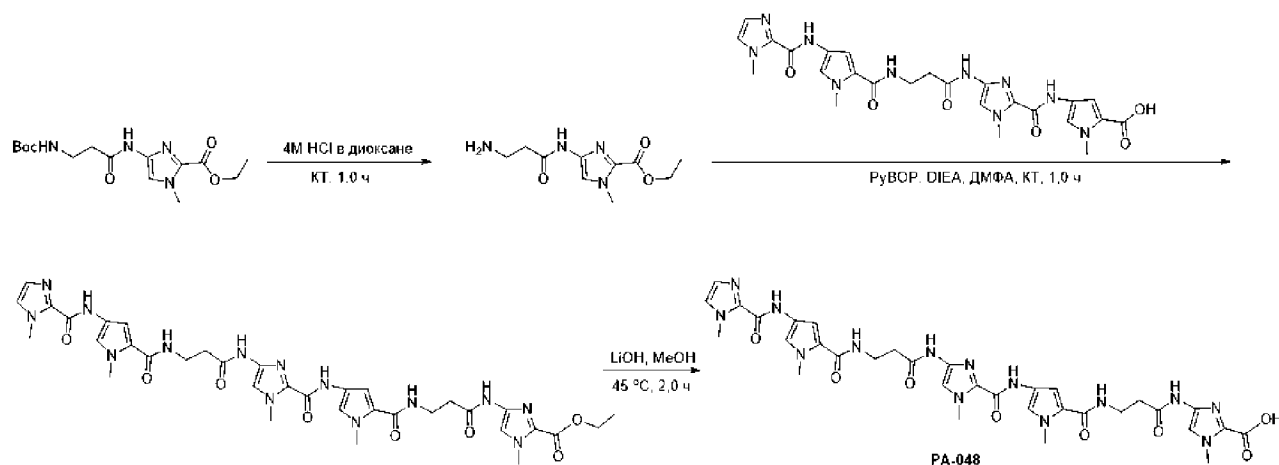
К перемешиваемому раствору 1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновой кислоты (156,62 мг, 0,63 ммоль, 0,90 экв.) в ДМФА (2,00 мл) добавляли РуВОР (361,16 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.), метил-4-[4-(4-амино-1-метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (280,00 мг, 0,70 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (453,02 мг, 3,51 ммоль, 5,00 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали непосредственно на колонке с обращенной фазой в следующих условиях: колонка, колонка С18; подвижная фаза, АСН в воде (0,05% ТФУ), градиент от 5% до 70% за 50 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и концентрировали. Метил-1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилат (240,00 мг, выход 51,65%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{29}H_{31}N_{11}O_6$: 629,25, найдено: 630,25 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез 1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1 Стадия 3). Использовали 240,00 мг метил-1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата, 178,00 мг 1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоновой кислоты получали в виде белого твердого вещества (выход 62,96%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{28}H_{29}N_{11}O_6$: 615,23, найдено: 616,25 $[M+H]^+$.

Пример 3. Синтез 1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты (РА-048)

Схема 3



Стадия 1: Синтез 2-(1-метилимидазол-2-ил)-3Н-1,3-бензотиазол-5-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для (Пример 1, Стадия 7), но время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 2,00 г этил-4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоксилата, 2,00 г неочищенного этил-4-(3-аминопропанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксилата получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{10}H_{16}N_4O_3$: 240,12, найдено: 241,10 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез этил-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 3). Использовали 270,00 мг 1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-карбоновой кислоты, 460,00 мг этил-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксилата получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (выход 96,45%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{35}H_{42}N_{14}O_8$: 786,33, найдено: 809,60 $[M+Na]^+$.

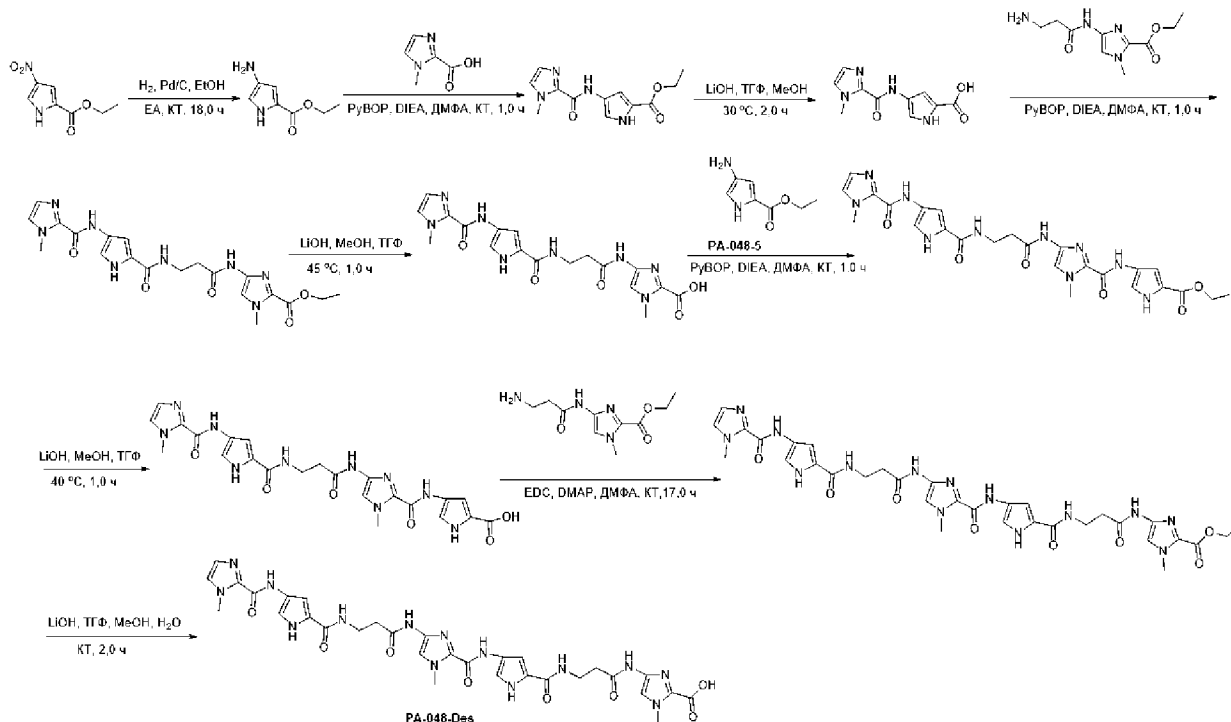
Стадия 3: Синтез 1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1 Стадия 3). Использовали 470,00 мг этил-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксилата, 400,00 мг 1-

метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (выход 74,41%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{33}H_{38}N_{14}O_8$: 758,30, найдено: 759,55 $[M+H]^+$.

Пример 4. Синтез 1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты (PA-048-Des)

Схема 4



Стадия 1: Синтез этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилата (Пример 1, стадия 1), но время реакции составляло 18,0 ч. Использовали 5,00 г этил-4-нитро-1H-пиррол-2-карбоксилата, 4,00 г этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата получали в виде коричневого твердого вещества (выход 95,56%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_7H_{10}N_2O_2$: 154,07, найдено: 155,25 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата

В колбу емкостью 100 мл добавляли 1-метилимидазол-2-карбоновую кислоту (0,82 г, 6,49 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (20,00 мл), этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилат (1,00 г, 6,486 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (3,36 г, 26,01 ммоль, 4,01 экв.), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,0 мин, затем добавляли PyBOP (4,39 г, 8,43 ммоль, 1,30 экв.), реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на

колонке с силикагелем, элюируя (PE:EA=1:1), с получением этил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,50 г, 88,17%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{12}H_{14}N_4O_3$: 262,11, найдено: 263,25 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 9), но температура реакции составляла 30 °С, а реакционный растворитель MeOH/ТГФ (2:1). Использовали 2,00 г этил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-карбоксилата, 2,00 г неочищенной 4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{10}H_{10}N_4O_3$: 234,08, найдено: 235,05 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез этил-1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 1,60 г 4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, 1,10 г этил-1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата получали в виде коричневого твердого вещества (выход 35,28%). ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{20}H_{24}N_8O_5$: 456,19, найдено: 457,30 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 9), но время реакции составляло 1,0 ч, а реакционный растворитель представлял собой MeOH/ТГФ (1:1). Использовали 1,10 г этил-1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата, 760,00 мг 1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоновой кислоты получали в виде белого твердого вещества (выход 73,62%). ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{18}H_{20}N_8O_5$: 428,16, найдено: 429,15 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез этил-4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{[4-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 3, стадия 2). Использовали 760,00 мг 1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоновой кислоты, 1,00 г неочищенного этил-4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоксилата получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{25}H_{28}N_{10}O_6$: 564,22, найдено: 565,45 [M+H]⁺.

Стадия 7: Синтез 4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 3), но температура реакции составляла 40 градусов С, а время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 1,00 г этил-4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоксилата, 930,00 мг неочищенной 4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{23}H_{24}N_{10}O_6$: 536,19, найдено: 537,20 $[M+H]^+$.

Стадия 8: Синтез этил-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата

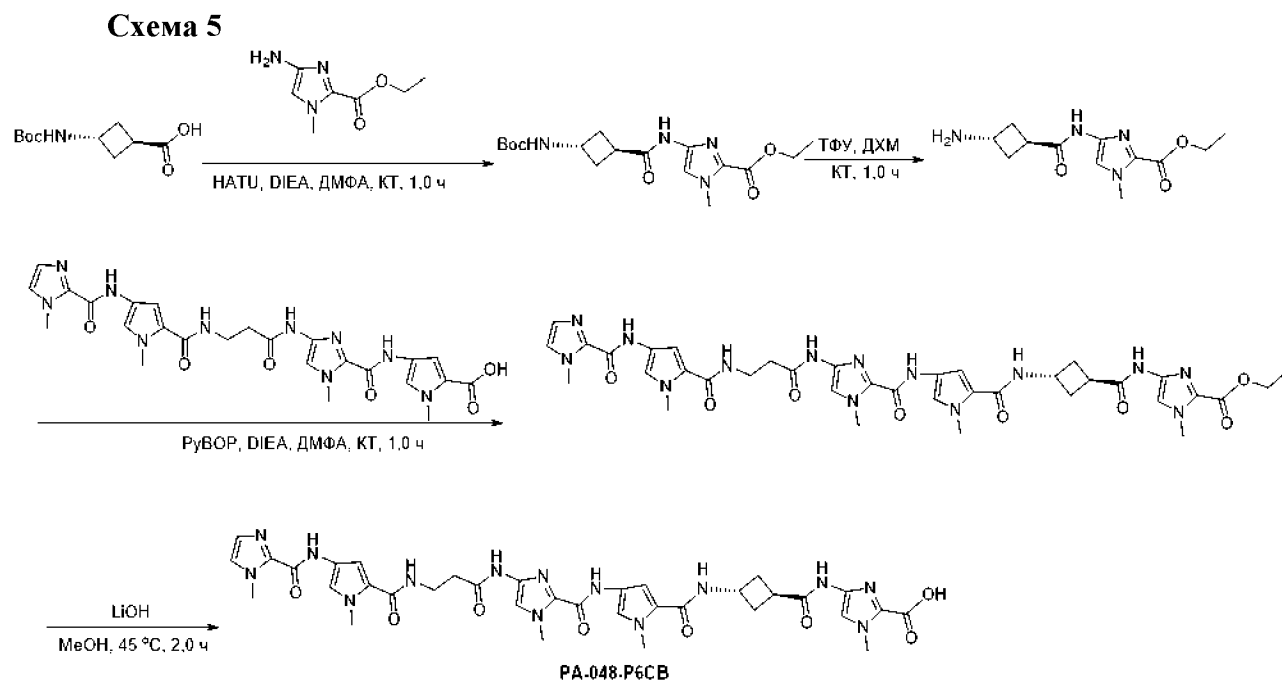
В колбу емкостью 100 мл добавляли 4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (650,00 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (10,00 мл), этил-4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-карбоксилат (292,00 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.), EDCI (1161,00 мг, 6,06 ммоль, 5,00 экв.), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5,0 мин, затем добавляли DMAP (740,00 мг, 6,06 ммоль, 5,00 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17,0 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл), сушили под вакуумом, неочищенный продукт очищали обращенной флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,05% ТФУ), градиент от 10% до 50% в течение 50 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и концентрировали. Это дало получить этил-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата (320,00 мг, 34,81%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{33}H_{38}N_{14}O_8$: 758,30, найдено: 759,55 $[M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез 1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоновой кислоты (PA-048-Des)

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 3), но температура реакции являлась комнатной температурой. Использовали 310,00 мг этил-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоксилата, 170,00 мг неочищенной 1-метил-4-

[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{31}H_{34}N_{14}O_8$: 730,27, найдено: 731,55 $[M+H]^+$.

Пример 5. Синтез 1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты (РА-048-Р6СВ)



Стадия 1: Синтез этил-1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для метил-3-[(4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-ил)формамидо]пропаноата. Использовали 200,00 мг (1*r*,3*r*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутан-1-карбоновой кислоты, 330,00 мг этил-1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата получали в виде оранжевого твердого вещества (выход 96,93%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{17}H_{26}N_4O_5$: 366,19, найдено: 367,25 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез этил-1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-[4-(4-амино-1-метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2 стадия 3). Использовали 145,00 мг этил-1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата, 145,00 мг неочищенного этил-1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата

получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{12}H_{18}N_4O_3$: 266,14, найдено: 267,10 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез этил-1-метил-4-[(1r,3r)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата

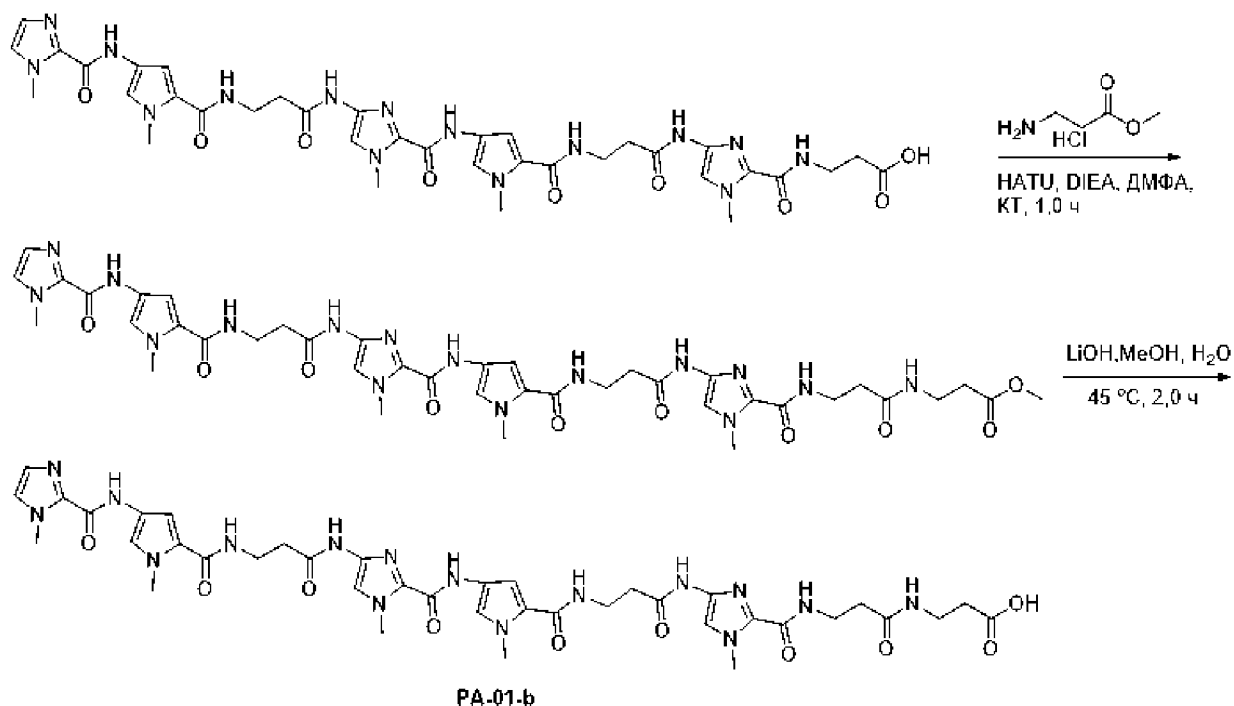
Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2 Стадия 3). Использовали 105,00 мг этил-1-метил-4-[(1r,3r)-3-аминоциклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата, 250,00 мг этил-1-метил-4-[(1r,3r)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата получали в виде светло-желтого твердого вещества (выход 78,15%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{37}H_{44}N_{14}O_8$: 812,35, найдено: 813,50 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 1-метил-4-[(1r,3r)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты (РА-048-Р6СВ)

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1 Стадия 3). Использовали 250,00 мг этил-1-метил-4-[(1r,3r)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоксилата, 210,00 мг 1-метил-4-[(1r,3r)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты получали в виде светло-желтого твердого вещества (выход 87,00%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{35}H_{40}N_{14}O_8$: 784,32, найдено: 785,40 $[M+H]^+$.

Пример 6. Синтез 3-(3-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (РА-001-b)

Схема 6

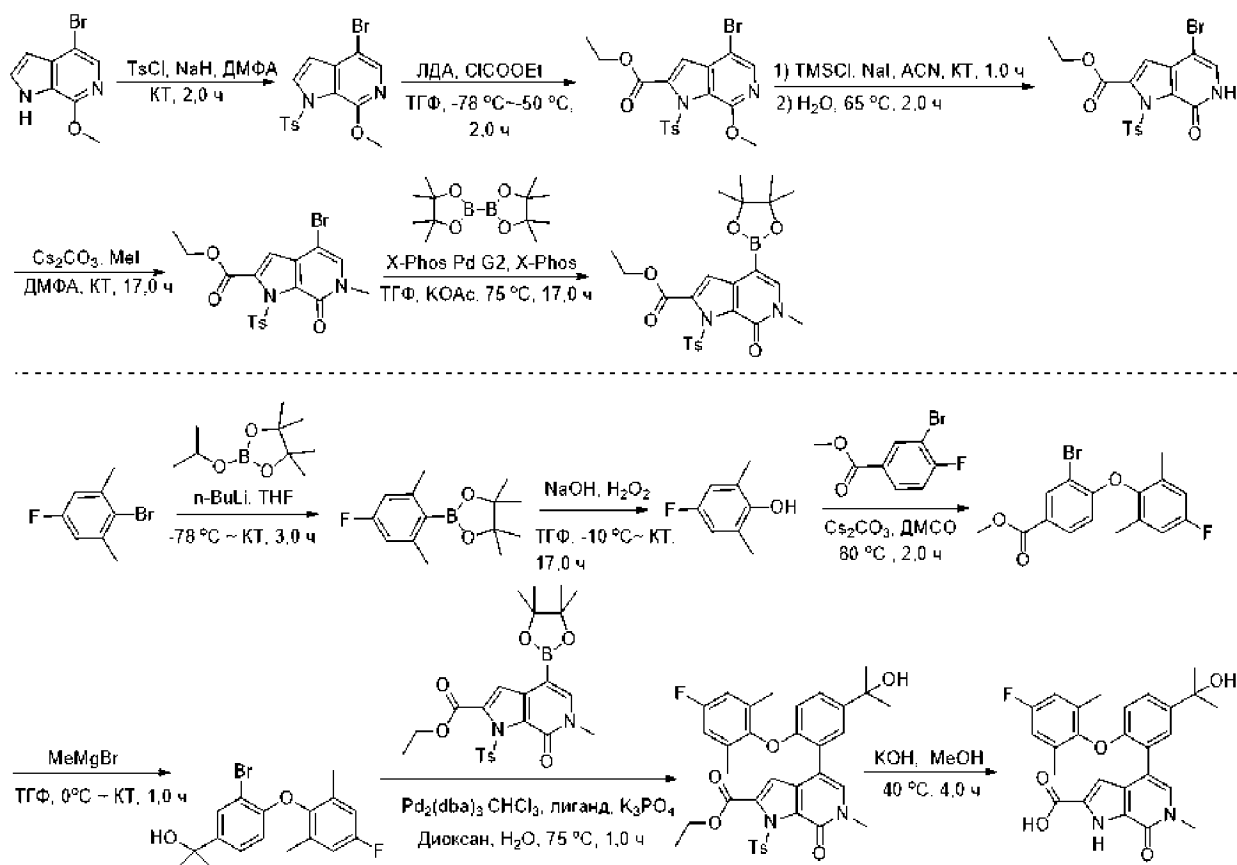


Следуя аналогичной процедуре, как сообщалось для примера 1, 3-(3-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (PA-01-b).

СИНТЕЗ ТИПИЧНЫХ ЛИГАНДОВ

Пример 7. Синтез 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Схема 7



Стадия 1: Синтез 4-бром-7-метокси-1-(4-метилбензолсульфонил)пирроло [2,3-с]пиридина

К раствору 4-бром-7-метокси-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (5,00 г, 22,12 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли NaH (60%, 796,46 мг, 33,19 ммоль, 1,50 экв.) порциями при 0 градусов С. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 15,0 мин с последующим добавлением TsCl (6,30 г, 33,19 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2,0 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в лед и воду (60 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали H₂O (10 мл) и сушили с получением 4-бром-7-метокси-1-(4-метилбензолсульфонил)пирроло[2,3-с]пиридина (7,50 г, выход 83,98%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: рассчит. масса Для C₁₅H₁₃BrN₂O₃S: 379,98, найдено: 380,95, 382,95 [M+H, M+2+H]⁺.

Стадия 2: Синтез этил-4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К раствору 4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (6,30 г, 16,58 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (80,00 мл) добавляли LDA (2М в ТГФ, 12,50 мл, 24,87 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при -78 °С, а смесь перемешивали при от -78 °С до -50 °С в течение 1,0 ч, с последующим добавлением по каплям EtCOOEt (2,69 г, 24,87 ммоль, 1,50 экв.). Через 2,0 часа реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.), а остаток экстрагировали EA (3×300 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA=10:1, с получением этил-4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (7,00 г, выход 90,11%) в виде белого твердого

вещества. ЖХМС: рассчит. масса Для $C_{18}H_{17}BrN_2O_5S$: 452,00, найдено: 453,00, 455,00 [M+H, M+2+H]⁺.

Стадия 3: Синтез этил-4-бром-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этил-4-бром-7-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (4,00 г, 8,850 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (80,00 мл) добавляли $TMSCl$ (1,45 г, 13,28 ммоль, 1,50 экв.) и NaI (2,00 г, 13,28 ммоль, 1,50 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре, затем H_2O (238,95 мг, 13,28 ммоль, 1,50 экв.) добавляли по каплям при 65 °С. Смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 65 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой (50 мл), сушили в вакууме. Этил-4-бром-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (4,30 г, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: рассчит. масса Для $C_{17}H_{15}BrN_2O_5S$: 437,99, найдено: 438,95, 440,95 [M+H, M+2+H]⁺.

Стадия 4: Синтез этил-4-бром-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К раствору этил-4-бром-7-оксо-1-тозил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (4,30 г, 9,82 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20,00 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,83 г, 11,78 ммоль, 1,20 экв.), MeI (1,67 г, 11,78 ммоль, 1,20 экв.) добавляли по каплям к данной реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь выливали в ледяную воду (60 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали H_2O (10 мл) и сушили с получением этил-4-бром-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (4,30 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: рассчит. масса Для $C_{18}H_{17}BrN_2O_5S$: 452,00, найдено: 453,15, 455,15 [M+H, M+2+H]⁺.

Стадия 5: Синтез этил-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К раствору этил-4-бром-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 2,21 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,00 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,12 г, 4,41 ммоль, 2,00 экв.), $KOAc$ (650,00 мг, 6,62 ммоль, 3,00 экв.), $X-Phos Pd G2$ (175,00 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) и $X-Phos$ (106,00 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при 75 °С в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали, к остатку добавляли 40 мл H_2O , затем смесь экстрагировали EA (3×40 мл), органические фазы объединяли и промывали раствором $NaCl$ (40 мл), сушили над Na_2SO_4 . Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали. Этил-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат (2,20 г, неочищенный) получали в виде желтого

твердого вещества. Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: рассчит. масса Для $C_{21}H_{25}BN_2O_5S$: 500,18, найдено: 501,10 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез 2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана

Раствор 2-бром-5-фтор-1,3-диметилбензола (5,00 г, 24,62 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,00 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 14,77 мл, 36,94 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 3,0 ч при -78°C , затем по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,87 г, 36,94 ммоль, 1,50 экв.) при -78°C . Полученную смесь нагревали до комнатной температуры естественным путем и перемешивали в течение 3,0 ч. По окончании реакции реакцию гасили водой (20 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,70 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{14}H_{20}BFO_2$: 250,15, найдено: 251,30 $[M+1]^+$.

Стадия 7: Синтез 4-фтор-2,6-диметилфенола

К перемешиваемому раствору 2-(4-фтор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,70 г, 26,79 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,00 мл) добавляли NaOH (1,61 г, 40,25 ммоль, 1,50 экв.) и H_2O_2 (9,99 мл, 428,59 ммоль, 16,00 экв.) по каплям при -10°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 17,0 ч при комнатной температуре. После протекания реакции смесь подкисляли до $pH=1$ с помощью HCl (водн. 2М). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ (водн.) (1×10 мл) и насыщенным $Na_2S_2O_3$ (водн.) (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя гексан/EtOAc (12:1), с получением 4-фтор-2,6-диметилфенола (2,70 г, выход 66,88%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8,12 (с, 1H), 6,73 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 2,16 (с, 6H).

Стадия 8: Синтез метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоата

К перемешиваемому раствору 4-фтор-2,6-диметилфенола (2,70 г, 19,26 ммоль, 1,00 экв.) и метил-3-бром-4-фторбензоата (4,94 г, 21,20 ммоль, 1,10 экв.) в ДМСО (20,00 мл) добавляли CS_2CO_3 (9,41 г, 28,90 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 80°C . По окончании реакции реакцию гасили добавлением воды (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя гексаном/EtOAc (12:1), с получением метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-

диметилфенокси)бензоата (6,80 г, выход 94,95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{16}H_{14}BrFO_3$: 352,01, найдено: 353,15 $[M+H]^+$.

Стадия 9: Синтез 2-[3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]пропан-2-ола

К перемешиваемому раствору метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоата (2,00 г, 5,66 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,00 мл) добавляли бром(метил)магний (3,00 М в 2-Ме-ТГФ, 11,33 мл, 33,98 ммоль, 6,00 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при 0°C в атмосфере N_2 . По окончании реакции реакцию смесь гасили добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (10 мл) при 0 градусов С. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×10 мл). Объединенные органические слои объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя гексаном/ $EtOAc$ (10:1), с получением 2-[3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]пропан-2-ола (1,80 г, выход 77,40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{17}H_{18}BrFO_2$: 352,05, найдено: 335,00 $[M-OH]^+$.

Стадия 10: Синтез этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

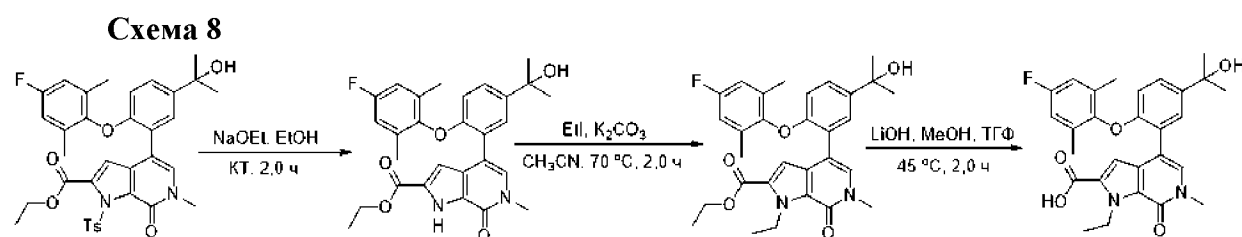
К перемешиваемому раствору 2-[3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]пропан-2-ола (500,00 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.) и этил-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (1,42 г, 2,83 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (16,00 мл) и H_2O (4,00 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (129,62 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв.), K_3PO_4 (901,39 мг, 4,25 ммоль, 3,00 экв.) и 1,3,5,7-тетраметил-2,4,8-триокса-6-фенил-6-фосфаадамтан (82,00 мг, 0,28 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при 75°C в атмосфере N_2 . Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя гексаном/ $EtOAc$ (1:1), с получением этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (620,00 мг, выход 48,76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{35}H_{35}FN_2O_7S$: 646,21, найдено: 647,20 $[M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

К перемешанному раствору/смеси этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (600,00 мг, 0,93 ммоль, 1,00 экв.) в $MeOH$ (15,00 мл) добавляли

КОН (2М, 3,71 мл, 7,42 ммоль, 8,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4,0 ч при 40 °С. По окончании реакции полученную смесь концентрировали под вакуумом. Затем остаток растворяли в воде (10 мл) и подкисляли до рН 3 с помощью HCl (2М водн.). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл). Твердое вещество концентрировали под вакуумом с получением 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил) фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (390,00 мг, выход 64,26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для C₂₆H₂₃FN₂O₅: 464,17, найдено: 465,15 [M+H]⁺.

Пример 8. Синтез 1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Синтез этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (3,40 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) в этиловом спирте (50,00 мл) добавляли этоксид натрия (894,40 мг, 13,14 ммоль, 2,50 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при комнатной температуре. По окончании реакции реакционную смесь выливали в раствор лимонной кислоты (3,32 г, 3,00 экв., 125 мл). Затем полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл) с получением этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (2,00 г, выход 71,78%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: расчет. масса Для C₂₈H₂₉FN₂O₅: 492,21, найдено: 493,40 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез этил-1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для этил-1-(5-бромпентил)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пиррол-2-карбоксилата, но время реакции составляло 2,0 ч. Использовали 500,00 мг этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата, 500,00 мг этил-1-

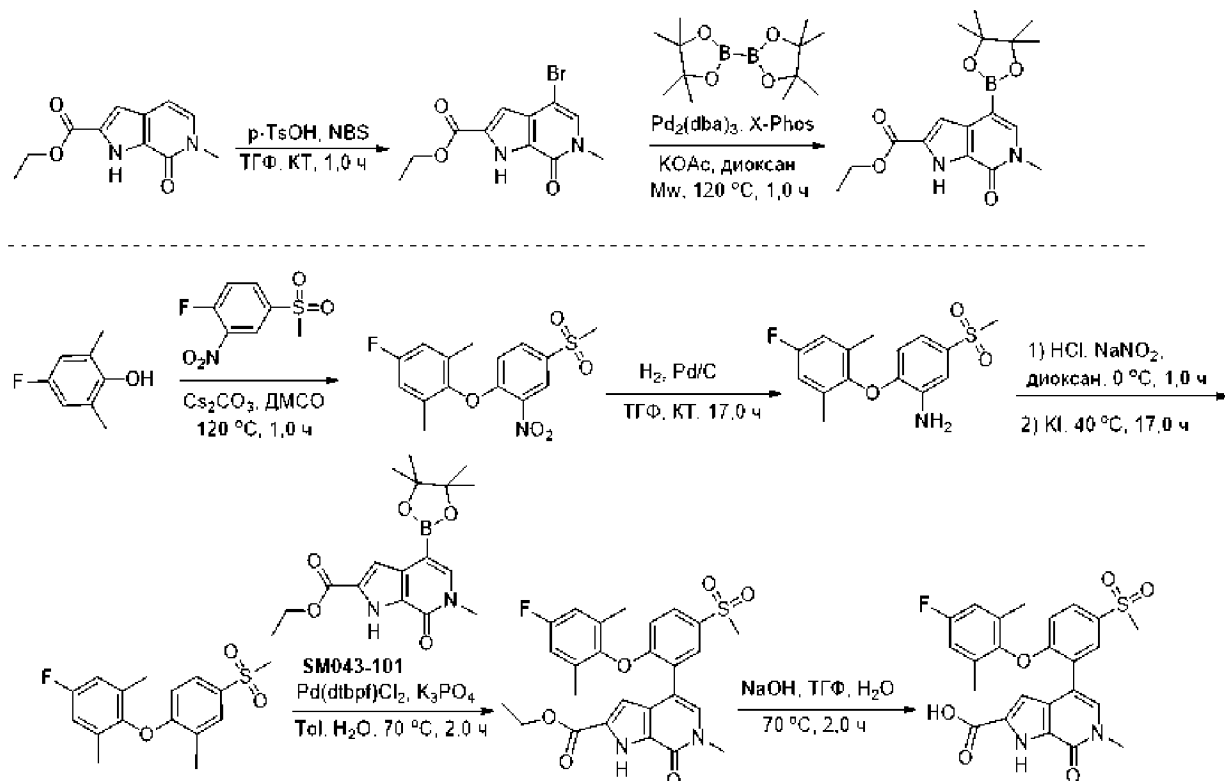
этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата получали в виде белого твердого вещества (выход 94,61%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{30}H_{33}FN_2O_5$: 520,24, найдено: 521,35 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез 1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты, но реакционный растворитель представлял собой MeOH/ТГФ (1:5). Использовали 500,00 мг этил-1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата, 514,00 мг неочищенной 1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{28}H_{29}FN_2O_5$: 492,21, найдено: 493,15 $[M+H]^+$.

Пример 9. Синтез 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Схема 9



Стадия 1: Синтез этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этил-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (10,00 г, 45,41 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150,00 мл) добавляли NBS (8,08 г, 45,41 ммоль, 1,00 экв.) и p-TsOH (3,91 г, 22,70 ммоль, 0,50 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Полученную смесь

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% MeOH/ДХМ) с получением этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (13,00 г, выход 95,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{11}H_{11}BrN_2O_3$: 298,00, найдено: 299,00, 301,00 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этил-4-бром-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (13,00 г, 43,46 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (150,00 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (22,07 г, 86,92 ммоль, 2,00 экв.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4,00 г, 4,36 ммоль, 0,10 экв.) и AcOK (8,53 г, 86,92 ммоль, 2,00 экв.). Конечную реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 1,0 ч при 120 °С. Реакцию проводили в масштабе 1,0 г и повторяли 13 раз. Затем реакционные смеси объединяли и обрабатывали вместе. 150 мл H_2O добавляли, полученную смесь экстрагировали EA (3×150 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (50-70% EA/PE) с получением этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (10,00 г, выход 66,47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для $C_{17}H_{23}BN_2O_5$: 346,17, найдено: 347,20 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 5-фтор-2-(4-метансульфонил-2-нитрофенокси)-1,3-диметилбензола

Данная методика была такой же, как и для метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоата, но температура реакции составляла 120 °С, а время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 2,00 г 4-фтор-2,6-диметилфенола, 4,60 г желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (выход 94,05%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,60 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 2,09 (с, 6H).

Стадия 4: Синтез 2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфониланилина

К перемешиваемому раствору 1-(2,4-дифторфенокси)-4-метансульфонил-2-нитробензола (500,00 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,00 мл) добавляли Pd/C (100,00 мг, 20% масс./масс.). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 17,0 ч в атмосфере H_2 , используя водород из баллона. Полученную смесь фильтровали, фильтр-прессную лепешку промывали EA (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфониланилина (450,00 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: расчет. масса $C_{15}H_{16}FNO_3S$: 309,08 найдено: 310,10 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 5-фтор-2-(2-иод-4-метансульфонилфенокси)-1,3-диметилбензола

К перемешиваемому раствору 2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфониланилина (500,00 мг, 1,62 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (1,00 мл) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 10,0 мин при 0 °С. К указанной выше смеси добавляли нитрит натрия (133,81 мг, 1,94 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1,0 ч при 0 °С. К указанной выше смеси добавляли KI (536,60 мг, 3,23 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 17,0 ч при 40 °С. По окончании реакции реакцию смесь гасили водой (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA 5:1) с получением 5-фтор-2-(2-иод-4-метансульфонилфенокси)-1,3-диметилбензола (250,00 мг, выход 31,65%) в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС: расчит. масса C₁₅H₁₄FO₃S: 419,97, найдено: 442,95 [M+Na]⁺.

Стадия 6: Синтез этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-(2-иод-4-метансульфонилфенокси)-1,3-диметилбензола (380,00 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (6,00 мл) и воде (1,50 мл) добавляли этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (469,56 мг, 1,36 ммоль, 1,50 экв.), K₃PO₄ (383,88 мг, 1,81 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (58,93 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 70 °С в атмосфере N₂. По окончании реакции реакцию смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя PE/EA (0~100%), с получением этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (250,00 мг, выход 52,86%) в виде темно-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчит. масса C₂₆H₂₅FN₂O₆S: 512,14, найдено: 513,30 [M+H]⁺.

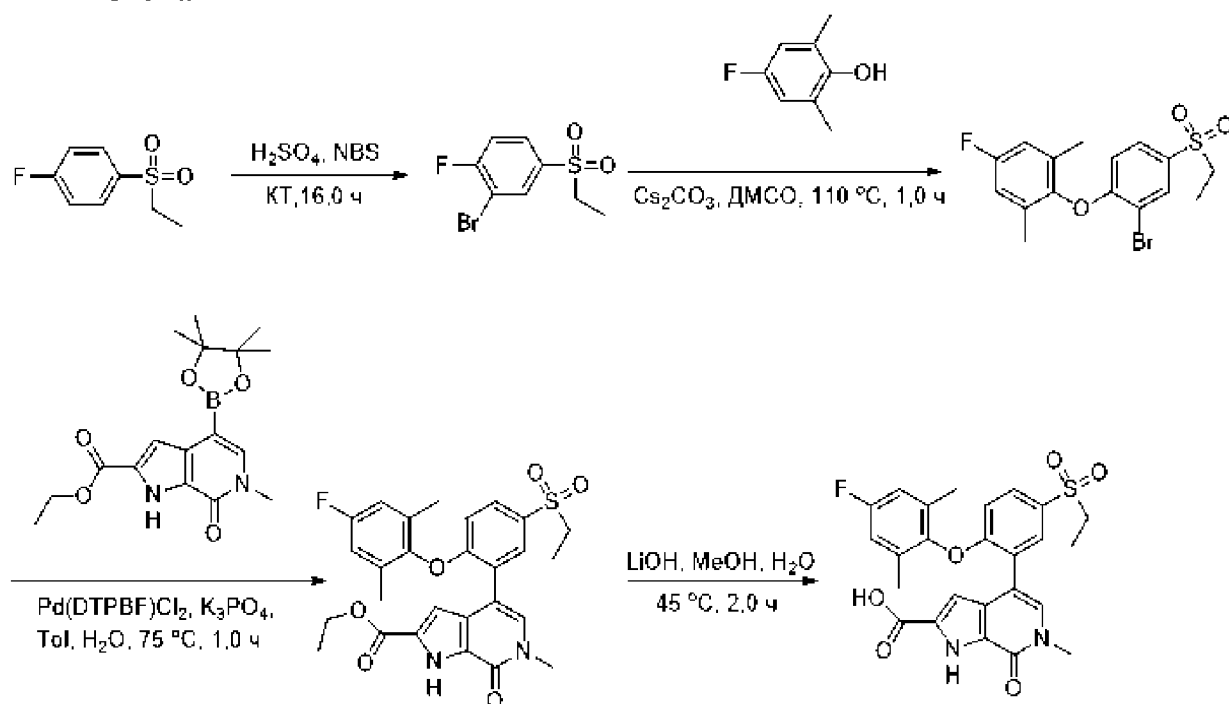
Стадия 7: Синтез 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (240,00 мг, 0,47 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (1,00 мл) и воде (5,00 мл) добавляли каустическую соду (74,91 мг, 1,87 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 70 °С. После реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл).

Смесь подкисляли до pH 4 с помощью HCl (водн. 2M). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×5 мл), сушили под вакуумом. Это дало получить 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (170,00 мг, выход 73,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для C₂₄H₂₁FN₂O₆S: 484,11, найдено: 485,10 [M+H]⁺.

Пример 10. Синтез 4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Схема 10



Стадия 1: Синтез 2-бром-4-(этансульфонил)-1-фторбензола

К перемешиваемому раствору флуорсона (fluoresone) (1,00 г, 5,31 ммоль, 1,00 экв.) в H₂SO₄ (6,00 мл) добавляли NBS (1,04 г, 5,84 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16,0 ч. Полученную смесь выливали в ледяную воду (20 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией, промывали PE (50 мл) и сушили с получением 2-бром-4-(этансульфонил)-1-фторбензола (890,00 мг, выход 62,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для C₈H₈BrFO₂S: 265,94, 267,05, 268,95[M+H, M+H+2].

Стадия 2: Синтез 2-[2-бром-4-(этансульфонил)фенокси]-5-фтор-1,3-диметилбензола

Данная методика была такой же, как и для метил-3-бром-4-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)бензоата (Пример 9, стадия 2), но температура реакции составляла 110 °С, время реакции составляло 1,0 ч, а неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. Использовали 870,00 мг 1,3-дибром-5-(этансульфонил)-2-фторбензола, 950,00 мг 2-[2-бром-4-(этансульфонил) фенокси]-5-фтор-1,3-диметилбензола получали в

виде желтого твердого вещества (выход 97,56%). ЖХ/МС: рассчит. масса $C_{16}H_{16}BrFO_3S$: 386,00, найдено: 387,05, 389,05 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез 2-[2-бром-4-(этансульфонил)фенокси]-5-фтор-1,3-диметилбензола

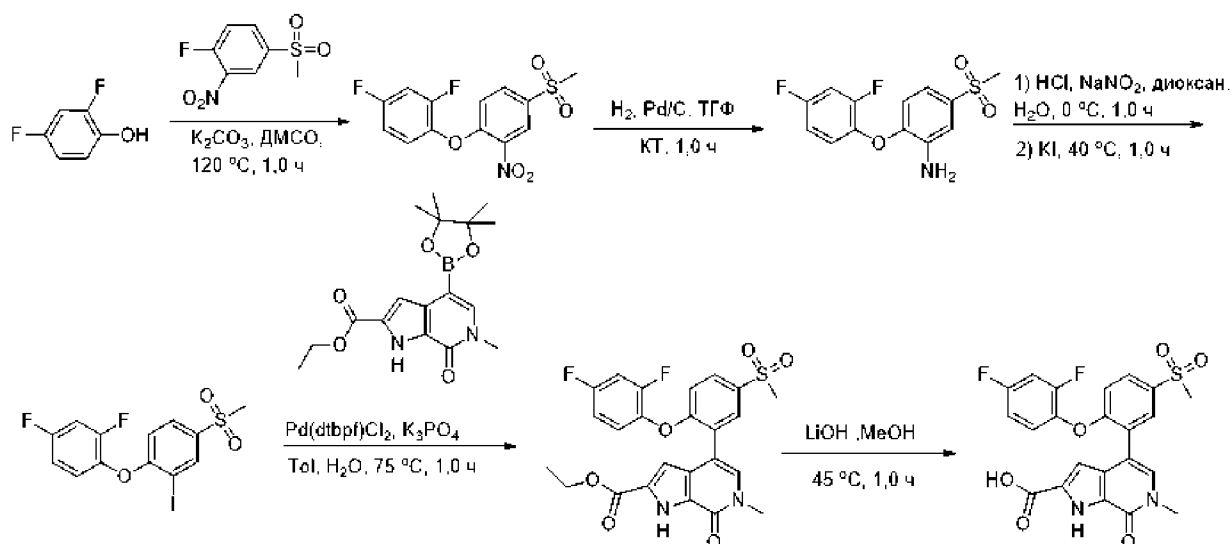
Данная методика была такой же, как и для этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (Пример 9, стадия 6), но температура реакции составляла 75 °С, а время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 950,00 мг 2-[2-бром-4-(этансульфонил)фенокси]-5-фтор-1,3-диметилбензола, 870,00 мг этил-4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата получали в виде желтого твердого вещества (выход 67,35%). ЖХ/МС: рассчит. масса $C_{27}H_{27}FN_2O_6S$: 526,15, найдено: 527,35 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез 4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты. Использовали 860,00 мг этил-4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата, 590,00 мг 4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты получали в виде желтого твердого вещества (выход 72,46%). ЖХ/МС: рассчит. масса $C_{25}H_{23}FN_2O_6S$: 498,12, найдено: 499,25 $[M+H]^+$.

Пример 11. Синтез 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Схема 11



Стадия 1: Синтез 1-(2,4-дифторфенокси)-4-метансульфонил-2-нитробензола

К перемешиваемому раствору 2,4-дифторфенола (1,78 г, 13,68 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (50,00 мл) добавляли 1-фтор-4-метансульфонил-2-нитробензол (3,00 г, 13,682 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (1,89 г, 13,68 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали

при 120°C в течение 1,0 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (120 мл), экстрагировали EA (3×150 мл). Органические фазы объединяли и промывали H₂O (100 мл) и NaCl (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Твердое вещество отфильтровывали, а фильтр концентрировали с получением 1-(2,4-дифторфенокси)-4-метансульфонил-2-нитробензола (4,20 г, выход 88,56%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,61 (с, 1H), 8,15 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,55-7,66 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H), 3,34 (с, 3H).

Стадия 2: Синтез 2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфониланилина

Данная методика была такой же, как и для 2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфониланилина, но время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 500,00 мг 1-(2,4-дифторфенокси)-4-метансульфонил-2-нитробензола, 420,00 мг 2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфониланилина получали в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₁₃H₁₁F₂NO₃S: 299,04, найдено: 300,05 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 1-(2,4-дифторфенокси)-2-иод-4-метансульфонилбензола

Данная методика была такой же, как и для 5-фтор-2-(2-иод-4-метансульфонилфенокси)-1,3-диметилбензола, но время реакции составляло 1,0 ч, затем добавляли KI. Использовали 420,00 мг 5-фтор-2-(2-иод-4-метансульфонилфенокси)-1,3-диметилбензола, 440,00 мг 1-(2,4-дифторфенокси)-2-иод-4-метансульфонилбензола получали в виде желтого твердого вещества (выход 78,57%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 8,38 (с, 1H), 7,86 д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,61 (м, 1H), 7,41-7,49 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 1H), 6,90 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H).

Стадия 4: Синтез этил-4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

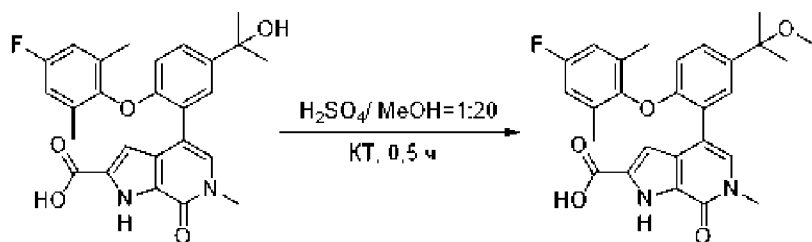
Данная методика была такой же, как и для этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (Пример 9, стадия 6), но температура реакции составляла 75 °C, а время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 420,00 мг 1-(2,4-дифторфенокси)-2-иод-4-метансульфонилбензола, 340,00 мг этил-4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата получали в виде белого твердого вещества (выход 62,11%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₂₄H₂₀F₂N₂O₆S: 502,10, найдено: 503,25 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Данная методика была такой же, как и для 4-[3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропанамидо]-1-метилимидазол-2-карбоновой кислоты (Пример 1, стадия 3), но время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 320,00 мг этил-4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата, 290,00 мг 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты получали в виде белого твердого вещества (выход 92,15%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₂₂H₁₆F₂N₂O₆S: 474,07, найдено: 475,20 [M+H]⁺.

Пример 12. Синтез 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

Схема 12

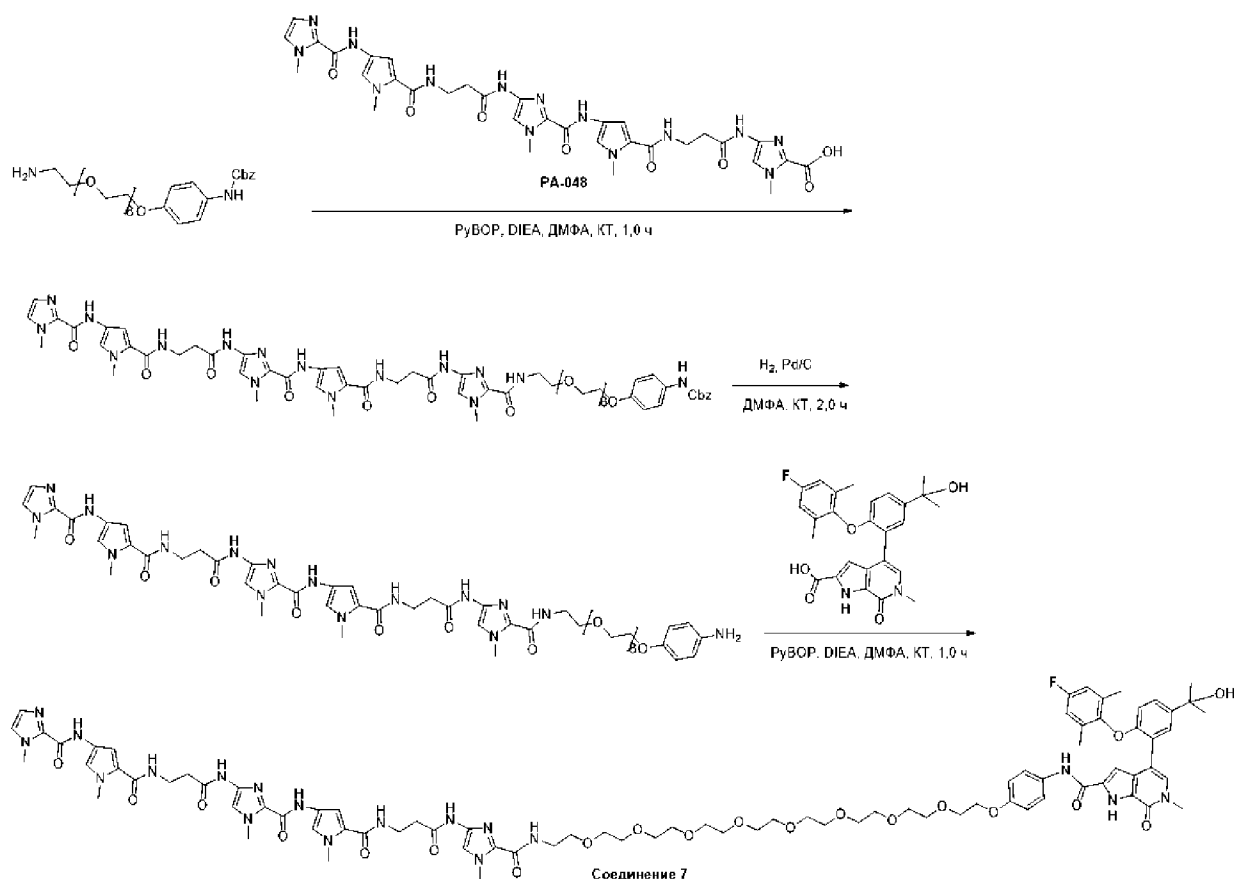


В колбу емкостью 25 мл добавляли 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (200,00 мг, 0,43 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (4,00 мл) и H₂SO₄ (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь приводили к pH=7~8 с помощью раствора NaHCO₃, водный слой экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало получить 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (220,00 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₂₇H₂₇FN₂O₅: 478,19, найдено: 479,35 [M+H]⁺.

СИНТЕЗ ТИПИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ДАННОМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Пример 13. Синтез N-[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксамид (Соединение 7)

Схема 13



Стадия 1: Синтез бензил-N-(4-{26-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси}фенил)карбамата

Данная методика была такой же, как и для метил-1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата. Использовали 150,00 мг бензил-N-{4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]фенил}карбамата, 325,00 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 97,63%). ЖХ/МС: расчит. масса. для $C_{65}H_{86}N_{16}O_{18}$: 1378,63, найдено: 1379,65 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез N-[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксамид

Данная методика была такой же, как и для 9H-флуорен-9-илметил-N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил}карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил}карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамата. Использовали 380,00 мг бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-

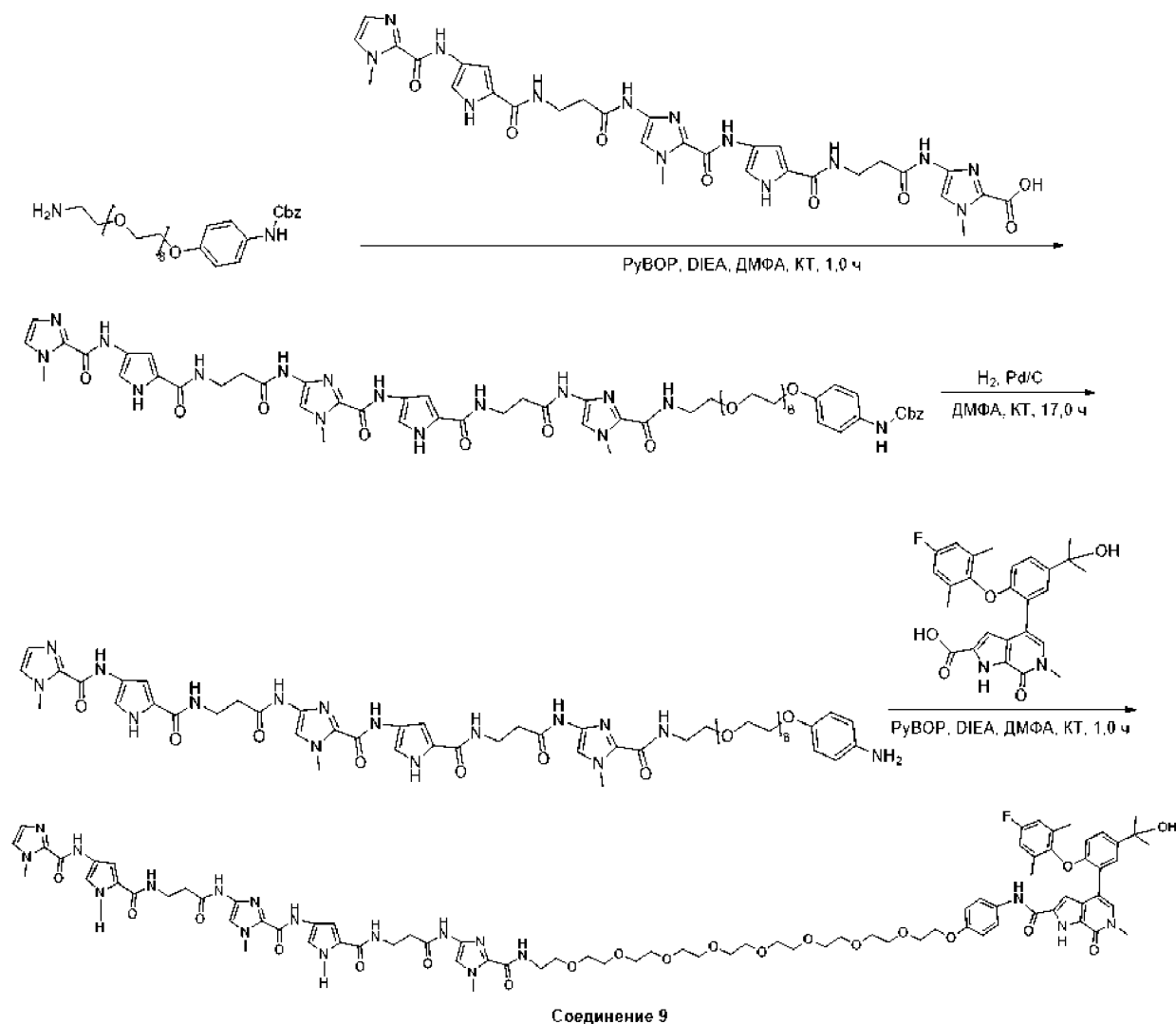
амидо]пиррол-2-ил} формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил} формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата, 350,00 мг неочищенного желаемого продукта получали в виде коричневого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{57}H_{80}N_{16}O_{16}$: 1244,59, найдено: 1245,70 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 7

Данная методика была такой же, как и для N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо} фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Пример 20). Использовали, 250,00 мг N-[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил} формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида, 29,90 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 8,64%). МСВР: масса рассчит. Для $C_{83}H_{103}FN_{18}O_{20}$: 1690,7580, найдено: 1691,7722 $[M+H]^+$.

Пример 14. Синтез N-[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо} фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил} формамидо)пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Соединение 9)

Схема 14



Стадия 1: Синтез бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, Стадия 3). Использовали 160,00 мг 1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты, 260,00 мг неочищенного бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1H-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1H-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса для $C_{63}H_{82}N_{16}O_{18}$: 1350,60, найдено: 676,85 $[M/2+H]^+$.

Стадия 2: Синтез N-[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-

амидо)-1Н-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1Н-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксамид

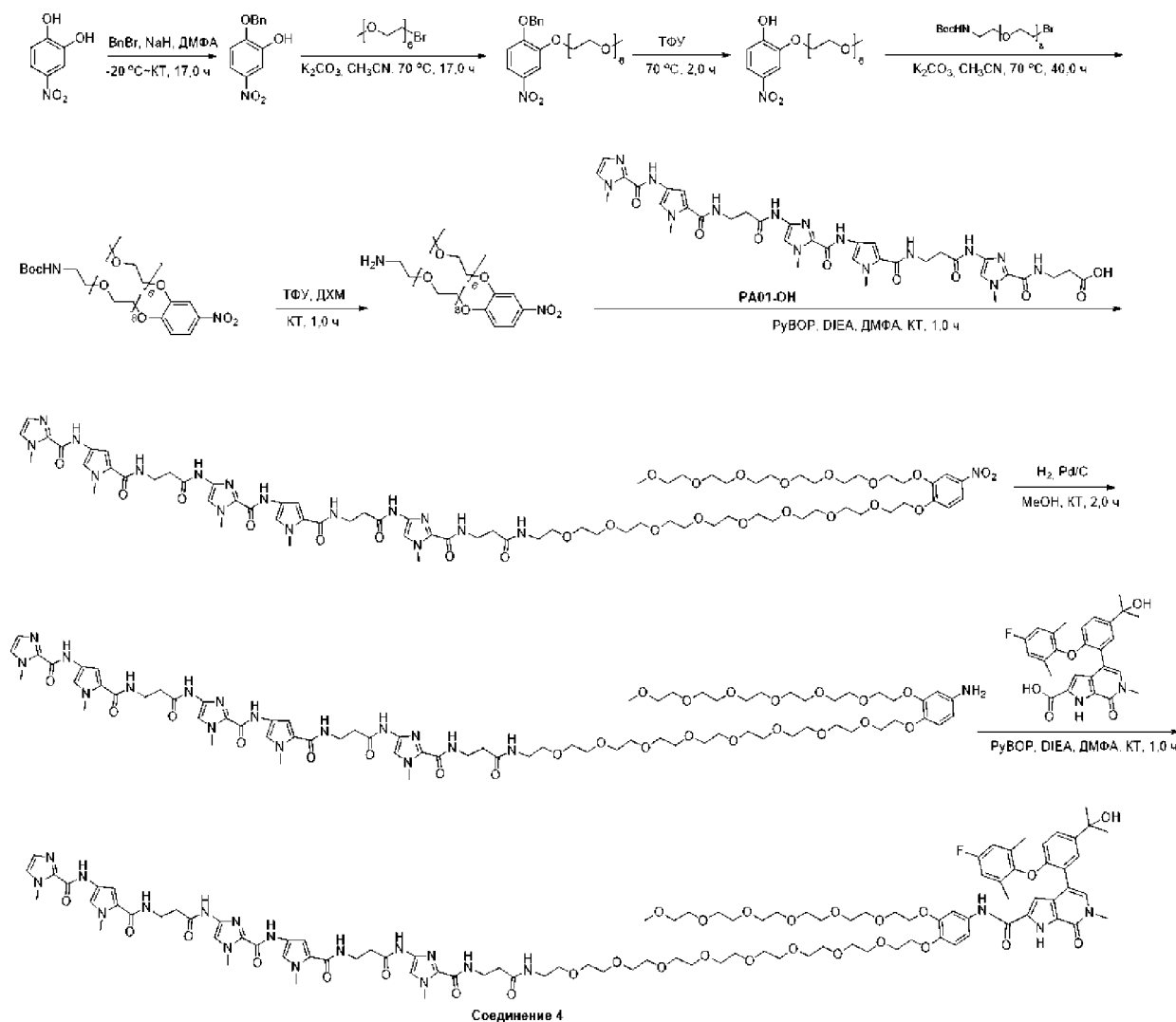
Данная методика была такой же, как и для 9Н-флуорен-9-илметил-N-[2-({2-([2-({2-([26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамата, но время реакции составляло 17,0 ч. Использовали 250,00 мг бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1Н-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1Н-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата, 170,00 мг неочищенного желаемого продукта получали в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса для $C_{55}H_{76}N_{16}O_{16}$: 1216,56, найдено: 609,80 $[M/2+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 9

Данная методика была такой же, как и для N-(5-{[2-({2-([26-(4-{1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид. Использовали 160,00 мг N-[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]-1-метил-4-[3-({4-[1-метил-4-(3-{[4-(1-метилимидазол-2-амидо)-1Н-пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]-1Н-пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-карбоксамид, 30,30 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 13,71%). МСВР: масса расчет. Для $C_{81}H_{99}FN_{18}O_{20}$: 1662,7267, найдено: 1663,7394 $[M+H]^+$.

Пример 15. Синтез N-(5-{[2-({2-([26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид (Соединение 4)

Схема 15



Стадия 1: Синтез 2-(бензилокси)-5-нитрофенола

К перемешиваемому раствору 4-нитрокатехола (1,00 г, 6,45 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли NaH (60%, 0,15 г, 6,45 ммоль, 1,00 экв.) порциями в течение 10,0 мин при -20 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре. К указанной выше смеси добавляли бензилбромид (0,77 мл, 4,51 ммоль, 0,70 экв.) в ДМФА (10,00 мл) по каплям в течение 30,0 мин при -20 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 17,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя ДХМ:МеОН (10:1), с получением 2-(бензилокси)-5-нитрофенола (0,75 г, выход 45,54%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₁₃H₁₁NO₄: 245,06, найдено: 244,05 [M-H]⁺.

Стадия 2: Синтез 19-[2-(бензилокси)-5-нитрофенокси]-2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекана

Данная методика была такой же, как и для трет-бутил-(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-индол-3-ил)этил)амино)гексадеканамидо)фенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетата. Использовали 400,00 мг 2-(бензилокси)-

5-нитрофенола, 670,00 мг 19-[2-(бензилокси)-5-нитрофенокси]-2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекана получали в виде светло-желтого масла (выход 78,45%). ЖХ/МС: рассчит. масса. для $C_{26}H_{37}NO_{10}$: 523,24, найдено: 541,20 $[M+H_2O]^+$.

Стадия 3: Синтез 2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенола

19-[2-(бензилокси)-5-нитрофенокси]-2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан (670,00 мг, 1,280 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ТФУ (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при 70 градусах С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенола (670,00 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{19}H_{31}NO_{10}$: 433,19, найдено: 456,25 $[M+Na]^+$.

Стадия 4: Синтез трет-бутил-N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамата

Данная методика была такой же, как и для трет-бутил-(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-индол-3-ил)этил)амино)гексадеканамидо)фенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетата, но время реакции составляло 40,0 ч. Использовали 550,00 мг 2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенола, 700,00 мг трет-бутил-N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамата получали в виде светло-желтого масла (выход 59,38%). ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{42}H_{76}N_2O_{20}$: 928,49, найдено: 946,40 $[M+H_2O]^+$.

Стадия 5: Синтез 26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амин

Данная методика была такой же, как и для метил-4-[4-(4-амино-1-метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 3). Использовали 410,00 мг трет-бутил-N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамата, 410,00 мг неочищенного 26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амин получали в виде коричневого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{37}H_{68}N_2O_{18}$: 828,44, найдено: 829,75 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез N-[5-({2-[(2-{{26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил}этил)карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил}этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида

Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 3). Использовали 360,00 мг 26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амин, 650,00 мг N-[5-({2-[(2-{{26-[2-(2,5,8,11,14,17-

гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида получали в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 91,22%). ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{73}H_{109}N_{17}O_{26}$: 1639,77, найдено: 821,65 $[M/2+H]^+$.

Стадия 7: Синтез N-[5-({2-[(2-({26-[4-амино-2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)феноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида

Данная методика была такой же, как и для 9H-флуорен-9-илметил =-N-[2-({2-[(5-({2-({2-[(2-({26-(4-аминофеноксид)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамата, но реакционный растворитель представлял собой MeOH. Использовали 720,00 мг N-[5-({2-[(2-({2-({26-[2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида, 500,00 мг N-[5-({2-[(2-({2-({26-[4-амино-2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)феноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида получали в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 70,74%). ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{73}H_{111}N_{17}O_{24}$: 1609,79, найдено: 806,65 $[M/2+H]^+$.

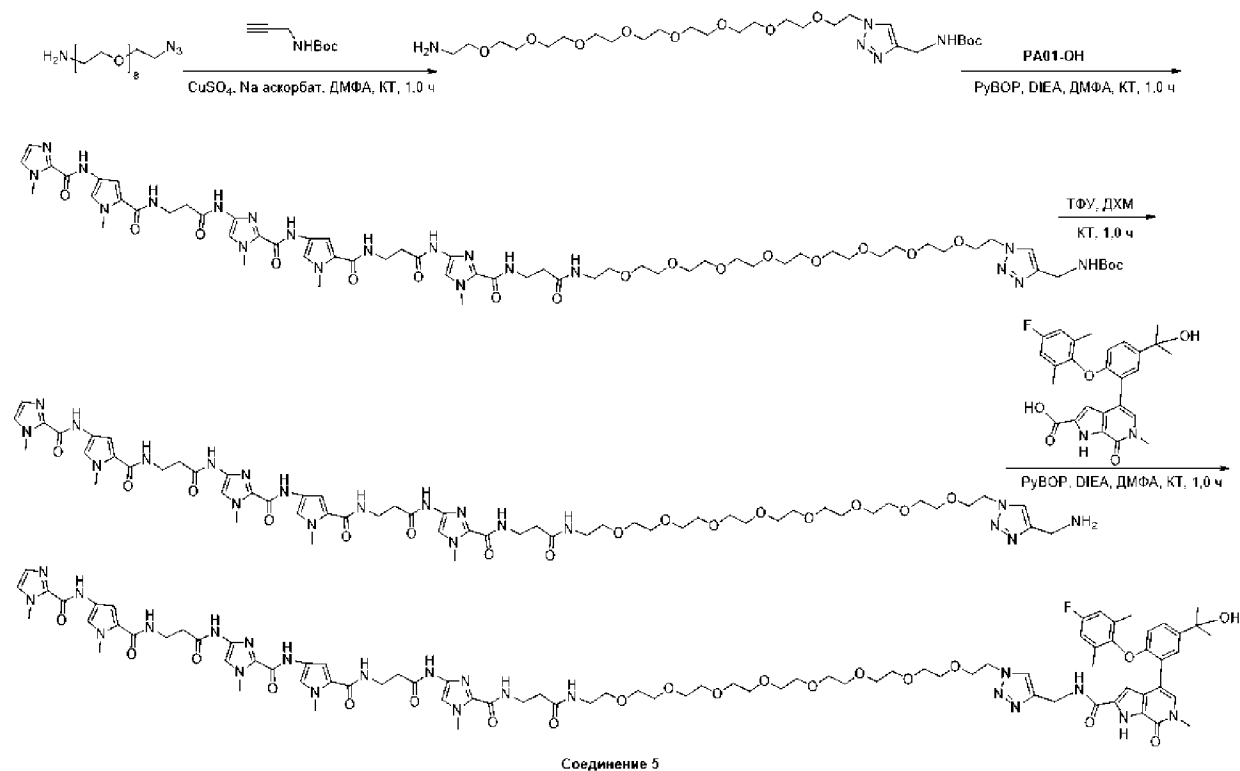
Стадия 8: Синтез соединения 4

Данная методика была такой же, как и для N-(5-{2-({2-[(2-({26-(4-{1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}феноксид)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Пример 20). Использовали 300,00 мг N-[5-({2-[(2-({2-({26-[4-амино-2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)феноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида, 36,30 мг N-(5-{2-({2-[(2-({26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-

пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-(2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-илокси)фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил}этил)карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид) получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (выход 8,89%). МСВР: масса рассчит. для $C_{99}H_{134}FN_{19}O_{28}$: 2055,9629, найдено: 2056,9525 $[M+H]^+$.

Пример 16. Синтез N-{5-[(2-{[2-({2-[(26-{4-[(4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}формамидо)метил]-1,2,3-триазол-1-ил}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамоил}этил)карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид) (Соединение 5)

Схема 16



Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-{[1-(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]метил}карбамата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(проп-2-ин-1-ил)карбамата (318,52 мг, 2,052 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (6,00 мл) добавляли $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (85,41 мг, 0,342 ммоль, 0,50 экв.), аскорбата натрия (68,11 мг, 0,342 ммоль, 0,50 экв.) и 26-азидо-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амина (300,00 мг, 0,684 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали обращенной флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, АСН в воде (0,05% ТФУ), градиент от 35% до 45% за 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и

концентрировали. Трет-бутил-N-{[1-(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)-1,2,3-триазол-4-ил]метил}карбамат (190,00 мг, 46,78%) получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{26}H_{51}N_5O_{10}$: 593,36, найдено: 594,55 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-[(1-{26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамата

Данная методика была такой же, как и для метил-1-метил-4-(1-метил-4-{1-метил-4-[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-амидо]пиррол-2-амидо}имидазол-2-амидо)пиррол-2-карбоксилата. Использовали 240,00 мг 3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропановой кислоты, 450,00 мг трет-бутил-N-[(1-{26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамата получали в виде желтого масла (неочищенный). ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{62}H_{92}N_{20}O_{18}$: 1404,69, найдено: 1406,00 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез N-[5-({2-[(2-{{26-[4-(аминометил)-1,2,3-триазол-1-ил]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид

Данная методика была такой же, как и для метил-4-[4-(4-амино-1-метилпиррол-2-амидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 4). Использовали 200,00 мг трет-бутил-N-[(1-{26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}-1,2,3-триазол-4-ил)метил]карбамата, 200,00 мг неочищенного N-[5-({2-[(2-{{26-[4-(аминометил)-1,2,3-триазол-1-ил]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид

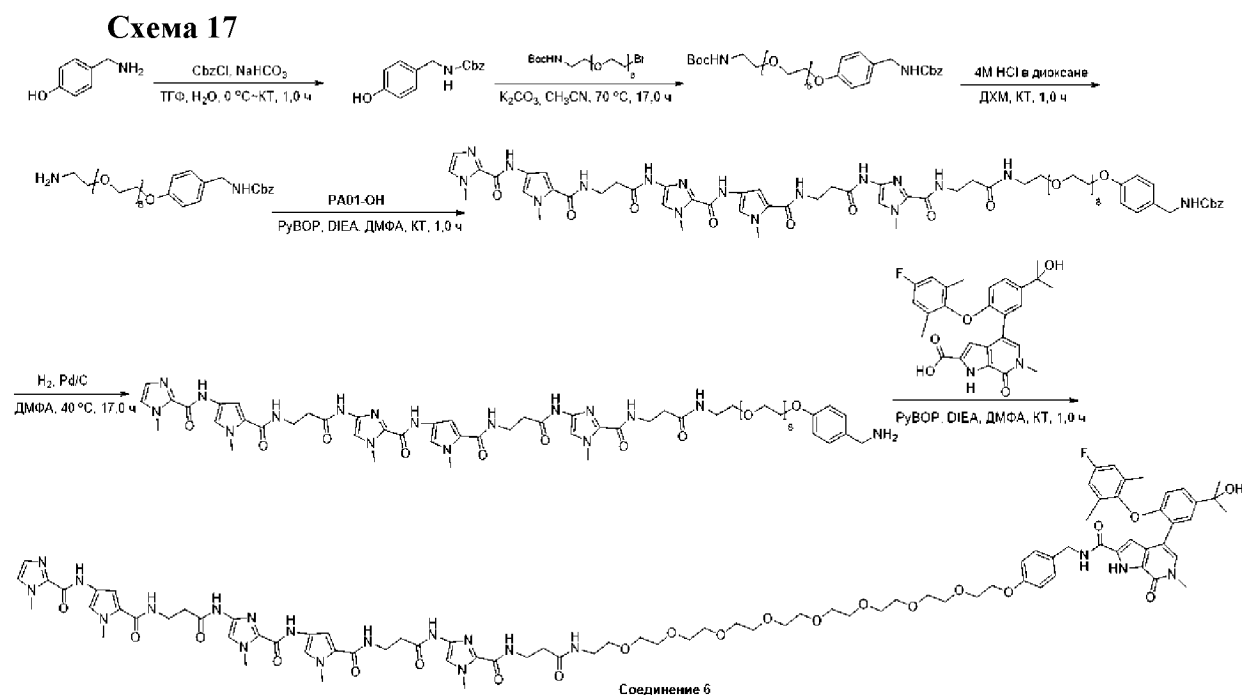
получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{57}H_{84}N_{20}O_{16}$: 1304,64, найдено: 1305,95 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез соединения 5

Данная методика была такой же, как и для N-(5-{{2-[(2-{{26-(4-{1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-

с]пиридин-2-амидо} фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил]карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Пример 20). Использовали 180,00 мг N-[5-((2-((2-((2-((26-[4-(аминометил)-1,2,3-триазол-1-ил]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида, 29,80 мг N-{5-[(2-((2-((2-((26-{4-(((4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил} формамидо)метил]-1,2,3-триазол-1-ил}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил]карбамоил}этил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида получали в виде белого твердого вещества (выход 12,30%). HRMS: mass calcd. for $C_{83}H_{107}FN_{22}O_{20}$: 1750,8016, найдено: 1751,8142 $[M+H]^+$.

Пример 17. Синтез N-{5-[(2-((2-((2-((26-{4-(((4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил} формамидо)метил]фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил]карбамоил}этил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Соединение 6)



Стадия 1: Синтез бензил-N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамата

В колбу емкостью 100 мл добавляли 4-(аминометил)фенол (500,00 мг, 4,060 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (8,00 мл) и H_2O (8,00 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли

NaHCO₃ (444,00 мг, 5,285 ммоль, 1,30 экв.), добавляли по каплям бензил-хлорформат (693,00 мг, 4,062 ммоль, 1,00 экв.), перемешивали при 0°С в течение 10,0 мин, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×10 мл), соевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растирали с гептаном с получением бензил-N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамата (680 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₁₅H₁₅NO₃: 257,11, найдено: 280,10 [M+Na]⁺.

Стадия 2: Синтез бензил-N-[[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил]карбамата

Данная методика была такой же, как и для трет-бутил-(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-индол-3-ил)этил)амино)гексадеканамидо)фенил)-2,3,9-триметил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]дiazепин-6-ил)ацетата (Пример 15, стадия 2). Использовали 300,00 мг бензил-N-[(4-гидроксифенил)метил]карбамата, 720,00 мг бензил-N-[[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил]карбамата получали в виде желтого масла (выход 82,02%). ЖХ/МС: рассчит. масса для C₃₈H₆₀N₂O₁₃: 752,41, найдено: 753,70[M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез бензил-N-({4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]фенил}метил)карбамата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-[4-(3-аминопропанамидо)-1-метилимидазол-2-амидо]-1-метилпиррол-2-карбоксилата гидрохлорида, но реакционный растворитель представлял собой 4M HCl в диоксане/ДХМ (1:1), и время реакции составляло 1,0 ч. Использовали 690,00 мг бензил-N-[[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил]карбамата, 700,00 мг неочищенного бензил-N-({4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]фенил}метил)карбамата получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для C₃₃H₅₂N₂O₁₁: 652,36, найдено: 653,55[M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез бензил-N-[[4-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-({1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил]карбамата

Данная методика была такой же, как и для метил-4-(4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилпиррол-2-амидо}-1-метилимидазол-2-амидо)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 3). Использовали 690,00 мг бензил-N-[[4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]фенил]метил]карбамата, 1,30 г неочищенного бензил-N-[[4-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-({1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-

3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил}карбамата получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{69}H_{93}N_{17}O_{19}$: 1463,68, найдено: 733,45 $[M/2+H]^+$.

Стадия 5: Синтез N-[5-({2-[(2-({26-[4-(аминометил)фенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида

Данная методика была такой же, как и для 9Н-флуорен-9-илметил-N-[2-({2-[(5-({2-({2-[(26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил)этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамата, но температура реакции составляла 40°C и время реакции составляло 17,0 ч. Использовали 900,00 мг бензил-N-{[4-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил]метил}карбамата, 800,00 мг неочищенного N-[5-({2-[(2-({26-[4-(аминометил)фенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{61}H_{87}N_{17}O_{17}$: 1329,65, найдено: 666,40 $[M/2+H]^+$.

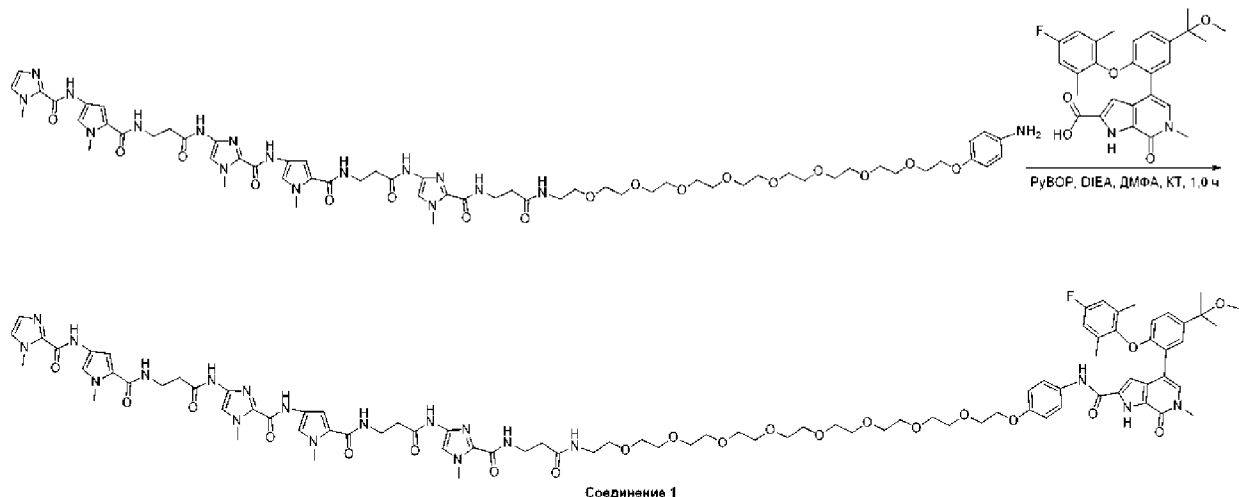
Стадия 6: Синтез соединения 6

Данная методика была такой же, как и для N-(5-({2-({2-[(26-(4-{1-этил-4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксопирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Пример 20). Использовали 200,00 мг N-[5-({2-[(2-({26-[4-(аминометил)фенокси]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида, 25,90 мг N-{5-[(2-({2-[(26-{4-[(4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}формамидо)метил]фенокси}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамоил]этил}карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил]карбамоил)этил]карбамоил]-1-метилпиррол-3-ил}-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида

получали в виде белого твердого вещества (выход 9,39%). МСВР: масса расчит. для $C_{87}H_{110}FN_{19}O_{21}$: 1775,8108, найдено: 1776,8272 $[M+H]^+$.

Пример 18. Синтез N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид) (Соединение 1)

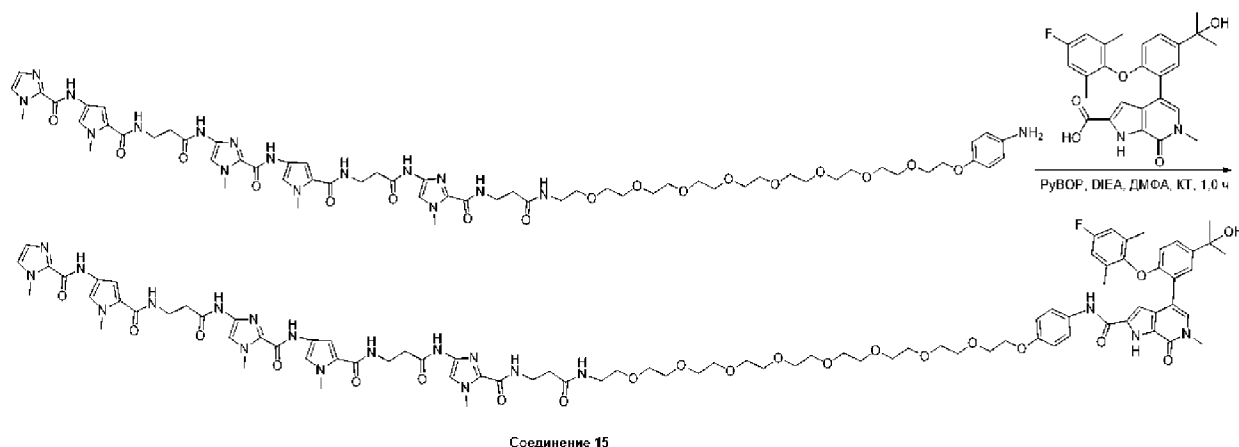
Схема 18



Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2), использовали 60,00 мг 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты, 47,40 мг N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид) получали в виде белого твердого вещества (выход 20,95%). МСВР: масса расчит. для $C_{87}H_{110}FN_{19}O_{21}$: 1775,8108, найдено: 1776,8225 $[M+H]^+$.

Пример 19. Синтез 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-N-(4-((1-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-ил)-1,5-диоксо-9,12,15,18,21,24,27,30-октакса-2,6-диазадотриаконтан-32-ил)окси)фенил)-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид) (Соединение 15)

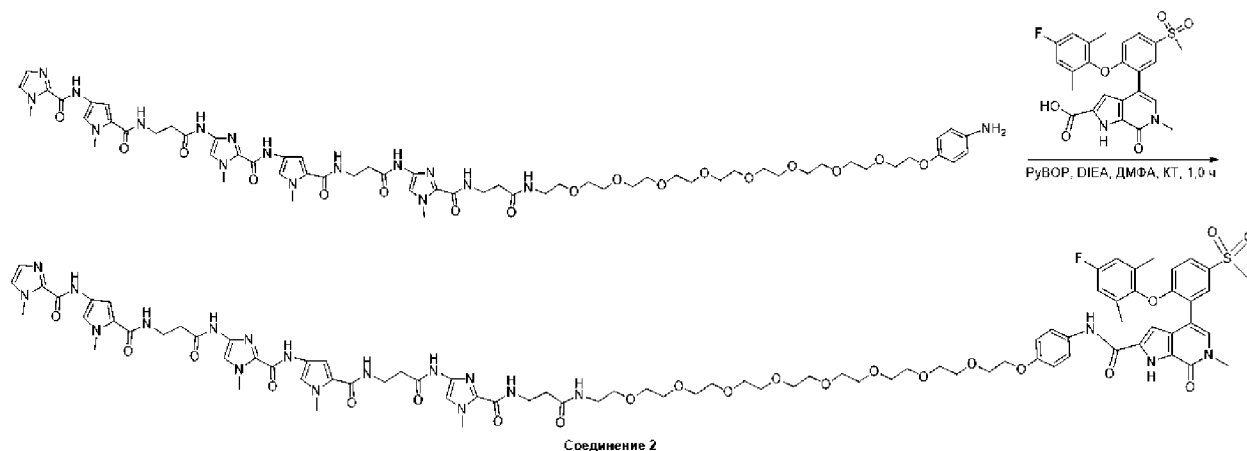
Схема 19



Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 0,43 г 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты, 1 г N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-метоксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо} фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил} этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил} карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида получали в виде белого твердого вещества (выход 22,58%). МСВР: масса расчит. Для $C_{86}H_{108}FN_{19}O_{21}$: 1761,7951, найдено: 1762,9204 $[M+H]^+$.

Пример 20. Синтез N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-метансульфонилфенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо} фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил} этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил} карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо} пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Соединение 2)

Схема 20



Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилат (Пример 4, стадия 2). Использовали 150,00 мг N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил} этил)карбамоил]-1-

метилимидазол-4-ил} карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид, 50,50 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 24,13%). МСВР: масса рассчит. для $C_{84}H_{104}FN_{19}O_{22}S$: 1781,7308, найдено: 1782,7370 $[M+H]^+$.

Пример 21. Синтез N-(5-{[2-(2-{[26-(4-{4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил]карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил} карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид (Соединение 3)

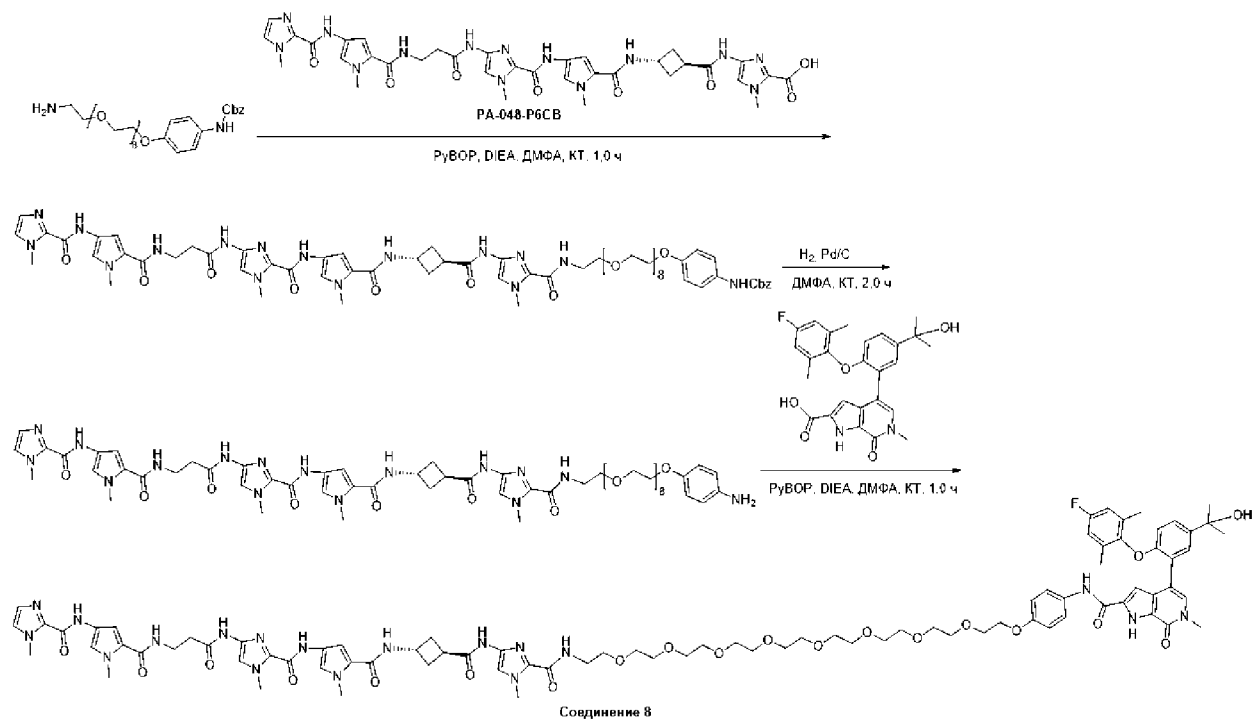
Схема 21



Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 2, стадия 2). 70,00 мг 4-[5-(этансульфонил)-2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты использовали, 6,70 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 2,48%). МСВР: масса рассчит. для $C_{85}H_{106}FN_{19}O_{22}S$: 1795,7464, найдено: 1796,7515 $[M+H]^+$.

Пример 22. Синтез 1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)-N-(1-метил-5-{[(1r,3r)-3-{[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}фенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]циклобутил]карбамоил}пиррол-3-ил)имидазол-2-карбоксамид (Соединение 8)

Схема 22



Стадия 1: Синтез бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 140,00 мг 1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-карбоновой кислоты, 240,00 мг желаемого продукта получали в виде светло-желтого твердого вещества (выход 95,72%). ЖХ/МС: рассчит. масса для C₆₇H₈₈N₁₆O₁₈: 1404,65, найдено: 1405,95 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)-N-(1-метил-5-{[(1*r*,3*r*)-3-[(2-{[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]циклобутил]карбамоил}пиррол-3-ил)имидазол-2-карбоксамид

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилата (Пример 1, стадия 2), но время реакции составляло 2,0 ч, а растворитель представлял собой ДМФА. Использовали 240,00 мг бензил-N-(4-{[26-({1-метил-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-амидо}циклобутанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси}фенил)карбамата, 220,00 мг неочищенного желаемого

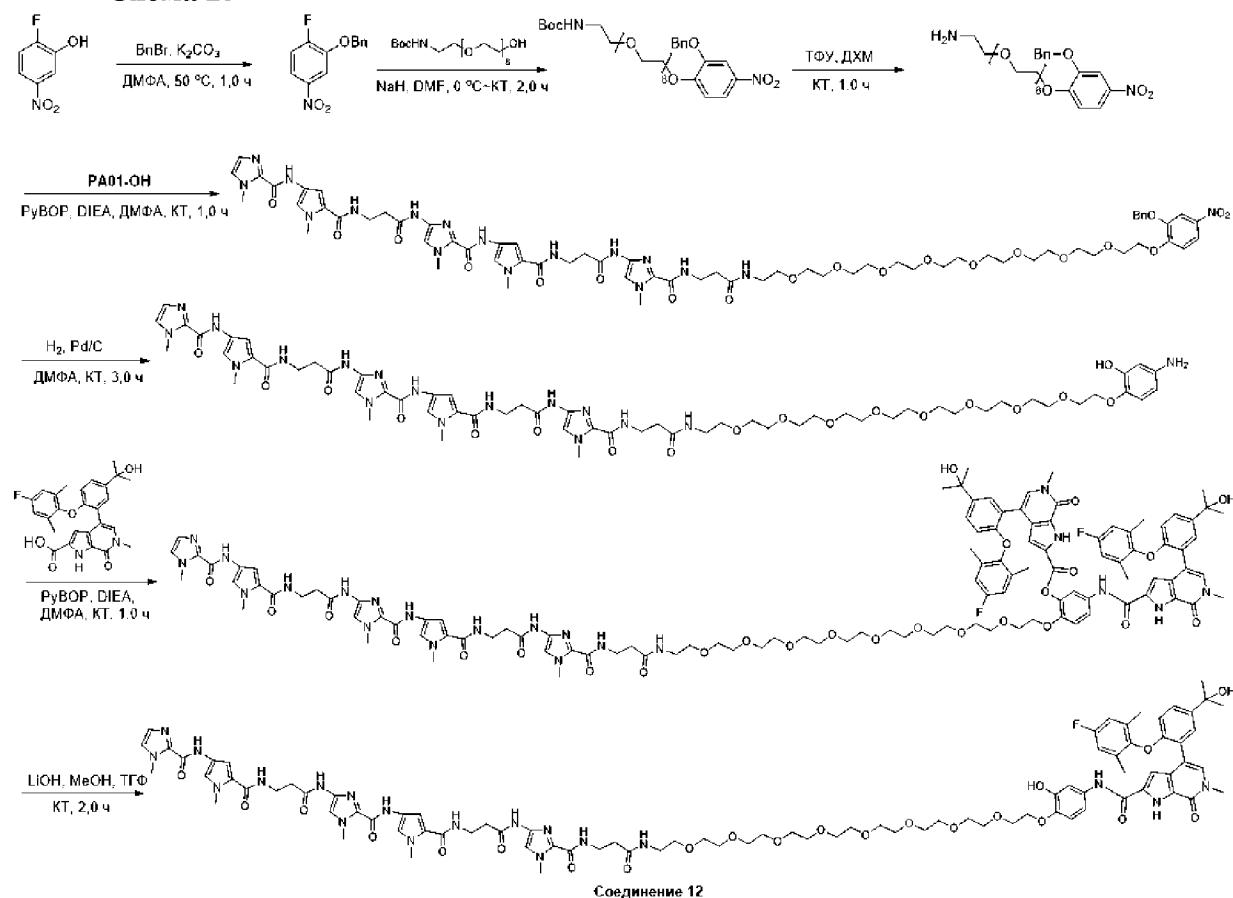
продукта получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{59}H_{82}N_{16}O_{16}$: 1270,61, найдено: 636,60 $[M/2+H]^+$.

Стадия 3: Синтез соединения 8

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 120,00 мг 1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)-N-(1-метил-5-{[(1r,3r)-3-[(2-{[26-(4-аминофенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил)карбамоил]циклобутил]карбамоил}пиррол-3-ил)имидазол-2-карбоксамида, 54,80 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества (выход 32,40%). МСВР: масса рассчит. Для $C_{85}H_{105}FN_{18}O_{20}$: 1716,7737, найдено: 1717,7781 $[M+H]^+$.

Пример 23. Синтез N-(5-{2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-гидроксифенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (Соединение 12)

Схема 23



Стадия 1: Синтез 2-(бензилокси)-1-фтор-4-нитробензола

К перемешиваемому раствору 2-фтор-5-нитрофенола (1,00 г, 6,365 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли бензилбромид (1,63 г, 9,547 ммоль, 1,50 экв.) и K_2CO_3 (2,64

г, 19,095 ммоль, 3,00 экв.). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,0 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (50 мл), экстрагировали ЕА (3×80 мл). Органические фазы объединяли и промывали H₂O (50 мл) и NaCl (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% ЕА/РЕ) с получением 2-(бензилокси)-1-фтор-4-нитробензола (1,50 г, 95,32%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Синтез 2-(бензилокси)-1-фтор-4-нитробензола

2-(бензилокси)-1-фтор-4-нитробензол (INT-503-201) синтезировали, используя NaN (60% 1,00 экв.) в ДМФА в качестве растворителя 0°C до комнатной температуре, а время реакции составляло 2,0 ч. Использовали 100,00 мг 2-(бензилокси)-1-фтор-4-нитробензола, 290,00 мг трет-бутил N-{26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамата получали в виде желтого масла (выход 96,78%). ЖХ/МС: рассчит. масса для C₃₆H₅₆N₂O₁₄: 740,37, найдено: 741,50 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амина

Данная методика была такой же, как и для примера 2, стадии 4. Использовали 240,00 мг трет-бутил-N-{26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамата, 240,00 мг неочищенного 26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амина получали в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для C₃₁H₄₈N₂O₁₂: 640,32, найдено: 641,55 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез N-[5-({2-[(2-{{26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид

Данная методика была такой же, как и для Примера 2, стадии 5. Использовали 240,00 мг 26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-амина, 500,00 мг N-[5-({2-[(2-{{26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид получали в виде желтого твердого вещества (выход 91,90%). ЖХ/МС: рассчит. масса для C₆₇H₈₉N₁₇O₂₀: 1451,64, найдено: 727,45 [M/2+H]⁺.

Стадия 5: Синтез N-(5-{{2-[(2-{{26-(4-амино-2-гидроксифеноксид)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил}формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1-метилимидазол-2-карбоксилата (Пример 1, стадия 3), но время реакции составляло 2,0 ч, а растворитель

представлял собой ДМФА. Использовали 250,00 мг N-[5-({2-[(2-({26-[2-(бензилокси)-4-нитрофеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил}карбамоил)-1-метилпиррол-3-ил]-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид, 250,00 мг неочищенного N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-амино-2-гидроксифеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид) получали в виде коричневого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса для $C_{60}H_{85}N_{17}O_{18}$: 1331,62, найдено: 667,30 [M/2+H]⁺.

Стадия 6. Синтез 5-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 130,00 мг N-(5-{[2-({2-[(2-({26-(4-амино-2-гидроксифеноксид]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}карбамоил)этил]карбамоил)-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамид, 70,00 мг 5-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата получали в виде белого твердого вещества (выход 32,24%). ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{112}H_{131}F_2N_{21}O_{26}$: 2223,95, найдено: 1113,45 [M/2+H]⁺.

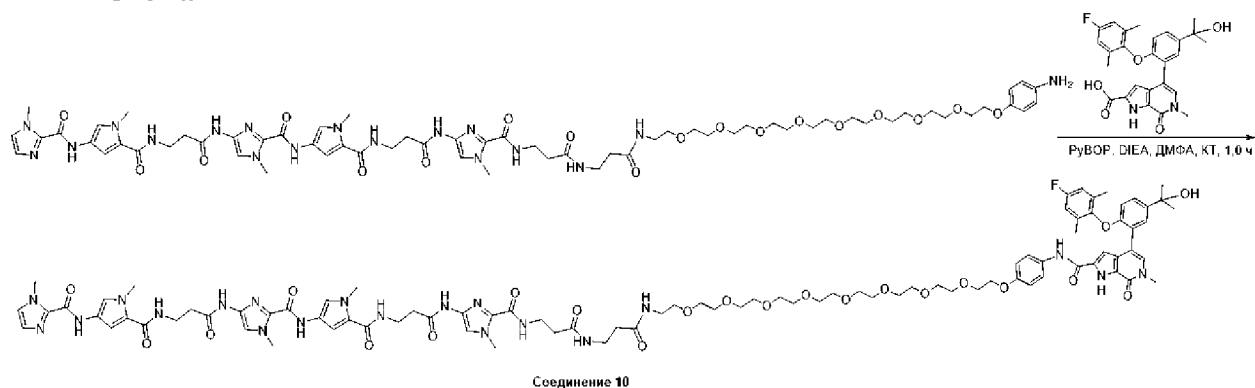
Стадия 7: Синтез соединения 12

К перемешиваемому раствору 5-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-({26-[3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропанамидо]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)фенил 4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеноксид)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-

с]пиридин-2-карбоксилата (70,00 мг, 0,031 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) и ТГФ (2,00 мл) добавляли LiOH (2М, 0,09 мл, 6,00 экв.), а полученную смесь перемешивали в течение 2,0 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли 5 мл воды, охлаждали до 0 °С, доводили pH до 3-5 с помощью 2М HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (2×3 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА, фильтровали, а фильтрат (2,00 мл) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: Колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: Вода (10 ммоль/L NH₄HCO₃+0,1%NH₃.H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 28% В до 53% В за 15 мин, 53% В; длина волны: 254 нм; RT1(мин): 12,58; число прогонов: 0. Фракции объединяли и лиофилизировали непосредственно с получением N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-амидо}-2-гидроксифенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамоил}этил)карбамоил]-1-метилимидазол-4-ил}карбамоил)этил]карбамоил}-1-метилпиррол-3-ил)-1-метил-4-(3-{[1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-карбоксамида (19,5 мг, 33,43%) в виде белого твердого вещества. МСВР: масса рассчит. Для C₈₆H₁₀₈FN₁₉O₂₂: 1777,7900, найдено: 1778,7906 [M+H]⁺.

Пример 24. Синтез 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-N-(4-((1-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1Н-имидазол-2-ил)-1,5,9-триоксо-13,16,19,22,25,28,31,34-октаокса-2,6,10-триазагексатриаконтан-36-ил)окси)фенил)-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (Соединение 10)

Схема 24

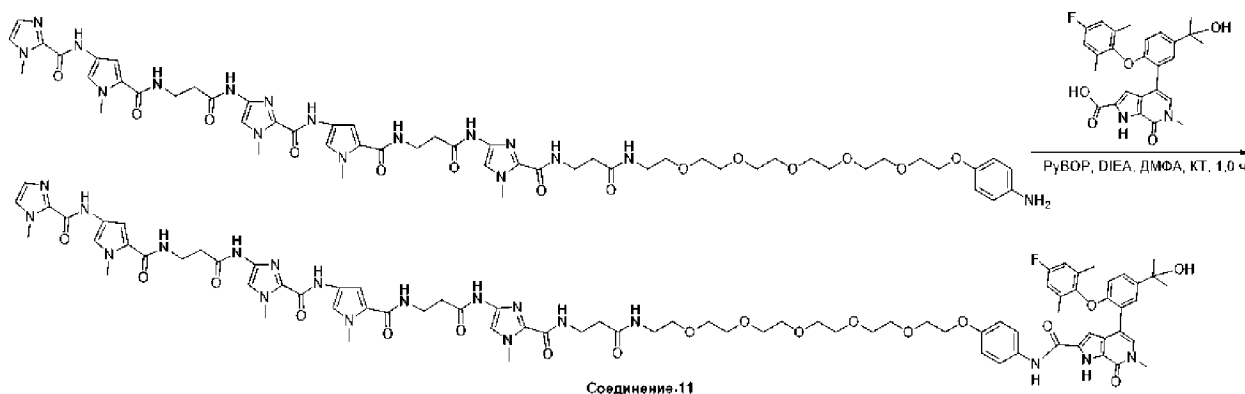


Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1Н-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 191,00 мг 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты, 600 мг желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества. МСВР: масса рассчит. для C₈₉H₁₁₃FN₂₀O₂₂: 1832,8322, найдено:

1834,30 [M+H]⁺.

Пример 25. Синтез 4-((1-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-ил)-1,5-диоксо-9,12,15,18,21-пентаокса-2,6-дiazатрикосан-23-ил)окси)фенил 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (Соединение 11)

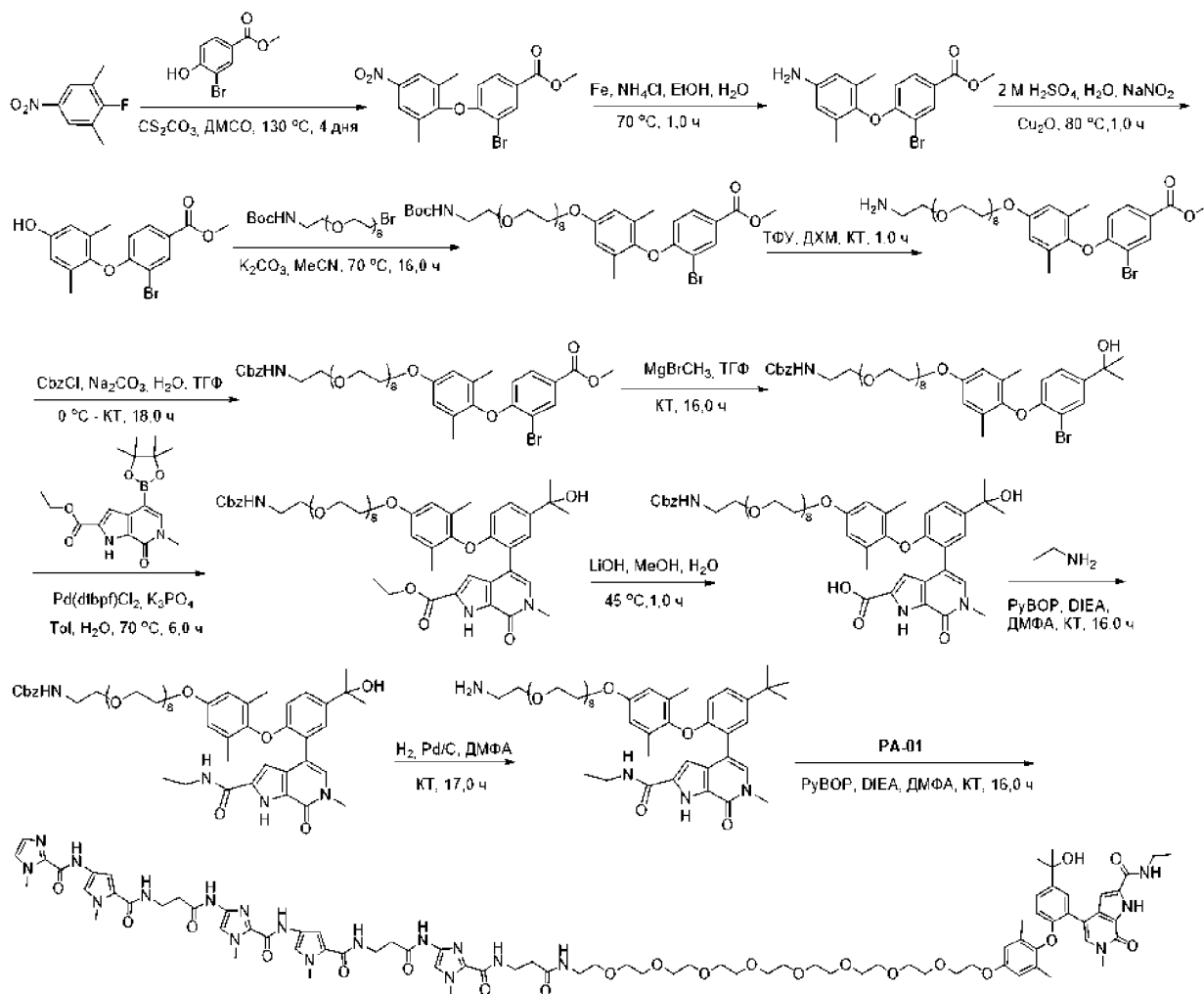
Схема 25



Данная методика была такой же, как и для этил-4-амино-1H-пиррол-2-карбоксилата (Пример 4, стадия 2). Использовали 2,85 г DIEA соли 4-(2-(4-фтор-2,6-диметилфенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты, 5,5 г желаемого продукта получали в виде белого твердого вещества. MSBP: масса расчит. для C₈₀H₉₆FN₁₉O₁₈: 1630,70, найдено: 1631,10 [M+H]⁺.

Пример 26. Синтез 4-(2-(2,6-диметил-4-((1-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-4-(3-(1-метил-4-(1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропанамидо)-1H-имидазол-2-ил)-1,5-диоксо-9,12,15,18,21,24,27,30-октаокса-2,6-дiazадотриаконтан-32-ил)окси)фенокси)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-этил-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (Соединение 17)

Схема 26



Соединение 17

Стадия 1: Синтез метил-3-бром-4-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)бензоата

К перемешиваемой смеси 2-фтор-1,3-диметил-5-нитробензола (5,80 г, 34,29 ммоль, 1,00 экв.) и метил-3-бром-4-гидроксibenzoата (8,71 г, 37,717 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (30,00 мл) порциями добавляли Cs_2CO_3 (13,41 г, 41,15 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 130 °С в течение 4 дней. Полученную смесь выливали в 100 мл H_2O и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя PE/EA (5:1), с получением метил-3-бром-4-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)бензоата (1,50 г, 10,36%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,38 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,85 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,24 (с, 6H).

Стадия 2: Синтез метил-4-(4-амино-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоата

К перемешиваемой смеси метил-3-бром-4-(2,6-диметил-4-нитрофенокси)бензоата (1,50 г, 3,95 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (20,00 мл) добавляли NH_4Cl (2,11 г, 39,45 ммоль, 10,00 экв.) и H_2O (10,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 70 °С и Fe (2,20 г, 39,45 ммоль, 10,00 экв.) добавляли порциями, а полученную смесь перемешивали в течение 1,0 ч при 70 °С. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали

этанолом (3×15 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя РЕ/ЕА (2:1), с получением метил-4-(4-амино-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоата (1,30 г, 88,44%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{16}H_{16}BrNO_3$: 349,03, найдено: 350,00, 352,00 [M+H, M+H+Na]⁺

Стадия 3: Синтез 3-бром-4-(4-гидрокси-2,6-диметилфенокси)бензоата

Метил-4-(4-амино-2,6-диметилфенокси)-3-бромбензоат (1,30 г, 3,71 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в охлажденном растворе H₂O (10,00 мл) и 2 М H₂SO₄ (5,00 мл) и добавляли NaNO₂ (0,26 г, 3,71 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем Cu₂O (0,27 г, 1,86 ммоль, 0,50 экв.) порциями добавляли, а смесь перемешивали при 80°C в течение 1,0 ч. Смесь затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя РЕ/ЕА (3:1), с получением метил-3-бром-4-(4-гидрокси-2,6-диметилфенокси)бензоата (0,60 г, 41,42%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{16}H_{15}BrO_4$: 350,02, найдено: 349,00, 351,00 [M-H, M-H+2]⁻

Стадия 4: Синтез метил-3-бром-4-[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)-2,6-диметилфенокси]бензоата

К смеси метил-3-бром-4-(4-гидрокси-2,6-диметилфенокси)бензоата (600,00 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил N-(26-бром-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамата (984,96 мг, 1,71 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (10,00 мл) порциями добавляли K₂CO₃ (708,35 мг, 5,12 ммоль, 3,00 экв.), а полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16,0 ч. Смесь затем фильтровали, осадок на фильтре промывали MeCN (3×10 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали применением флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,1% ТФУ), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и концентрировали с получением метил-3-бром-4-[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)-2,6-диметилфенокси]бензоата (750,00 мг, 52,88%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{39}H_{60}BrNO_{14}$: 845,32, найдено: 846,30, 848,30 [M+H, M+H+2]⁺

Стадия 5: Синтез метил-4-[4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси]-3-бромбензоата

К раствору метил-3-бром-4-[4-({26-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил}окси)-2,6-диметилфенокси]бензоата (750,00 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл) при комнатной температуре, а смесь перемешивали в течение 1,0 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-[4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси]-3-бромбензоата (750,00 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{34}H_{52}BrNO_{12}$: 745,27, найдено: 746,25, 478,25 [M+H, M+H+2]⁺.

Стадия 6: Синтез метил-4-{4-[(26-{(бензилокси)карбонил}амино)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси]-2,6-диметилфенокси}-3-бромбензоата

Cbz-Cl (319,85 мг, 1,87 ммоль, 2,00 экв.) добавляли через шприц в смесь метил-4-{4-[(26-амино-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-3-бромбензоата (750,00 мг, 0,94 ммоль, 1,00 экв.) и Na₂CO₃ (149,04 мг, 1,41 ммоль, 1,50 экв.) в H₂O (10,00 мл) и ТГФ (3,00 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18,0 ч, а затем экстрагировали CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-{4-[(26-{(бензилокси)карбонил}амино)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси]-2,6-диметилфенокси}-3-бромбензоата (680,00 мг, 75,76%) в виде желтой жидкости. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₄₂H₅₈BrNO₁₄: 879,30, найдено: 880,30, 882,30 [M+H, M+H+2]⁺.

Стадия 7: Синтез бензил-N-(26-{4-[2-бром-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси]-3,5-диметилфенокси}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору метил-4-{4-[(26-{(бензилокси)карбонил}амино)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси]-2,6-диметилфенокси}-3-бромбензоата (680,00 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,00 мл) добавляли MeMgBr (1,0 M, 7,72 мл, 7,72 ммоль, 10,00 экв.) по каплям при 0°С в атмосфере азота в течение 10 мин. Смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16,0 ч. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) при 0°С и экстрагировали EA (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали применением флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и концентрировали с получением бензил-N-(26-{4-[2-бром-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси]-3,5-диметилфенокси}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамата (450,00 мг, 59,56%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для C₄₃H₆₂BrNO₁₃: 879,34, найдено: 878,20, 880,20[M-H, M-H+2]⁻.

Стадия 8: Синтез этил-4-(2-{4-[(26-{(бензилокси)карбонил}амино)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата

К перемешиваемой смеси бензил-N-(26-{4-[2-бром-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси]-3,5-диметилфенокси}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)карбамата (450,00 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), этил-6-метил-7-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата, (230,00 мг, 0,66 ммоль, 1,30 экв.) и Pd(dtbpf)Cl₂ (33,30 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.) в толуоле (10,00 мл) добавляли K₃PO₄ (325,31 мг, 1,53 ммоль, 3,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) по каплям при

комнатной температуре. Смесь перемешивали при 70°C в течение 6,0 ч. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (3×10 мл), а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали применением флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и концентрировали с получением этил 4-(2-{4-[(26-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (200,00 мг, 34,54%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: расчет. масса Для C₅₄H₇₃N₃O₁₆: 1019,50, найдено: 1020,35 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез 4-(2-{4-[(26-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этил-4-(2-{4-[(26-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (320,00 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,00 мл) добавляли LiOH (37,56 мг, 1,57 ммоль, 5,00 экв.) в воде (3,00 мл). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1,0 ч. Смесь затем подкисляли до pH 4 с помощью HCl (2 M). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали безводным эфиром (3×10 мл) с получением 4-(2-{4-[(26-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (150,00 мг, 65,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: расчет. масса Для : C₅₂H₆₉N₃O₁₆: 991,47, найдено: 992,50 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез бензил-N-[26-(4-{2-[2-(этилкарбамоил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил]-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси}-3,5-диметилфенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамата

К перемешиваемой смеси 4-(2-{4-[(26-{{(бензилокси)карбонил}амино}-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил)окси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (150,00 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.), этиламина (6,82 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) и RuVOP (118,02 мг, 0,23 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (6,00 мл) по каплям добавляли DIEA (48,85 мг, 0,38 ммоль, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16,0 ч. Полученную смесь фильтровали и очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN в воде (0,1% ТФУ), градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм). Фракции объединяли и концентрировали с получением бензил-N-[26-(4-{2-[2-(этилкарбамоил)-6-метил-7-оксо-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил]-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси}-3,5-диметилфенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамата (100,00 мг,

59,06%) в виде желтого масла. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{54}H_{74}N_4O_{15}$: 1018,52, найдено: 1019,40 [M+H]⁺.

Стадия 11: Синтез 4-(2-{4-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-этил-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида

К перемешиваемой смеси бензил-N-[26-(4-{2-[2-(этилкарбамоил)-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил]-4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенокси}-3,5-диметилфенокси)-3,6,9,12,15,18,21,24-октаоксагексакозан-1-ил]карбамата (100,00 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10,00 мл) добавляли Pd/C (20,00 мг, 20% масс./масс.) порциями при комнатной температуре. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 17,0 ч. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали MeOH (3×10 мл), и концентрировали. Полученный остаток лиофилизировали с получением 4-(2-{4-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-этил-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (80,00 мг, 120,18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС: рассчит. масса Для $C_{46}H_{68}N_4O_{13}$: 884,48, найдено: 885,40[M+H]⁺.

Стадия 12: Синтез соединения 17

К перемешиваемой смеси 4-(2-{4-[2-(2-аминоэтокси)этокси]-2,6-диметилфенокси}-5-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-N-этил-6-метил-7-оксо-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамида (80,00 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.), 3-({1-метил-4-[3-({1-метил-4-[1-метил-4-(3-{1-метил-4-(1-метилимидазол-2-амидо)пиррол-2-ил]формамидо}пропанамидо)имидазол-2-амидо]пиррол-2-ил}формамидо)пропанамидо]имидазол-2-ил}формамидо)пропановой кислоты, (РА-01, Пример 1) (115,12 мг, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) и RuBOP (108,29 мг, 0,21 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (2,00 мл) по каплям добавляли DIEA (44,82 мг, 0,35 ммоль, 2,50 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 16,0 ч. Смесь затем фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 , 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В за 15 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; RT1(мин): 14. Фракции объединили и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (Соединение 17) (16,1 мг, 6,61%) в виде белого твердого вещества. МСВР: масса рассчит. Для $C_{82}H_{109}N_{19}O_{21}$: 1695,8045, найдено: 1696,8142 [M+H]⁺. ВЭЖХ: чистота 96,625%.

Пример 27. Общий синтез и очистка соединений по данному изобретению

Соединения по данному изобретению получали способами, аналогичными примерам 1-26. Соединения впоследствии очищали МСВР методами А или В.

Метод А: Прибор: Waters Acquity I Class UPLC с Xevo G2-XSQ Tof МСВР; колонка: ACQUITY UPLC VEN-C18, 2,1×50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: H_2O (0,1% $HCOOH$), подвижная фаза В, CAN (0,1% $HCOOH$); скорость потока: 0,4 мл/мин; градиент: от 10% В до 95% В за 1,5 мин, 95% удерживать еще 0,5 мин, затем снизить до 10% В за 0,3 мин, удерживать 10% В еще 0,7 мин; детектор: 254nm.

Метод В: Прибор: Waters Acquity I Class UPLC с Xevo G2-XS Q ToF MСВР; колонка: ACQUITY UPLC ВЕН-С18, 2,1×50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: Н₂О (0,1% НСООН), подвижная фаза В, САН (0,1% НСООН); скорость потока: 0,4 мл/мин; градиент: От 5% В до 40% В за 2,0 мин, до 95% еще за 1,5 мин, удерживать 95% в течение 1,5 мин, затем снизить до 5% В за 0,3 мин, удерживать 5% В еще 0,7 мин; детектор: 254nm.

Экспериментальные данные для соединений по данному изобретению, очищенных методом А, представлены в таблице 4.

Таблица 4. ЖХМС-анализ соединений по данному изобретению.

Соед. №	Наблюдаемый [M+H] ⁺ из TOF-МСВР [m/z]
1	1776,8225
2	1782,7370
3	1796,7515
4	2056,9525
5	1751,8142
6	1776,8272
7	1691,7722
8	1717,7781
9	1663,7394
10	1834,30
11	1631,10
12	1778,7906
15	1762,8062
17	1696,8142
18	1898,7955
19	1958,8153

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример В1: Анализ ЕС₅₀

Клеточная культура: Клетки культивировали в среде RPMI1640+15% FBS. Клетки поддерживали при плотности между 2×10⁶/мл и 1×10⁶/мл. Клетки центрифугировали, ресуспендировали в свежей среде, подсчитывали и высевали по 150 000 клеток на лунку в 100 мкл в непокрытый планшет для тканевых культур с плоским дном.

Соединение для лечения: 10 мМ маточный раствор FA GeneTAC разводили 1:10 в ДМСО, а затем разбавляли 1:100 в питательной среде. Затем рабочий раствор разбавляли в 10 раз до желаемой конечной концентрации 150 нМ. Затем соединение разводили в соотношении 1:3 в питательной среде, содержащей 0,01% ДМСО. Была построена 5-точечная 3-кратная кривая доза-эффект. 11 мкл соединения 10X добавляли в лунки, содержащие 100 мкл клеточной суспензии GM15850. 11 мкл ростовой среды, содержащей 0,01% ДМСО, добавляли во все лунки, не обработанные FA GeneTAC. Клеткам давали инкубироваться в течение 48 часов перед лизисом клеток с использованием раствора изотиоцианата гуанидина.

Выделение РНК: Тотальную РНК выделяли и очищали в 384-луночных колоночных фильтр-планшетах с использованием хаотропной соли.

qRT-PCR: реакции qRT-PCR собирали с использованием реагентов AgPath-ID (Thermo Fisher), используя 6 мкл мастермикса и 4 мкл РНК. Для измерения намеченных мишеней использовали наборы праймеров TaqMan для qRT-PCR против FXN человека (идентификатор анализа Hs01075496_m1) и GAPDH человека (идентификатор анализа Hs00266705_g1). qRT-PCR проводили на приборе ThermoFisher QuantStudio 6 PRO с использованием рекомендованных производителем условий циклирования.

Анализ данных: данные qPCR были проанализированы с использованием программного обеспечения Thermo Fisher Design and Analysis. Данные были экспортированы в Excel, и выражение hFXN было нормализовано до выражения hGAPDH.

Репрезентативные биохимические данные *in vitro* представлены в таблице 5. A < 100 нМ; B составляет от 100 нМ до 500 нМ; C > 500 нМ.

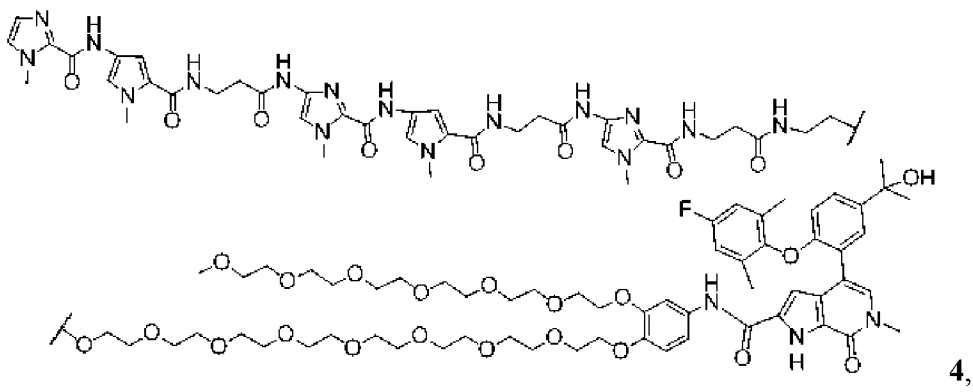
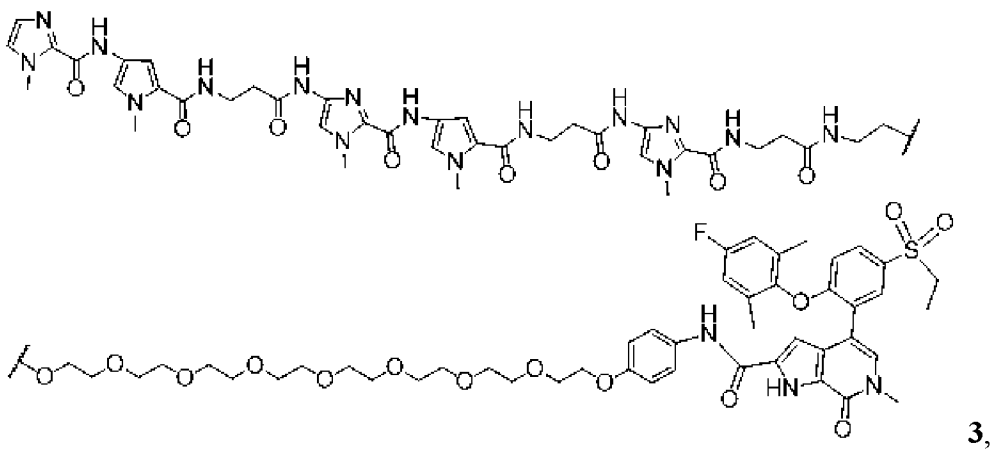
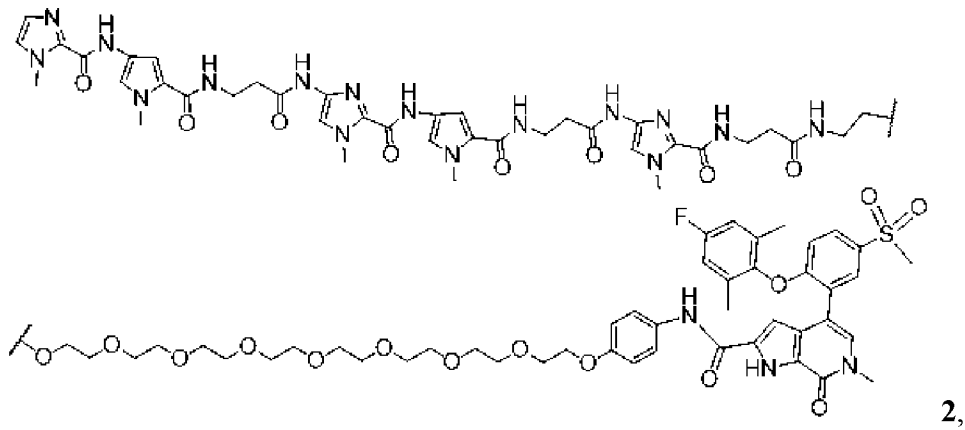
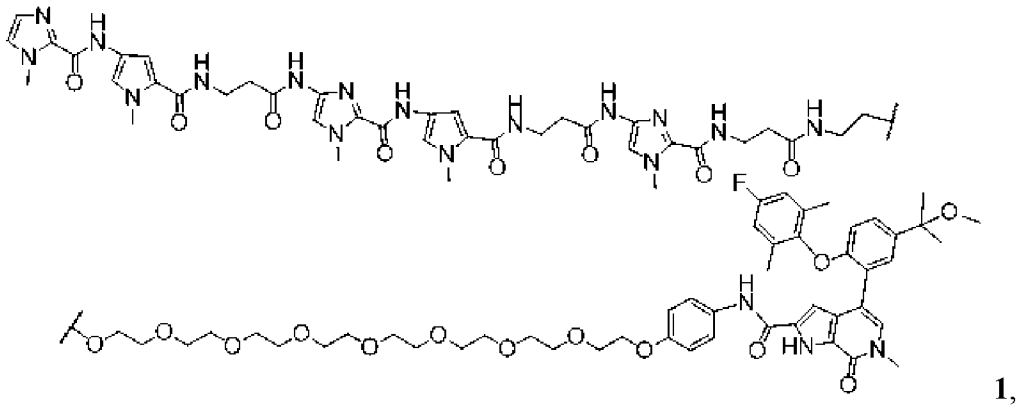
Таблица 5. Данные активности *in vitro*.

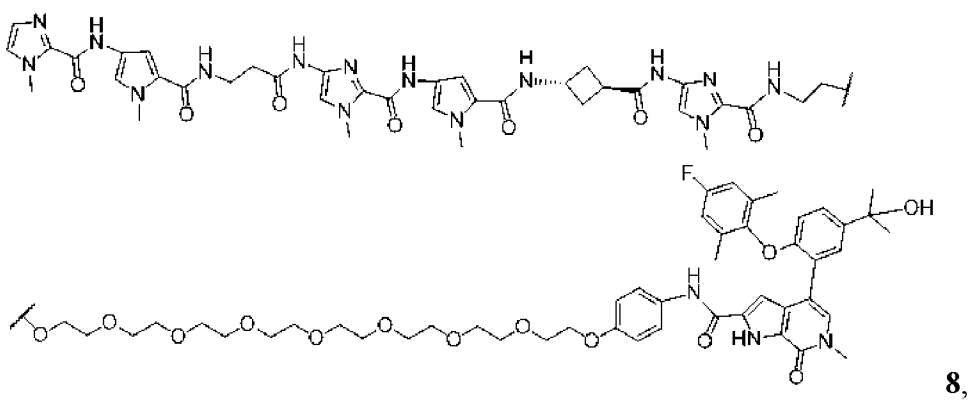
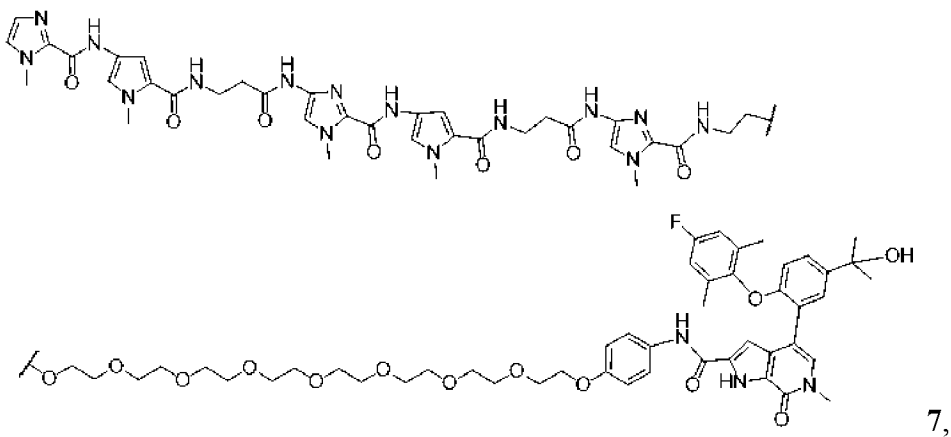
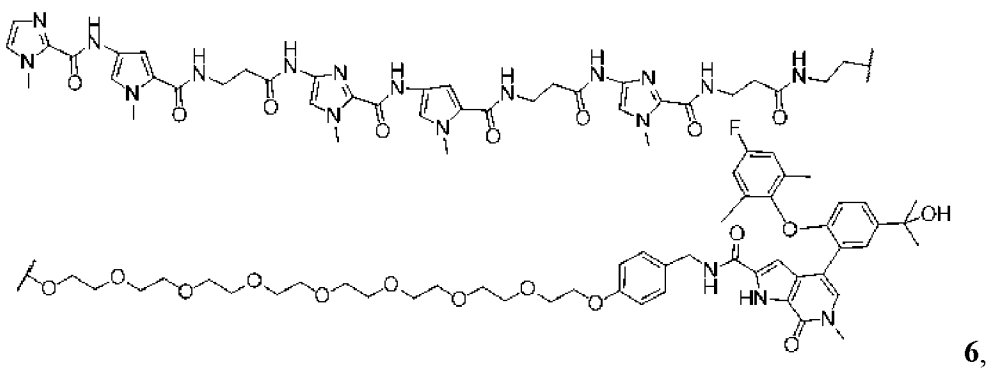
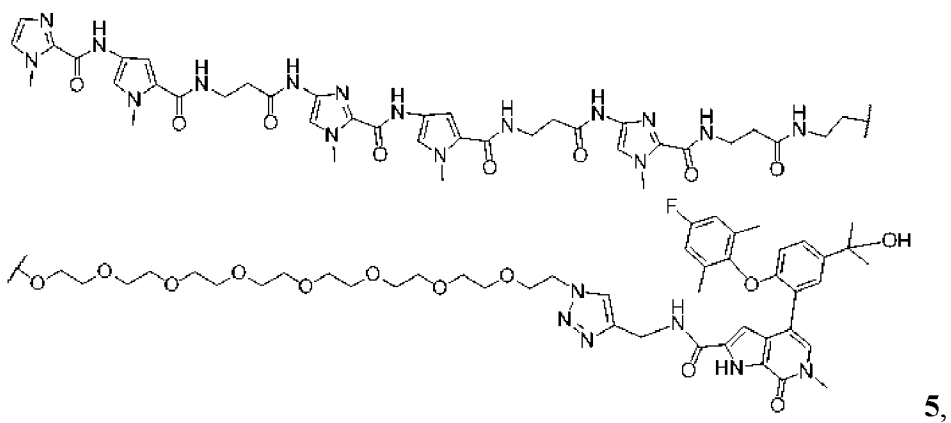
Соед. №	EC ₅₀ WT (нМ, 48 ч)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
15	A
17	A

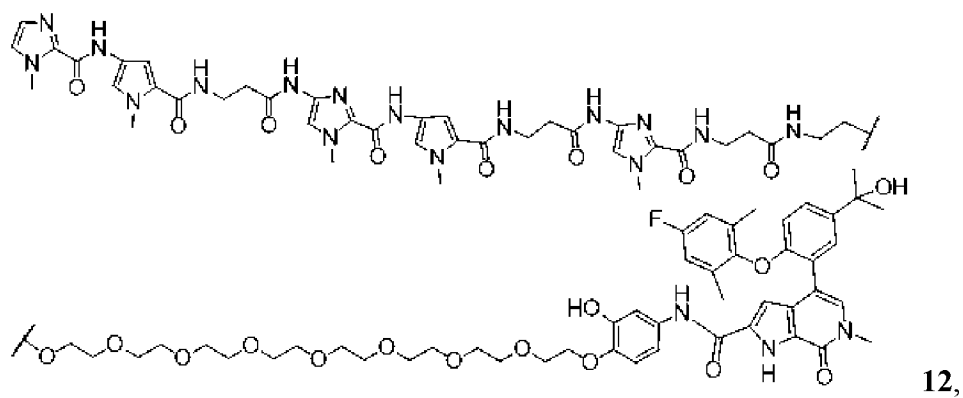
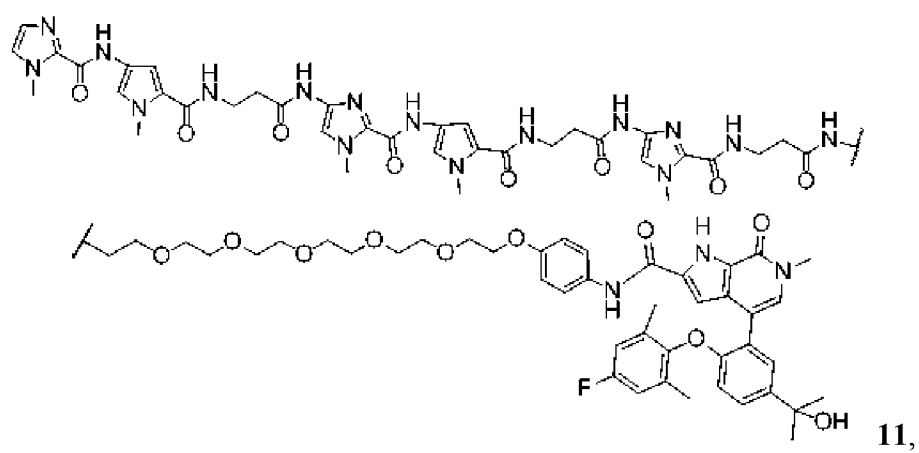
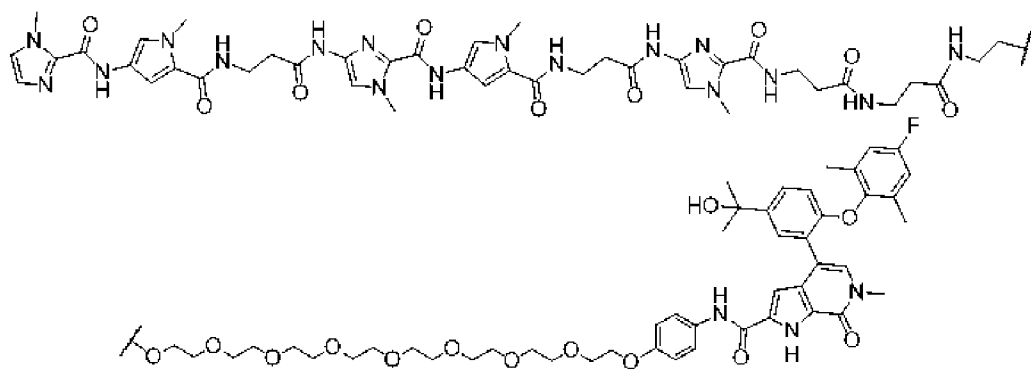
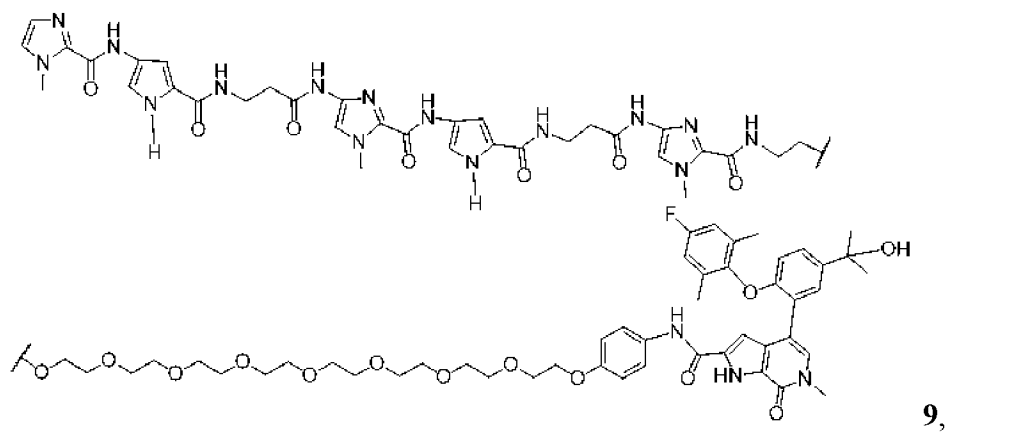
Хотя в данном документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут понятны специалистам в данной области техники без отступления от раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в данном документе, могут быть использованы при реализации изобретения. Предполагается, что следующая формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквиваленты охватываются ею.

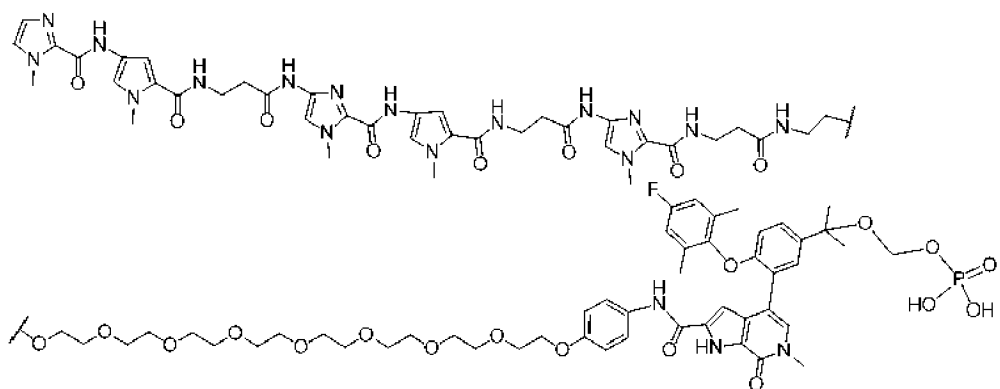
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

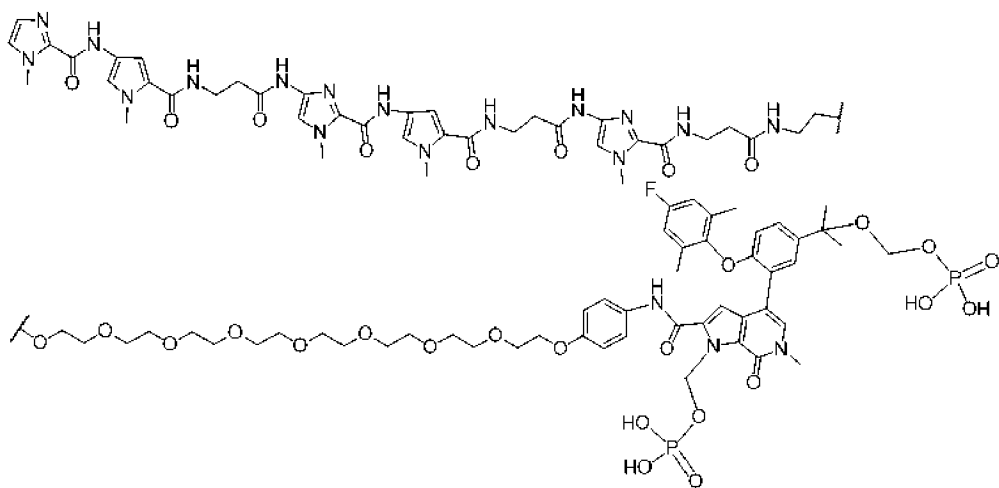




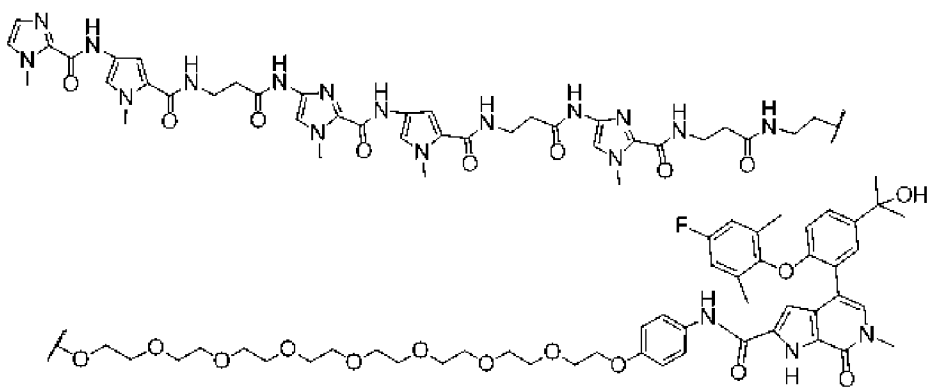




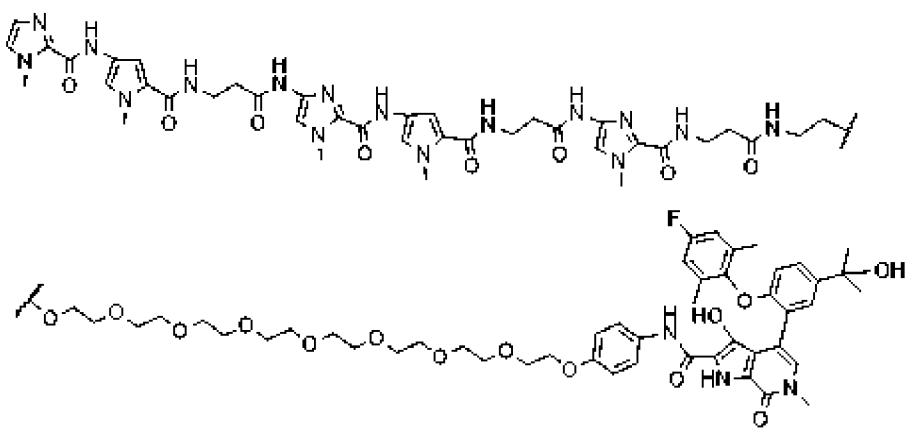
13,



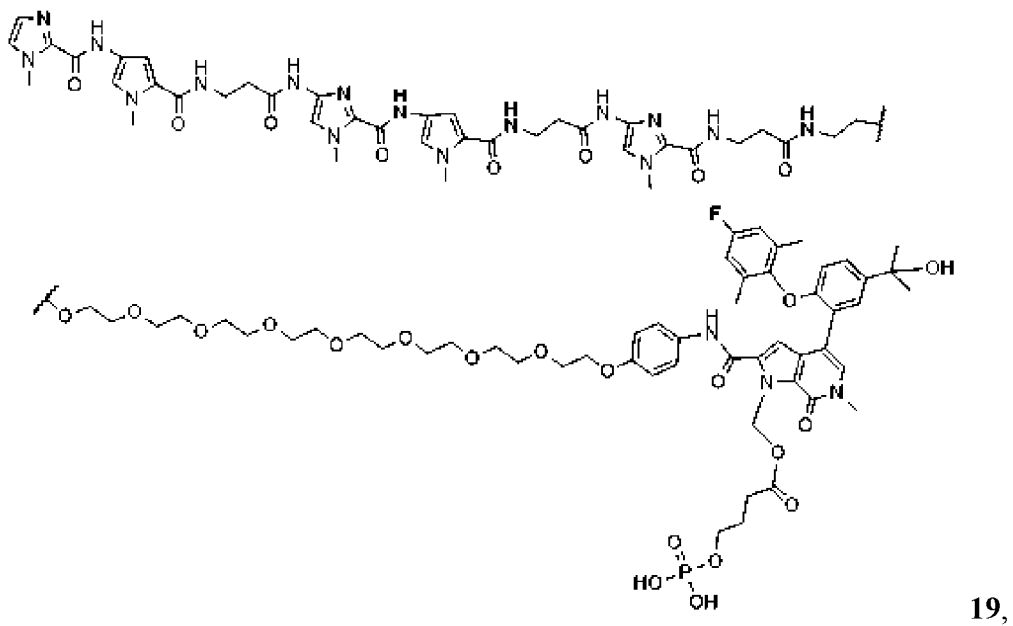
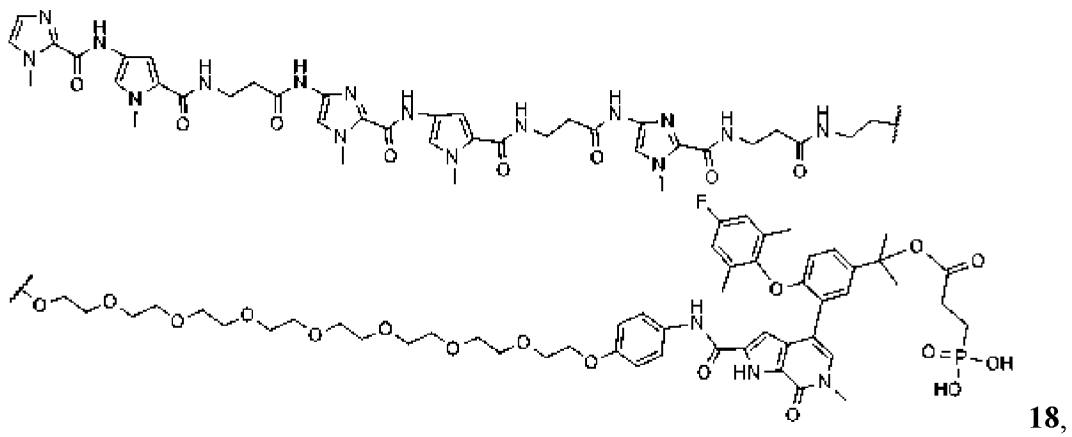
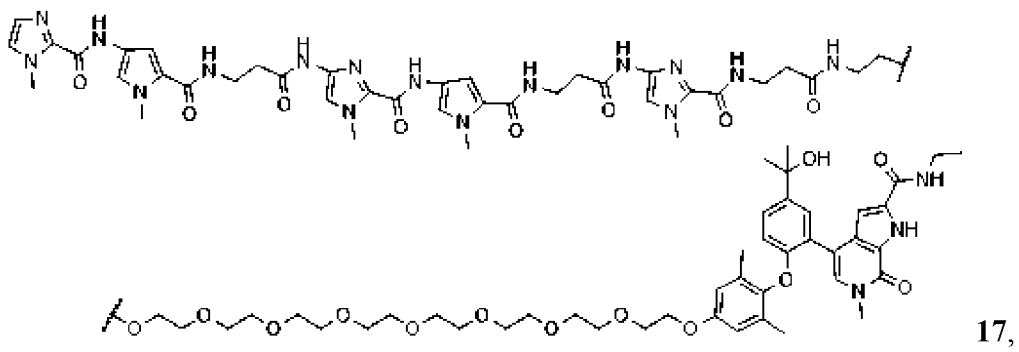
14,



15,

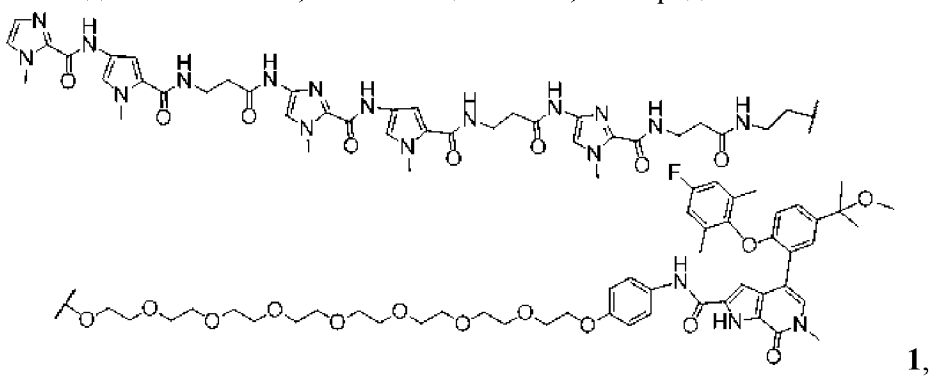


16,



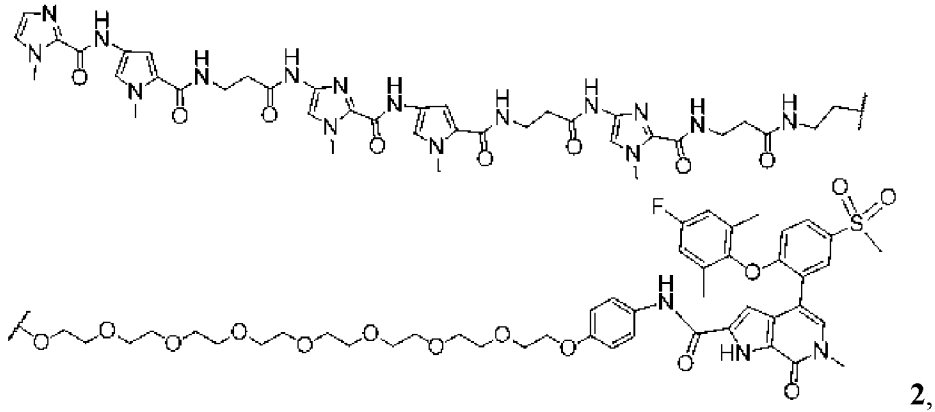
или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



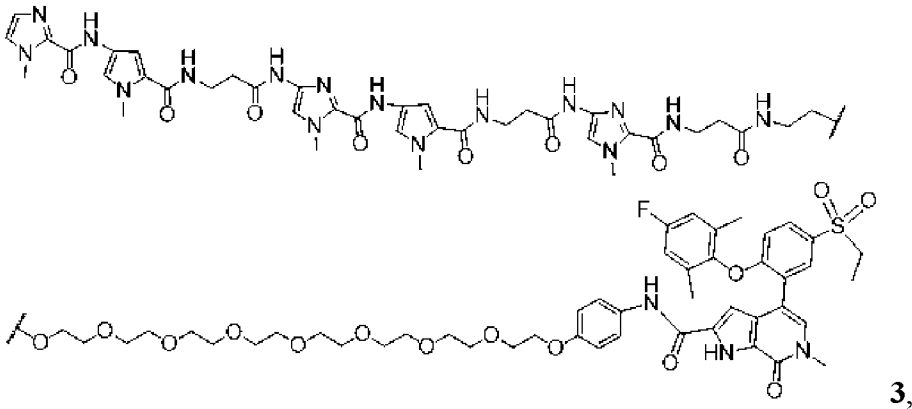
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



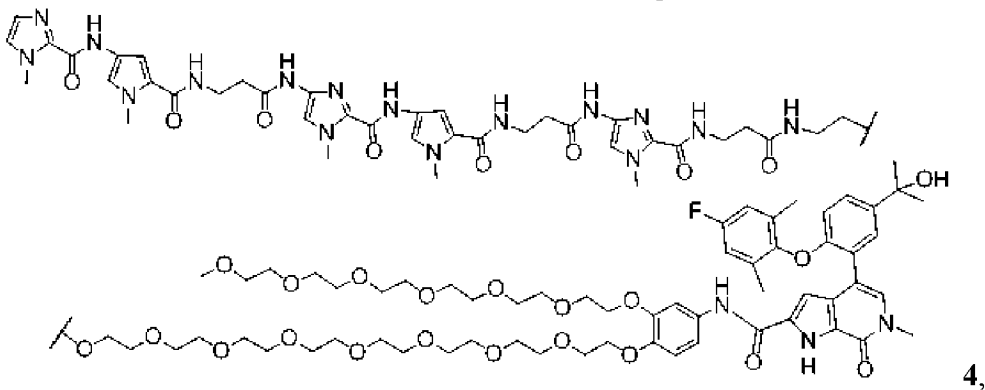
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



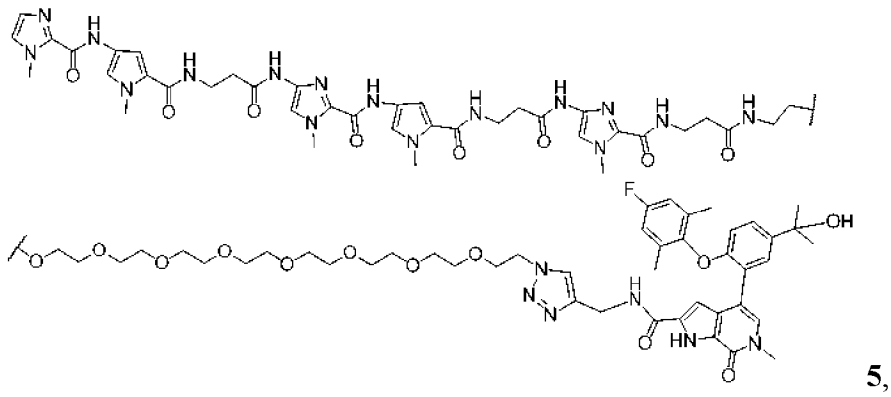
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



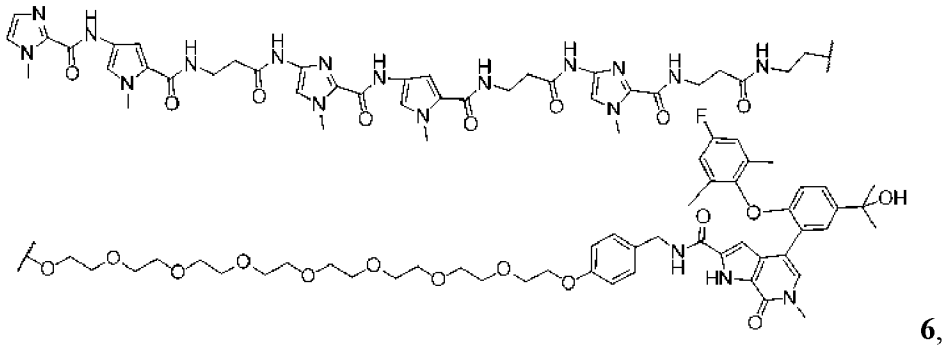
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



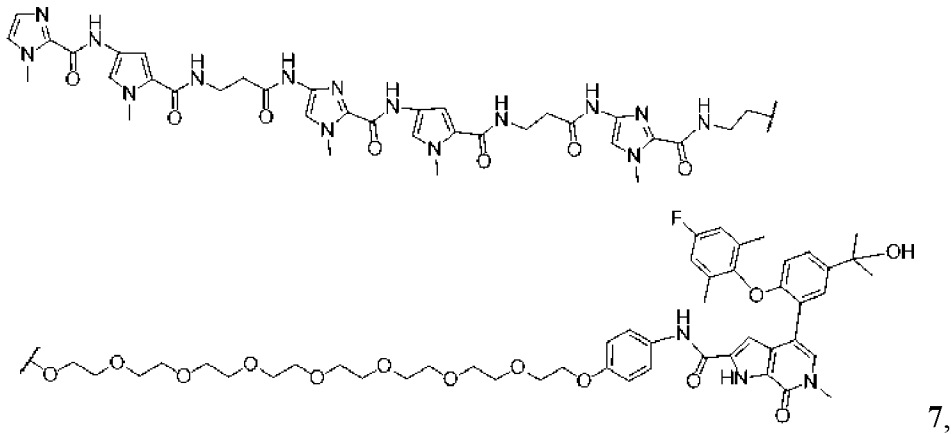
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



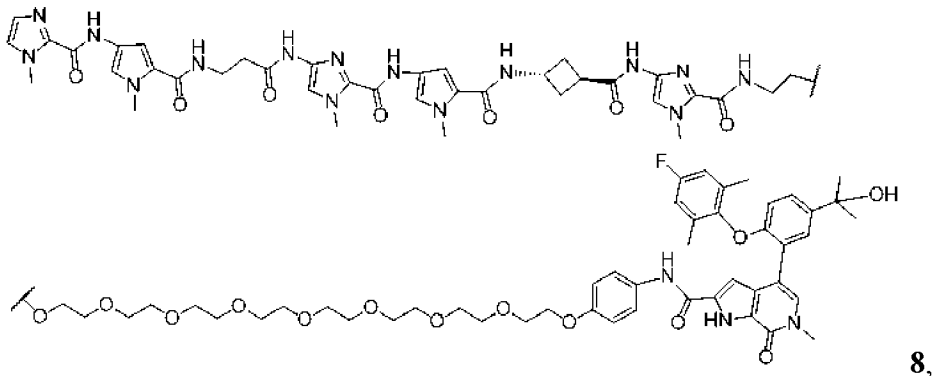
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



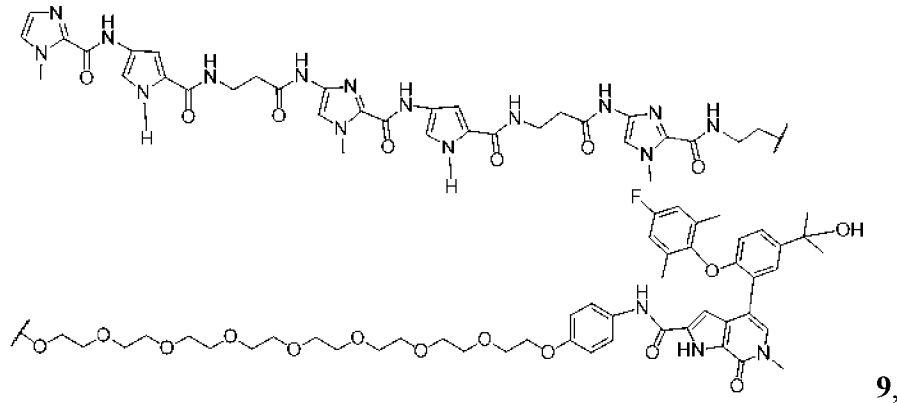
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



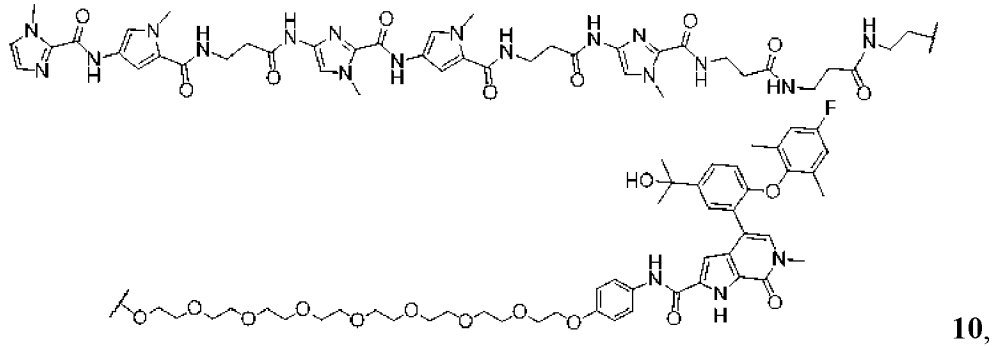
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



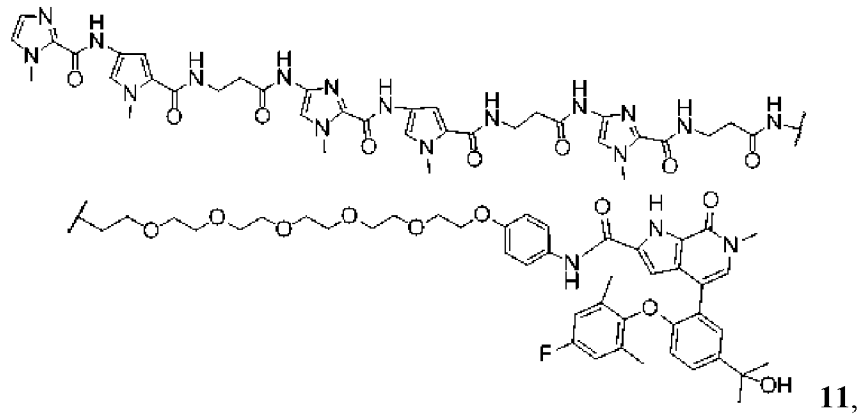
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



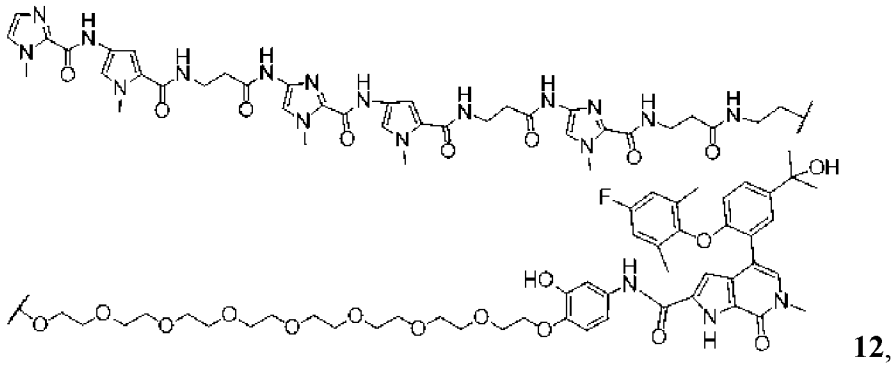
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



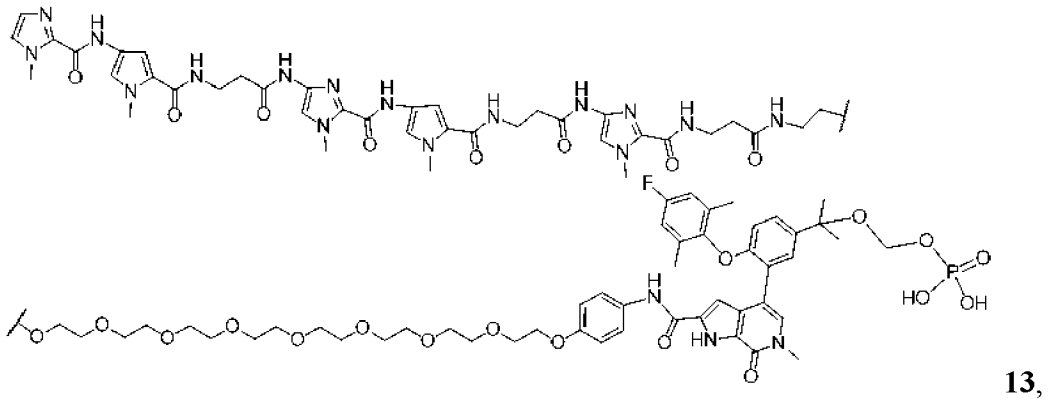
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



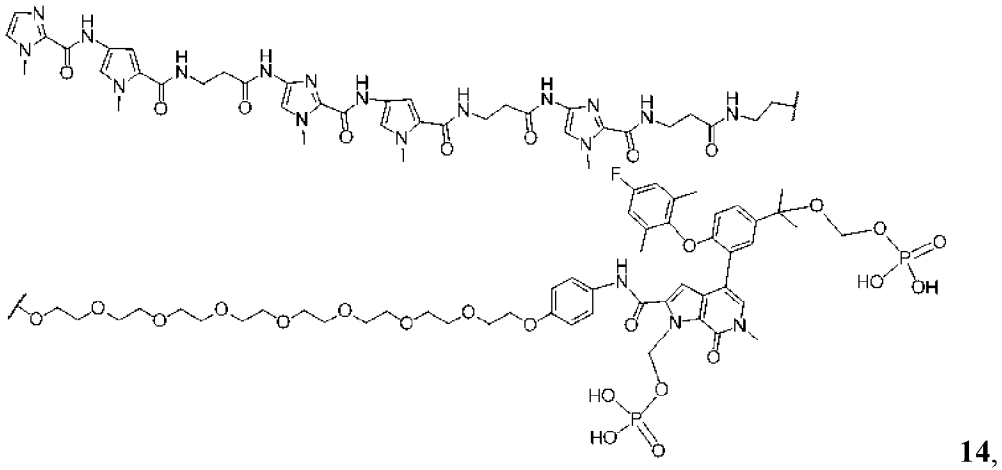
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



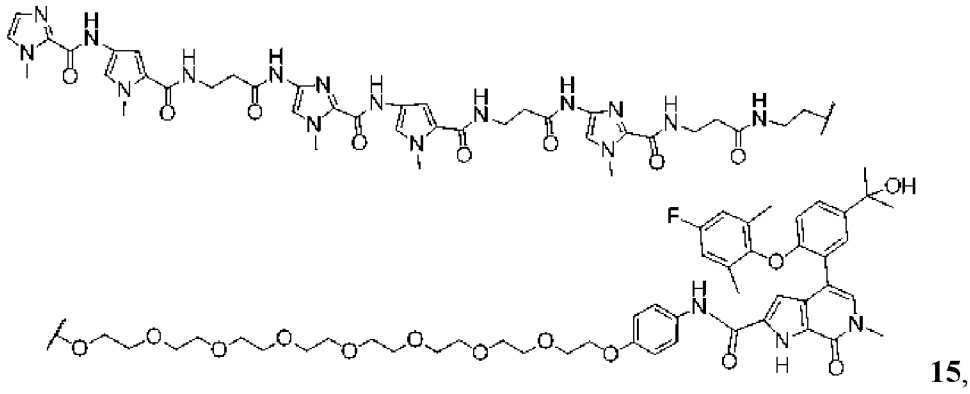
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



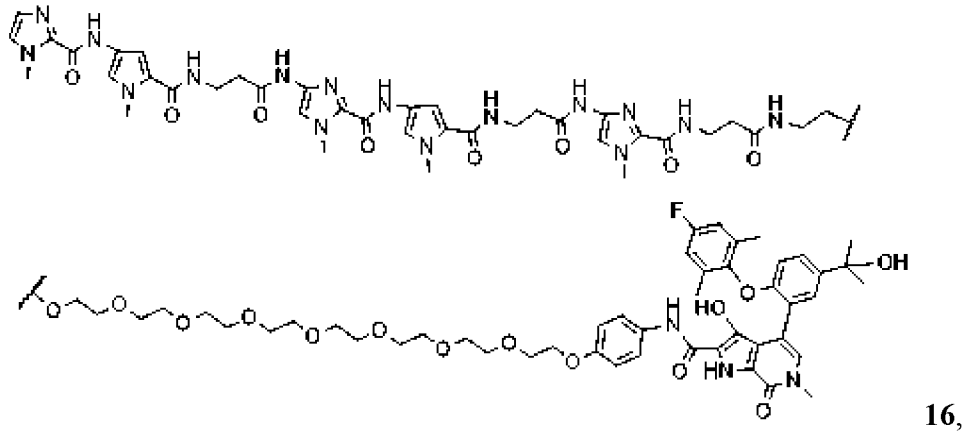
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



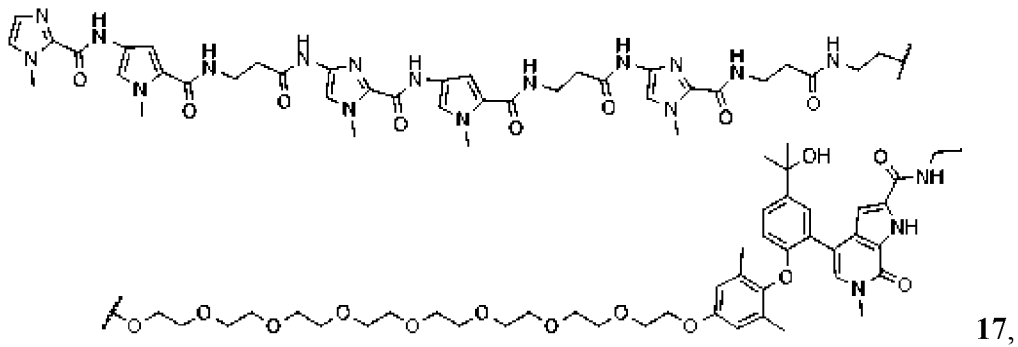
или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



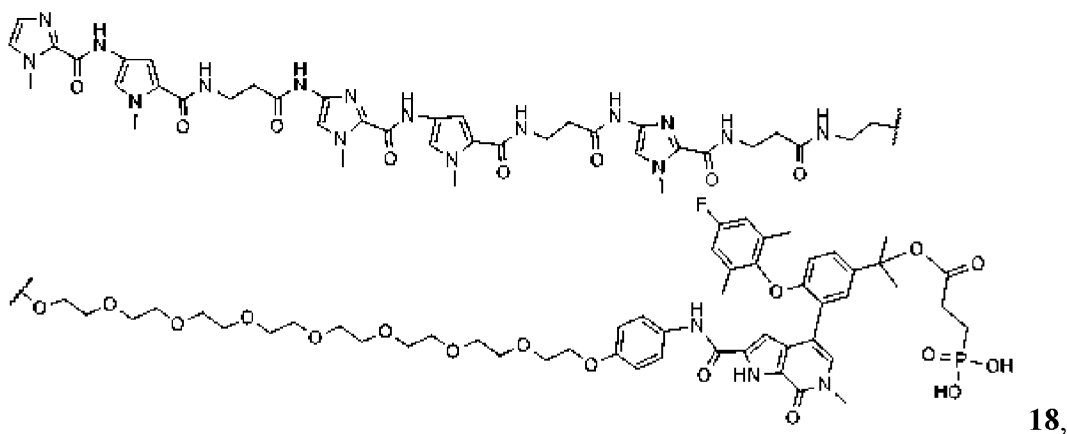
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



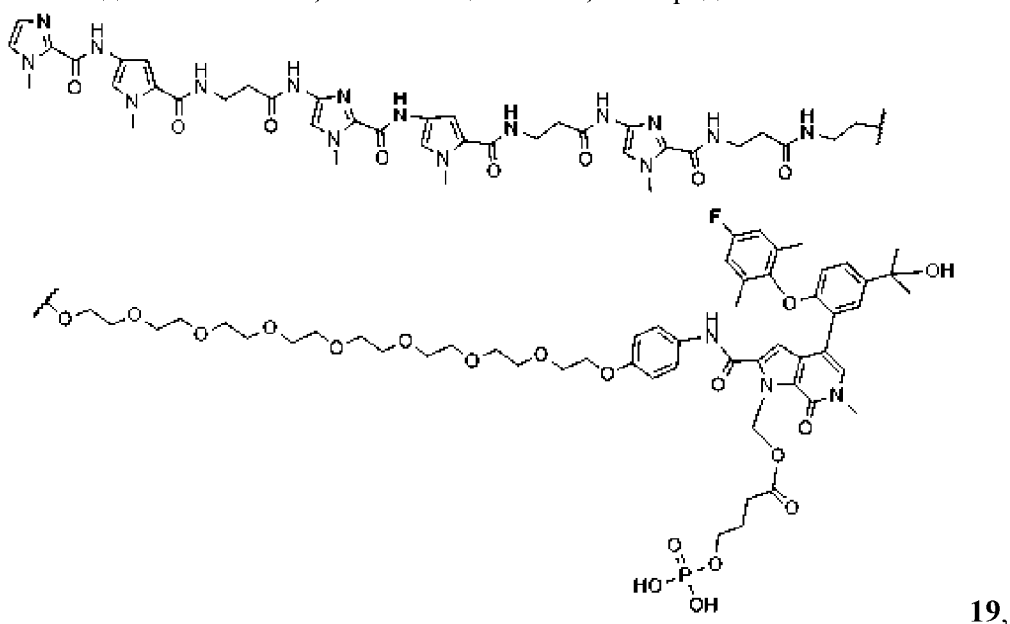
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

22. Способ модуляции экспрессии *fxn*, включающий приведение *fxn* в контакт с соединением по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией по п. 21.

23. Способ лечения заболевания или состояния, вызванного экспрессией дефектного *fxn* у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтического композиции по п. 21.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что заболевание представляет собой атаксию Фридрейха (FA).

25. Способ лечения атаксии Фрейдрейха (FA) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 21.

26. Способ по п. 25, включающий облегчение одного или более из следующих факторов: мышечной атрофии, атаксии, фасцикуляций или деменции.

По доверенности