

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **036551**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.11.23**

**(21)** Номер заявки  
**201892300**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.04.21**

**(51)** Int. Cl. **C07D 515/22** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ MCL1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

---

**(31)** **62/326,156**

**(32)** **2016.04.22**

**(33)** **US**

**(43)** **2019.05.31**

**(86)** **PCT/EP2017/059511**

**(87)** **WO 2017/182625 2017.10.26**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)**

**(72)** Изобретатель:  
**Хирд Александер, Бельмонте Меттью  
Алан, Ян Вэньцжань, Секрист Джон  
Пол, Роббинс Даниель Уилльям,  
Казмирски Стивен Ли, У Дэдун, Пэн  
Бо, Йоханнес Джеффри, Лэм Мишель  
Лоре, Е Цин, Чжен Сяолань (US)**

**(74)** Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В. (RU)**

**(56)** WO-A2-2008131000

MILAN BRUNCKO ET AL.: "Structure-Guided Design of a Series of MCL-1 Inhibitors with High Affinity and Selectivity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 5, 2015, pages 2180-2194, XP055376701, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501258m the whole document

**(57)** Раскрыто соединение, представляющее собой 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[2.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (формула I), а также его энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли. Также раскрыты фармацевтические композиции на основе 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[2.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23, 29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты и ее энантиомеров и фармацевтически приемлемых солей и способы лечения рака с помощью данных соединений и композиций.

**036551 B1**

**036551 B1**

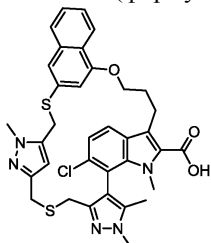
### Предпосылки изобретения

Ассоциированный с миелоидным лейкозом белок 1 (Mcl-1) является важным антиапоптозным членом семейства белков BCL-2 и основным регулятором выживания клеток. Амплификацию гена MCL1 и/или сверхэкспрессию белка Mcl-1 наблюдали при нескольких типах рака, и он обычно вовлечен в развитие опухоли. В действительности, MCL1 является одним из наиболее часто амплифицируемых генов при раке у человека. Во многих злокачественных новообразованиях Mcl-1 является критическим фактором выживания, и было показано, что он опосредует устойчивость к лекарственному средству для ряда противораковых средств.

Mcl-1 способствует выживанию клеток путем связывания с проапоптозными белками, такими как Bim, Noxa, Bak и Bax, и нейтрализации индуцирующей их смерть активности. За счет этого, ингибирование Mcl-1 обеспечивает высвобождение данных проапоптозных белков, зачастую приводя к индукции апоптоза в опухолевых клетках, зависимых от Mcl-1 для выживания. Следовательно, терапевтически целенаправленное воздействие на Mcl-1 отдельно или в комбинации с другими видами терапии является многообещающей стратегией лечения множества злокачественных новообразований и преодоления устойчивости к лекарственному средству при многих видах рака у человека.

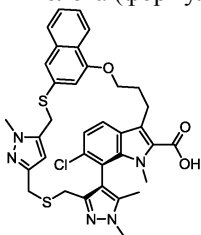
### Краткое описание изобретения

В одном варианте осуществления раскрыта 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (формула I)



(I).

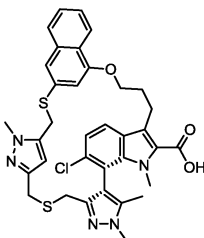
В одном варианте осуществления раскрыта (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (формула II)



(II).

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления раскрыто соединение, которое представляет собой (S<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (формула III)



(III).

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления раскрыта твердая форма (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (формула II) или ее фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтическое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В одном варианте осуществления раскрыт способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В одном варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном варианте осуществления раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении рака.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы А моногидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 2 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) формы А моногидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы С ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 4 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) формы С ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 5 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы D ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 6 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) формы D ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы E ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 8 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма формы F пентагидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 9 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) формы F пентагидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 10 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма натриевой соли ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 11 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) натриевой соли ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 12 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма меглупиновой соли ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 13 показаны термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и термogrавиметрического анализа (TGA) меглупиновой соли ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

На фиг. 14 показана дозозависимая противоопухолевая активность соединения из примера 2 у мышей с опухолью, развившейся из MOLP-8.

На фиг. 15 показана противоопухолевая активность соединения из примера 2 в комбинации с бортезомибом у мышей с опухолью, развившейся из NCI-H929.

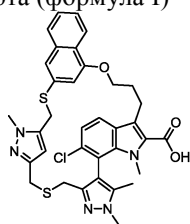
На фиг. 16 показана регрессия опухоли, индуцированная с помощью соединения из примера 2 у мышей с опухолью, развившейся из MV-4-11.

#### Подробное описание

##### Соединения

В одном варианте осуществления раскрыта 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,

29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (формула I)

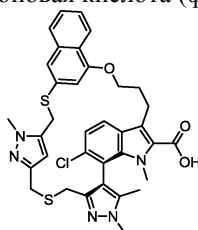


(I).

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах раскрыта 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота. В некоторых аспектах раскрыта фармацевтически приемлемая соль 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (формула II)



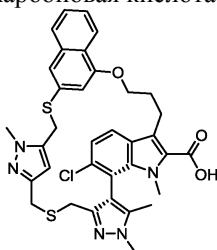
(II).

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах раскрыта (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота.

В некоторых аспектах раскрыта фармацевтически приемлемая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта (S<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота (формула III)



(III).

или ее фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах раскрыта (S<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота.

В некоторых аспектах раскрыта фармацевтически приемлемая соль (S<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" предусматривает соли присоединения кислоты или основания, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений формулы (I), (II) и (III) и которые обычно не являются биологически или другим образом нежелательными. Во многих случаях соединения формулы (I), (II) и (III) способны образовывать соли присоединения кислоты и/или основания за счет присутствия основных и/или карбоксильных групп или подобных им групп. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль предусматривает соли четвертичного аммония.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно образовывать с помощью неорганических кислот и органических кислот, например, ацетатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, бромидную/гидробромидную, бикарбонатную/карбонатную, бисульфатную/сульфатную, камфорсульфо-

натную, хлоридную/гидрохлоридную, хлортеофиллонатную, цитратную, этандисульфонатную, фумаратную, глюцептатную, глюконатную, глюкуронатную, гиппуратную, гидроидидную/иодидную, изетионатную, лактатную, лактобионатную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, манделатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтоатную, напсилатную, никотинатную, нитратную, октадеканатную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, пальмоатную, фосфатную/гидрофосфатную/дигидрофосфатную, полигалактуронатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, субсалицилатную, сульфатную/гидросульфатную, тартратную, тозилатную и трифторацетатную соли. Неорганические кислоты, из которых можно получить соли, включают, например, хлористо-водородную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых можно получать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно образовывать с помощью неорганических и органических оснований. Неорганические основания, из которых можно получить соли, включают, например, аммиак и соли аммония и металлов из групп I-XII Периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Органические основания, из которых можно получать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), (II) или (III) представляет собой соль натрия. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), (II) или (III) представляет собой меглюминовую соль.

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I), (II) или (III) можно синтезировать из основного или кислотного фрагмента посредством традиционных химических способов. Как правило, такие соли можно получать путем проведения реакции форм свободной кислоты данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  или  $\text{K}^+$  или подобных) или путем проведения реакции форм свободного основания данных соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси их двух. Как правило, желательным, где это применимо, является применение неводных сред, таких как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci.", 1977, 66, 1-19 и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Любая формула, приведенная в данном документе, также предназначена для обозначения немеченых форм, а также изотопно меченых форм соединения формулы (I), (II) или (III). Изотопно меченые соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом того же элемента, но с отличающимся массовым числом. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения формулы (I), (II) и (III) и их соли, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{125}\text{I}$ . Соединения формулы (I), (II) и (III) могут предусматривать различные изотопно меченые соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $\text{H}$ ,  $\text{C}$ ,  $\text{S}$  и  $^{36}\text{Cl}$ . Изотопно меченые соединения формулы (I), (II) и (III), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, с применением соответствующих изотопно меченых реагентов вместо ранее используемых немеченых реагентов.

Соединения формулы (I), (II) и (III) могут иметь разные изомерные формы. Выражения "оптический изомер" или "стереоизомер" относятся к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения формулы (I), (II) или (III). В частности, соединения формулы (I), (II) или (III) обладают аксиальной хиральностью из-за ограниченного вращения вокруг биарильной связи, и как таковые могут существовать в виде смесей энантиомеров/атропоизомеров с энантиомерным избытком от приблизительно 0% до >98% е.е. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия для каждого хирального центра может быть указана либо как  $i^?_a$ , либо как  $S_a$ . Такие обозначения также можно применять для смесей, которые обогащены одним энантиомером. Дополнительное описание атропоизомерии и аксиальной хиральности и правила присвоения конфигурации можно найти в Eliel, E.L. & Wilen, S. H. "Stereochemistry of Organic Compounds" John Wiley and Sons, Inc. 1994. Выделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризо-

ванного света при длине волны D-линии натрия. Подразумевают, что в настоящем изобретении включены все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные ( $R_a$ )- и ( $S_a$ )-изомеры можно получать с применением хиральных синтонов, хиральных реагентов или хиральных катализаторов или можно выделять с применением традиционных методик, широко известных из уровня техники, таких как хиральная HPLC.

Также в данном документе раскрыты промежуточные соединения 1-25 в примерах и их соли.

#### Твердые формы

В некоторых вариантах осуществления раскрыты твердые формы соединений формулы (I), (II) и (III) или их фармацевтически приемлемых солей. Термин "твердая форма" включает полиморфы, кристаллические соли, сольваты, гидраты и аморфные формы соединений формулы (I), (II) или (III). Термин "полиморф" включает кристаллические вещества, которые имеют одинаковый химический состав, но различную молекулярную упаковку. Выражение "кристаллическая соль" включает кристаллические структуры с одинаковыми химическими веществами, при этом включающие соли присоединения кислоты или основания в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Термин "сольват" включает кристаллические структуры того же химического вещества, но содержащие молекулы растворителя в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Термин "гидраты" включает кристаллические структуры того же химического вещества, но содержащие молекулы воды в молекулярной упаковке кристаллической структуры. Выражение "аморфная форма" включает соединения в виде того же молекулярного вещества, но без молекулярного порядка кристаллической структуры (например, полиморф, кристаллическая соль, сольват или гидрат) того же молекулярного вещества.

Общеизвестно, что характеристики твердых веществ можно определить с применением традиционных методик, таких как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), инфракрасная спектроскопия диффузного отражения с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NIR), жидкостная и/или твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Содержание воды в таких твердых веществах можно определить с помощью анализа по Карлу Фишеру.

Описанные в данном документе твердые формы обеспечивают рентгенограммы XRPD по сути такие же, что и рентгенограммы XRPD, показанные на фигурах, и характеризуются различными значениями угла 2-тета (2 $\theta$ ), показанными в таблицах, включенных в данный документ. Специалист в данной области техники поймет, что можно получить рентгенограмму XRPD или дифрактограмму, которые характеризуются одним или несколькими значениями погрешности измерения в зависимости от условий измерения, таких как используемое оборудование или прибор. Аналогичным образом, общеизвестно, что значения интенсивности на рентгенограмме XRPD могут колебаться в зависимости от условий измерения или получения образца исходя из предпочтительной ориентации. Специалисты в области XRPD, кроме того, поймут, что на относительную интенсивность пиков также могут влиять, например, зерна с размером более 30 мкм и неоднородными соотношениями сторон. Специалисту в данной области техники понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, а также калибровка нуля на дифрактометре. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительное влияние.

Вследствие приведенных причин предоставленные данные дифрактограммы не следует рассматривать как абсолютные значения (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Также следует понимать, что твердые формы, включенные в данный документ, не ограничиваются формами, которые обеспечивают рентгенограммы XRPD, идентичные рентгенограмме XRPD, показанной на фигурах, и при этом любые твердые формы, обеспечивающие рентгенограммы XRPD по сути такие же, что и рентгенограммы, показанные на фигурах, находятся в пределах объема соответствующего варианта осуществления. Специалист в области XRPD способен сделать вывод о существенной степени идентичности рентгенограмм XRPD. Как правило, погрешность измерения угла дифракции при XRPD составляет примерно  $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ , и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при рассмотрении порошковой рентгеновской дифрактограммы на фигурах и при чтении данных, содержащихся в таблицах, включенных в данный документ.

Специалисту в данной области техники также понятно, что значение или диапазон значений, наблюдаемых на термограмме DSC конкретного соединения, покажет изменение между партиями с различной степенью чистоты. Поэтому, хотя для одного соединения диапазон может быть небольшим, для других диапазон может быть достаточно большим. Как правило, погрешность измерения угла дифракции при термических явлениях, выявляемых с помощью DSC, составляет примерно плюс-минус  $5^\circ\text{C}$ , и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при рассмотрении данных, полученных с помощью DSC, включенных в данный документ. Термограммы TGA демонстрируют подобные изменения, так что специалист в данной области техники поймет, что погрешности измерения следует принять во внимание при оценке существенной степени идентичности термограмм TGA.



В некоторых вариантах осуществления форма А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом десольватации при приблизительно 121°C и пиком при приблизительно 152°C.

В некоторых вариантах осуществления форма А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления/разложения при приблизительно 181°C и пиком при приблизительно 194°C.

В некоторых вариантах осуществления форма А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 2.

В некоторых вариантах осуществления форма А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 4.0% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C.

В некоторых вариантах осуществления форма А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 2.

Форма В.

В некоторых вариантах осуществления раскрыт метанольный сольват формы В (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Форма С.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из приблизительно 5,1°, 6,8°, 8,1°, 10,1°, 12,0°, 14,1°, 14,8°, 15,3°, 16,5° и 17,2°.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из пиков, перечисленных в табл.3.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути аналогичной рентгенограмме, показанной на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом десольватации при приблизительно 123°C и пиком при приблизительно 140°C.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления/разложения при приблизительно 185°C и пиком при приблизительно 196°C.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,



16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 6,4% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C.

В некоторых вариантах осуществления форма С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 4.

Форма D.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из приблизительно 5,7°, 8,0°, 11,7°, 13,4°, 14,7°, 16,5°, 18,5°, 19,5° и 21,9°.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из пиков, перечисленных в табл. 4.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути аналогичной рентгенограмме, показанной на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления при приблизительно 156°C и пиком при приблизительно 175°C.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 6.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 3,6% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 170°C.

В некоторых вариантах осуществления форма D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 6.

Форма E.

В некоторых вариантах осуществления раскрыта форма E (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления форма E (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из приблизительно 8,3°, 10,2°, 11,6°, 12,6°, 13,9°, 14,9°, 16,0°, 16,5°, 17,5° и 18,6°.

В некоторых вариантах осуществления форма E (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из пиков, перечисленных в табл.5.

В некоторых вариантах осуществления форма E (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути аналогичной рентгенограмме, показанной на фиг. 7.



4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления/разложения при приблизительно 185°C и пиком при приблизительно 195°C.

В некоторых вариантах осуществления форма F пентагидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления форма F пентагидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 4,3% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C.

В некоторых вариантах осуществления форма F пентагидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37), 4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 9.

**Натриевая соль.**

В некоторых вариантах осуществления раскрыта натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из приблизительно 10,7°, 11,5°, 13,4°, 15,3°, 16,3°, 18,0°, 18,6°, 19,2°, 19,9° и 23,2°.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах 2θ (±0,2°), выбранный из пиков, перечисленных в табл. 7.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути аналогичной рентгенограмме, показанной на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом десольватации при широком интервале температур от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C. В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления/разложения при приблизительно 239°C и пиком при приблизительно 246°C.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 11.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 4.0% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 175°C.

В некоторых вариантах осуществления натриевая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 11.

#### **Меглюминовая соль**

В некоторых вариантах осуществления раскрыта меглюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления меглюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-

окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), выбранный из приблизительно 6,3°, 7,6°, 8,5°, 9,2°, 11,8°, 12,9°, 14,3°, 15,7° и 18,2°.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0,2^\circ$ ), выбранный из пиков, перечисленных в табл.8.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется рентгенограммой XRPD, по сути аналогичной рентгенограмме, показанной на фиг. 12.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом десольватации при приблизительно 69°C и пиком при приблизительно 88°C. В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, содержащей эндотерму с началом плавления/разложения при приблизительно 102°C и пиком при приблизительно 104°C.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой DSC, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 13.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, характеризующейся потерей массы приблизительно 10,6% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C.

В некоторых вариантах осуществления мегллюминовая соль (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38), 6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты характеризуется термограммой TGA, по сути аналогичной термограмме, показанной на фиг. 13

#### Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) и (III) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Выражение "фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" включает соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, установленных специалистом в данной области техники.

Раскрытые композиции могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения доз) или в виде суппозитория - для ректального введения доз.

Раскрытые композиции можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для состава в виде таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция; гранулообразующие средства и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие средства, такие как крахмал; смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-п-гидроксibenzoат; и

антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Составы в виде таблеток могут быть непокрытыми или покрытыми либо для модификации их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида с применением традиционных покрывающих средств и процедур, хорошо известных из уровня техники.

Композиции для перорального применения могут быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии, как правило, содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме или в форме нано- или микронизированных частиц вместе с одним или несколькими суспендирующими средствами, такими как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующими или смачивающими средствами, такими как лецитин, или продуктами конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продуктами конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанолом, или продуктами конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбита моноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например гептадекаэтиленоксицетанолом, или продуктами конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такими как полиоксиэтиленсорбитана моноолеат, или продуктами конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитана моноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, таких как этил- или пропил-п-гидроксибензоат, антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота, красителей, ароматизаторов и/или подсластителей, таких как сахароза, сахарин или аспартам.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии также могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как изложенные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения препарата для перорального применения с приятным вкусом. Такие композиции можно подвергнуть консервации путем добавления такого антиоксиданта, как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства проиллюстрированы среди вышеупомянутых. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме эмульсий типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любого из них. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой, например, природные камеди, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита (например, сорбитана моноолеат), и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

Сиропы и настойки могут быть составлены с такими подсластителями, как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, а также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которая может быть составлена в соответствии с известными процедурами с применением одного или нескольких соответствующих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле.

Композиции для введения путем ингаляции могут быть представлены в форме обычного аэрозоля под давлением, предназначенного для распределения активного ингредиента либо в виде аэрозоля, содержащего мелкодисперсное твердое вещество, либо в виде жидких капелек. Можно применять традиционные пропелленты для аэрозолей, такие как летучие фторированные углеводороды или углеводороды, и при этом аэрозольное устройство в целях удобства устроено таким образом, чтобы распределять отме-

ренное количество активного ингредиента.

Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, объединенного с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно изменяться в зависимости от подвергаемого лечению субъекта конкретного пути введения. Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Соединения формулы (I), (II) и (III) можно вводить один, два, три раза в сутки или столько раз за 24-часовой период, как необходимо с медицинской точки зрения. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) и (III) можно вводить один раз в сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю или 6 раз в неделю. Специалист в данной области техники сможет легко определить количество каждой отдельной дозы в зависимости от субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) и (III) вводят в одной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) и (III) вводят в нескольких лекарственных формах.

### Способ применения

В одном аспекте раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении рака.

Термин "рак" включает без ограничения гемобластозы, такие как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидные опухоли, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак молочной железы, нейробластома, рак предстательной железы, меланому, рак поджелудочной железы, рак матки, рак эндометрия и рак толстой кишки.

В одном аспекте раскрыты способы лечения множественной миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыты способы лечения острого миелоидного лейкоза у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении острого миелоидного лейкоза.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения острого миелоидного лейкоза.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении острого миелоидного лейкоза.

В одном аспекте раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с противораковым средством или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с противораковым средством или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтиче-

ски приемлемой соли в комбинации с противораковым средством или его фармацевтически приемлемой солью в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с противораковым средством или его фармацевтически приемлемой солью, для применения в лечении рака.

Выражение "в комбинации с" включает введение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли и противоракового средства или его фармацевтически приемлемой соли последовательно, отдельно или одновременно. В некоторых аспектах соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и противораковое средство или его фармацевтически приемлемую соль вводят в том же составе, например, в составе с фиксированной дозой. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и противораковое средство или его фармацевтически приемлемую соль вводят в отдельных составах и вводят, по сути, одновременно, последовательно или отдельно.

Выражение "противораковое средство" включает без ограничения лучевую терапию, алкилирующие средства, ингибиторы ангиогенеза, антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство, антимаитоболиты, антимиототики, антипролиферативные средства, противовирусные средства, ингибиторы киназы Аигоа, другие активаторы клеточной смерти (например, ингибиторы Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1), активаторы путей с участием рецепторов смерти (например, агонисты FAS или TRAIL), ингибиторы киназы Bcr-Abl, ингибиторы BET (бромодомена), антитела BiTE (биспецифические активаторы T-клеток), модификаторы биологического ответа, ингибиторы циклинзависимой киназы, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы циклооксигеназы-2, DVD (антитела с двойными варируемыми доменами), ингибиторы рецептора гомолога вирусного онкогена лейкоза (ErbB2), ингибиторы фактора роста, ингибиторы EGFR, ингибиторы белков теплового шока (HSP), ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), гормональные терапевтические средства, иммунологические средства, ингибиторы ингибиторов белков апоптоза (IAP), интеркалирующие антибиотики, ингибиторы киназы, ингибиторы кинезина, ингибиторы Jak2, ингибиторы мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), microRNA, ингибиторы митоген-активированной внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (MEK), ингибиторы BRAF, мультиспецифические связывающие белки, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы поли-ADP-(аденозиндифосфат)рибозаполимеразы (PARP), химиотерапевтические средства на основе платины, ингибиторы polo-подобных киназ (Plk), ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы, ингибиторы протеосом, аналоги пурина, аналоги пиримидина, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ретиноиды/дельтоиды, алкалоиды растений, малые ингибирующие рибонуклеиновые кислоты (siRNA), ингибиторы топоизомеразы и ингибиторы убиквитинлигазы. В данном документе раскрыты комбинации любого из соединений формулы (I), (II) или (III) и противоракового средства.

Алкилирующие средства включают альтретамин, AMD-473, AP-5280, апазиквон, бендамустин, бросталлицин, бусульфан, цисплатин, карбоплатин, карбоквон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORE-TAZINE® (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамид, декарбазин, эстрамустин, фотемустин, глюофосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамид, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, азотистый горчичный N-оксид, нитрозомочевинны, оксалиплатин, ранимустин, темозоломид, тиотепу, TREANDA® (бендамустин), треосульфан, рофосфамид и т.п.

Ингибиторы ангиогенеза включают ингибиторы специфических для эндотелия рецепторов (Tie-2), ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы инсулинового рецептора фактора роста-2 (IGFR-2), ингибиторы матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), ингибиторы матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), ингибиторы рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), аналоги тромбоспондина, ингибиторы тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), ингибиторы ALK и т.п.

Антиметаболиты включают ALIMTA® (пеметрекседа динатрий, LY231514, MTA), 5-азациитидин, XELODA® (капецитабин), кармофур, LEUSTAT® (кладрибин), клофарабин, цитарабин, цитарабина оксифосфат, цитозина арабинозид, децитабин, дефероксамин, доксифлуридин, эфлорнитин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамида), эноцитабин, этенилцитидин, флударабин, 5-фторурацил отдельно или в комбинации с лейковорином, GEMZAR® (гемцитабин), гидроксимочевину, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурина рибозид, метотрексат, микофенольную кислоту, неларабин, нолатрексед, оксифосфат, пелитрексол, пентостатин, пемекстред, ралтитрексед, рибавирин, триапин, триметрексед, S-1, тиазофурин, тегафур, TS-1, видарабин, UFT и т.п.

Ингибиторы белков Bcl-2 включают ABT-199, AT-101 ((-)госсипол), GENASENSE® (G3139 или облимерсен (целенаправленно воздействующий на Bcl-2 антисмысловой олигонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, ABT-737, ABT-263, GX-070 (обатоклакс) и т.п.

Ингибиторы Btk включают ибрутиниб и акалабрутиниб и т.п.

Ингибиторы бромодомена включают I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 и т.п.

Ингибиторы CDK включают BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PNA-690509, селициклиб (CYC-202, R-росковитин), ZK-304709 и т.п.

Ингибиторы EGFR включают антитела к EGFR, ABX-EGF, иммунолипосомы с антителами к EGFR, вакцину на основе EGF, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксимаб), HR3, антитела к IgA, IRESSA® (гефитиниб), TARCEVA® (эрлотиниб или OSI-774), TP-38, слитый белок на основе EGFR, TYKERB® (лапатиниб), TAGRISSO (AZD9291) и т.п.

Ингибиторы ALK включают кризотиниб, церитиниб и т.п.

Ингибиторы рецептора ErbB2 включают CP-724-714, CI-1033 (канертиниб), HERCEPTIN® (трастузумаб), TYKERB® (лапатиниб), OMNITARG® (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (ионафарниб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (вакцина на основе HER2), APC-8024 (вакцина на основе HER-2), биспецифическое антитело к HER/2neu, B7.her2lgG3, в качестве бифункциональных биспецифических антител к HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 и т.п.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство включают антитело к CD22-МС-ММАF, антитело к CD22-МС-ММАЕ, антитело к CD22-МСС-DM1, CR-011-vcММАЕ, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am, SGN-35, SGN-75 и т.п.

Ингибиторы кинезина включают ингибиторы Eg5, такие как AZD4877, ARRY-520; ингибиторы CENPE, такие как GSK923295A, и т.п.

Ингибиторы MEK включают траметиниб (GSK1120212), биниметиниб (MEK162), селуметиниб (AZD6244), кобиметиниб (XL518), ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 и т.п.

Ингибиторы BRAF включают сорафениб, вемурафениб, дабрафениб, GDC-0879, LGX818 и т.п.

Химиотерапевтические средства на основе платины включают цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин) эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пикоплатин и т.п.

Ингибиторы VEGFR включают AVASTIN (бевацизумаб), АВТ-869, АЕЕ-788, ANGIOZYME™ (рибозим, который ингибирует ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Боулдер, штат Колорадо) и хирон (Эмервиль, штат Калифорния)), акситиниб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, EV1-862, MACUGEN (пепаптамиб), NEXAVAR® (сорафениб, BAY43-9006), пазопаниб (GW-786034), ваталаниб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунитиниб, SU-11248), ловушка для VEGF, ZACTIMA™ (вандетаниб, ZD-6474), GA101, офатумумаб, АВТ-806 (mAb-806), ErbB3-специфические антитела, BSG2-специфические антитела, DLL4-специфические антитела и С-мет-специфические антитела и т.п.

Противоопухолевые антибиотики включают интеркалирующие антибиотики, акларубицин, актиномицин D, амрубуцин, аннамицин, адриамицин, BLENOXANE® (блеомицин), даунорубицин, CAELYX® или MYOCET® (липосомальный доксорубицин), эльзамитруцин, эпирубуцин, гларубицин, ZAVEDOS® (идарубицин), митомоцин С, неморубицин, неокарзиностатин, пепломицин, пирарубицин, ребексамицин, стималамер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубицин), циностатин и т.п.

Ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как киназа CHK; ингибиторы ДНК-зависимой протеинкиназы; ингибиторы поли(ADP-рибоза)-полимеразы (ингибиторы PARP), в том числе АВТ-888 (велипариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 и т.п.; и ингибиторы Hsp90, такие как танеспимицин и ретаспимицин.

Ингибиторы протеасом включают VELCADE® (бортезомиб), KYPROLIS (карфилзомиб), NINLARO (иксазомиб), MG132, NPI-0052, PR-171 и т.п.

Примеры иммунологических средств включают интерфероны и другие иммуностимулирующие средства. Интерфероны включают интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а, АСТИММУНЕ® (интерферон гамма-1b) или интерферон гамма-n1, их комбинации и т. п. Другие средства включают ALFAFERONE®, (IFN-α), ВАМ-002 (окисленный глутатион), ВЕРОМУН® (тазонермин), ВЕХХАР® (тозитумомаб), САМПАТН® (алемтузумаб), декарбазин, денилейкин, эпратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарный альфа-интерферон, имиквимод, MDX-010 (антитело к CTLA-4), вакцина против меланомы, митумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаб озогамидин), NEUPOGEN® (филграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-muHMFG1), PROVENGE® (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофилян, тецелейкин, THERACYS® (бацилла Кальметта-Герена), убенимекс, VIRULIZIN® (иммунотерапевтическое средство, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (Тетрахлордекаоксид (TCDO)), PROLEUKIN® (альдеслейкин), ZADAXIN® (тималфасин), ZENAPAX® (даклизумаб), ZEVALIN® (90Y-ибритумомаба тиуксетан) и т.п.

Аналоги пиримидина включают цитарабин (ага С или арабинозид С), цитозина арабинозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабин), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабин), TOMUDEX® (ралтитрексед), TROXATYL™ (триацетилауридина троксацитабин) и т.п.

Антимитотические средства включают батабулин, эпотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гидроксифенил)амино)пиридин-3-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, иксабепилон (BMS 247550), паклитаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупилон, XRP-9881 (ларотаксел), винфлунин, ZK-EPO (синтетический эпотилон) и т.п.

Кроме того, соединения формулы (I), (II) и (III) можно объединять с другими химиотерапевтиче-



скими средствами, такими как ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (ингибитор фарнезилтрансферазы), ADVEXIN® (вакцина Ad5CMV-p53), ALTOCOR® или MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (поли I:поли C12U, синтетическая РНК), APTOSYN® (эксисулинд), AREDIA® (памидроновая кислота), арглабин, L-аспарагиназа, атаместан (1-метил-3,17-дионандроста-1,4-диен), AVAGE® (газаротен), AVE-8062 (производное комбреастатина) BEC2 (митумомаб), какектин или какексии (фактор некроза опухоли), канваксин (вакцина), CEAVAC® (противораковая вакцина), CELEUK® (целмолейкин), CEPLENE® (дигидрохлорид гистамина), CERVARIX® (вакцина против вируса папилломы человека), CHOP® (С: CYTOXAN® (циклофосфамид); Н: ADRIAMYCIN® (гидроксидоксорибицин); О: винкристин (ONCOVIN®); Р: преднизон), CYPAT™ (ацетат дипротерона), комбрестатин А4Р, DAB(389)EGF (каталитический и транслокационный домены дифтерийного токсина, слитые посредством линкера His-Ala с эпидермальным фактором роста человека) или TransMID-107R™ (дифтерийные токсины), дакарбазин, дактиномицин, 5,6-диметилксантенол-4-уксусная кислота (DMXAA), энилурацил, EVIZON™ (скваламина лактат), DIMERICINE® (липосомный лосьон T4N5), дискодермоид, DX-8951f (мезилат эксатекана), энзастаурин, EPO906 (эпитилон В), GARDASIL® (квадривалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (вакцина на основе конъюгата ганглиозида), GVAX® (вакцина против рака предстательной железы), галофугинон, гистерелин, гидроксикарбамид, ибандроновая кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтредекин безудотокс), IL-13-экзотоксин Pseudomonas, интерферон-α, интерферон-γ, JUNOVAN™ или МЕРАСТ™ (мифамуртид), лонафарниб, 5,10-метилентетрагидрофолат, милтефозин (гексадецилфосфохолин), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (глюкуронат триметрекса), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (рибонуклеазный фермент), ONCOPHAGE® (средство для лечения, представляющее собой вакцину против меланомы), ONCOVAX® (вакцина на основе IL-2), ORATHECIN™ (рубитекан), OSIDEM® (клеточное лекарственное средство на основе антител), OVAREX® MAb (моноклональное антитело мыши), паклитаксел, PANDIMEX™ (агликоновые сапонины из женьшеня, включающие 20(S)-протопанаксодиол (aPPD) и 20(S)-протопанаксотриол (aPPT)), панитумумаб, PANVAC®-VF (исследовательская противораковая вакцина), пэгаспаргаза, PEG-интерферон А, феноксодиол, прокарбазин, реби-мастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналидомид), RSR13 (эфпроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (Streptomyces staurospores), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (ДНА-паклитаксел), TELCYTA® (канфосфамид, TLK286), темилифен, ТЕМОДАР® (темозоломид), тесмилифен, талидомид, ТHERATOPE® (STn-KLH), тимитак (дигидрохлорид 2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтио)хиназолина), TNFERADE™ (аденовектор: ДНК-носитель, содержащий ген фактора некроза опухоли-α), TRACLEER® или ZAVESCA® (босентан), третиноин (ретин-А), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид мышьяка), VIRULIZIN®, украин (производное алкалоидов из растения чистотела большого), витаксин (антитело к αhαvβ3), XCYTRIN® (мотексафин гадолиния), XINLAY™ (атрасентан), XYOTAX™ (паклитаксела полиглукс), YONDELIS® (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (декстразоксан), ZOMETA® (золедроновая кислота), зорубицин и т.п.

В одном аспекте раскрыты способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью для применения в лечении рака.

В одном аспекте раскрыты способы лечения множественной миеломы у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью для применения в лечении множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью в изготовлении лекарственного препарата для лечения множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I),

(II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с бортезомибом или его фармацевтически приемлемой солью, для применения в лечении множественной миеломы.

В одном аспекте раскрыты способы ингибирования Mcl-1 у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте раскрыто соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в ингибировании Mcl-1.

В одном аспекте раскрыто применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования Mcl-1.

В одном аспекте раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в ингибировании Mcl-1.

Термин "Mcl-1" относится к ассоциированному с миелоидным лейкозом белку 1, антиапоптозному члену семейства белков BCL-2.

Выражение "эффективное количество" предусматривает количество соединения формулы (I), (II) или (III), которое вызовет биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с Mcl-1 или раком; облегчение симптомов рака или замедление или задерживание прогрессирования рака. В некоторых вариантах осуществления выражение "эффективное количество" предусматривает количество соединения формулы (I), (II) или (III), которое при введении субъекту является эффективным по меньшей мере в частичном облегчении симптомов, подавлении развития и/или уменьшении симптомов рака или ингибировании Mcl-1 и/или уменьшении или ингибировании роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

Термин "субъект" включает теплокровных млекопитающих, например, приматов, собак, кошек, кроликов, крыс и мышей. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой примата, например, человека. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от рака. В некоторых вариантах осуществления субъект нуждается в лечении (например, субъект получит биологическую или медицинскую пользу от лечения).

Выражения "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" включают снижение относительно исходного уровня активности биологических активности или процесса. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (II) или (III) ингибируют Mcl-1.

Выражения "лечение", "осуществление лечения" и "лечение" включают снижение или ингибирование активности фермента или белка, ассоциированного с Mcl-1 или раком у субъекта, облегчение одного или нескольких симптомов рака у субъекта или замедление или задерживание прогрессирования рака у субъекта. Выражения "лечение", "осуществление лечения" и "лечение" также включают уменьшение или ингибирование роста опухоли или пролиферации раковых клеток у субъекта.

### Примеры

Аспекты настоящего изобретения могут быть дополнительно определены с помощью ссылки на приведенные далее неограничивающие примеры, в которых подробно описано получение определенных соединений и промежуточных соединений по настоящему изобретению и способы применения соединений по настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что многочисленные модификации как веществ, так и способов можно осуществлять на практике без отступления от объема настоящего изобретения.

Если не указано иное:

(i) все синтезы проводили при температуре окружающей среды, т. е. в диапазоне от 17 до 25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное;

(ii) процедуры выпаривания проводили посредством ротационного выпаривания или путем использования оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 при пониженном давлении;

(iii) процедуры очистки с помощью хроматографии на силикагеле проводили на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf или Teledyne Isco CombiFlash® Companion® с применением предварительно заполненных колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджей GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджей Silicycle (40-63 мкм);

(iv) хиральную препаративную хроматографию проводили на приборе Waters Prep 100 SFC-MS с основанной на использовании MS и UV системой сбора или на приборе Thar MultiGram III SFC с UV-системой сбора;

(v) хиральную аналитическую хроматографию проводили либо на Waters X5 SFC-MS с UV-детектированием, либо на Waters UPC2 SFC-MS с UV- и ELSD-детектированием;

(vi) значения выхода, при наличии, не обязательно были максимально достижимыми;

(vii) обычно структуру конечных продуктов формулы I подтверждали с помощью спектроскопии ЯМР; значения химического сдвига ЯМР измеряли по дельта-шкале с применением пика остаточного растворителя как внутреннего стандарта [спектры протонного магнитного резонанса определяли с применением прибора Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц) или Bruker DRX (300 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не

указано иное; применяли следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; dt, дублет триплетов; bs, широкий сигнал; ABq, AB квартет;

(viii) обычно характеристики конечных продуктов формулы I также определяли с помощью масс-спектрометрии после жидкостной хроматографии (UPLC); с применением Waters UPLC, оснащенной масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40°C, UV = 220-300 нм или 190-400 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением режима регистрации положительно/отрицательно заряженных ионов) при расходе 1 мл/мин, с применением системы растворителей от 97%A + 3%B до 3%A + 97%B в течение 1,50 мин (общее время анализа с установлением равновесия обратно до исходных условий и т. д. - 1,70 мин), где A = 0,1% муравьиная кислота или 0.05% трифторуксусная кислота в воде (для кислотной обработки) или 0,1% гидроксид аммония в воде (для основной обработки) и B = ацетонитрил. Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×50 мм), для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм). В качестве альтернативы, UPLC проводили с применением Waters UPLC, оснащенной масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 30°C, UV = 210-400 нм, масс-спектрометр = ESI с переключением режима регистрации положительно/отрицательно заряженных ионов) при расходе 1 мл/мин, с применением градиента растворителя от 2 до 98% B в течение 1,5 мин (общее время анализа с установлением равновесия обратно до исходных условий 2 мин.), где A = 0,1% муравьиная кислота в воде и B = 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (для кислотной обработки) или A = 0,1% гидроксид аммония в воде и B = ацетонитрил (для основной обработки). Для кислотного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity HSS T3 (1,8 мкм, 2,1×30 мм), для основного анализа применяемая колонка представляла собой Waters Acquity BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×30 мм); указанный молекулярный ион соответствует [M+H]<sup>+</sup>, если не указано иное; для молекул с несколькими изотопными распределениями (Br, Cl и т. д.) указанное значение представляет собой значение, полученное с наибольшей интенсивностью, если не указано иное;

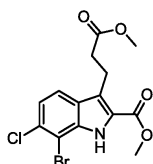
(x) чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии-масс-спектрометрии, LCMS, UPLC/MS, HPLC и/или анализа ЯМР;

(xi) применяли следующие сокращения:

|          |   |             |
|----------|---|-------------|
| ACN      | ацетонитрил                                     |             |
| водн.    | водный  |             |
| конц.    | концентрированный                               |             |
| DCM      | дихлорметан                                     |             |
| di-t-BPF | 1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен |             |
| DMAP     | 4-диметиламинопиридин                           |             |
| DMF      | N,N-диметилформамид                             |             |
| DSC      | дифференциальная                                | сканирующая |
|          | калориметрия                                    |             |
| DTBAD    | ди- <i>трет</i> -бутилдиазен-1,2-дикарбоксилат  |             |
| e.e.     | энантиомерный избыток                           |             |
| эквив.   | эквиваленты                                     |             |
| ES       | режим электрораспыления                         |             |
| HPLC     | высокоэффективная                               | жидкостная  |
|          | хроматография                                   |             |
| Введ.    | введение  |             |
| IPA      | изопропиловый спирт                             |             |
| ЛАН      | алюмогидрид лития                               |             |

|         |   |  |
|---------|---|--|
| LCMS    | жидкостная                              | хроматография-масс-спектрометрия         |
| MS      | масс-спектрометрия                      |  |
| NaHMDS  | гексаметилдисилазан натрия              |  |
| NBS     | N-бромсукцинимид                        |  |
| ЯМР     | ядерный магнитный резонанс              |  |
| PE      | петролейный эфир                        |  |
| PMB     | 4-метоксибензил                         |  |
| RBF     | круглодонная колба                      |  |
| к.т.    | комнатная                               | температура/температура окружающей среды |
| насыщ.  | насыщенный                              |  |
| SFC     | сверхкритическая флюидная хроматография |  |
| TBAF    | фторид тетрабутиламмония                |  |
| TBDPS   | трет-бутилдифенилсилил                  |  |
| TBDPSCI | трет-бутилхлордифенилсилан              |  |
| TFA     | трифторуксусная кислота                 |  |
| TGA     | термогравиметрический анализ            |  |
| THF     | тетрагидрофуран                         |  |
| тол.    | толуол                                  |  |
| UPLC    | ультравысокоэффективная                 | жидкостная хроматография                 |
| вес. %  | весовой процент                         |  |
| XRPD    | порошковая рентгеновская дифракция      |  |

Промежуточное соединение 1. Метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-2-карбоксилат



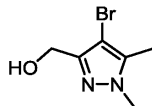
2-Бром-3-хлоранилин (600 г, 2,91 моль) и концентрированный водный раствор HCl (1500 мл, 49,4 моль) в воде (1500 мл) помещали в 4-горлую RBF. Смесь перемешивали в течение ночи с получением раствора. По каплям добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (212 г, 3,07 моль) в воде (720 мл) при перемешивании при 0-5°C. Через 1,5 ч по каплям добавляли раствор KOAc (4020 г, 40,9 моль) в воде (6000 мл) и метил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (420 г, 2,95 моль) при перемешивании при 0-5°C. Полученный в результате раствор перемешивали при 0-5°C в течение 0,5 ч, затем в течение 2 ч при к.т. Затем раствор экстрагировали с помощью 2×10 л DCM. Объединенные органические фазы промывали с помощью 1×5 л солевого раствора. Раствор высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением метил-1-((2-бром-3-хлорфенил)дiazенил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (1070 г, 100%, 97 вес.%).

Раствор конц. серной кислоты (1000 мл, 18,8 моль) в метаноле (10000 мл) и метил-1-((2-бром-3-хлорфенил)дiazенил)-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат (1400 г, 3,89 моль) помещали в 4-горлую RBF. Полученный в результате раствор перемешивали при 70°C на масляной бане в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C с помощью водяной бани со льдом. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Твердое вещество промывали с помощью 2×1 л MeOH и затем высушивали в печи при пониженном давлении с получением (E/Z)-диметил-2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразино)гександиоата (1200 г, 79%).

Раствор конц. серной кислоты (2 л, 37,5 моль) в метаноле (10 л) и (E/Z)-диметил-2-(2-(2-бром-3-хлорфенил)гидразино)гександиоат (1200 г, 2,96 моль, 1,00 эквив.) помещали в 4-горлую RBF. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 72 ч. при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь

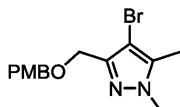
охлаждали до 20°C с помощью водяной бани со льдом. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали с помощью 1 л MeOH и затем высушивали на воздухе. Затем твердое вещество суспендировали в 2250 мл MeOH при перемешивании при 50°C в течение 30 мин. После охлаждения до 20°C твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью 500 мл MeOH, а затем высушивали на воздухе с получением метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 1, 930 г, 84%); масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 374$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d)  $\delta$  2,68 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

Промежуточное соединение 2. (4-Бром-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанол



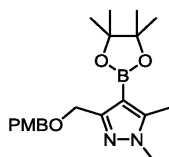
Порциями добавляли NBS (47,4 г, 266 ммоль) в течение 30 мин к раствору (1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанола (32,0 г, 253 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и последовательно промывали водой (250 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который промывали с помощью PE/EtOAc (1:1) (10 мл) с получением (4-бром-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанола (промежуточное соединение 2, 48,0 г, 92%), который применяли без дополнительной очистки; масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 205$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  2,08 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,63 (s, 2H).

Промежуточное соединение 3. 4-Бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол



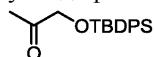
Добавляли DMF (112 мл) к (4-бром-1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанолу (промежуточное соединение 2, 3,74 г, 18,3 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли NaH (0,840 г, 21,0 ммоль) (60% в масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивали в течение 20 мин с получением в результате белой суспензии. Добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,72 мл, 20,1 ммоль) и KI (0,303 г, 1,83 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические фазы высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразола (промежуточное соединение 3, 5,69 г, 96%); масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 325$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  2,26 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,33 (d, 2H).

Промежуточное соединение 4. 3-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол



Добавляли THF (83 мл) к 4-бром-3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразолу (промежуточное соединение 3, 3,02 г, 9,29 ммоль) и полученный в результате прозрачный раствор охлаждали до -78°C. Добавляли бутиллитий (6,96 мл, 11,1 ммоль) (1,6 М в гексане) при -78°C в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при -78°C в течение 50 мин. Добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,65 мл, 13,0 ммоль). Баню с ацетоном/сухим льдом удаляли. Смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли EtOAc (200 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали через подушку из диатомовой земли, промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением 3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 4, 2,76 г, 80%); масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 373$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$  1,28 (s, 12H), 2,40 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,33 (d, 2H).

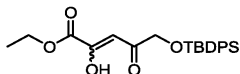
Промежуточное соединение 5. 1-((Трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-он



1-Гидроксипропан-2-он (34,9 мл, 463 ммоль) растворяли в безводном DMF (150 мл) в атмосфере Ar.

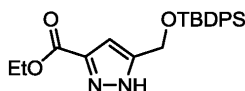
Добавляли имидазол (34,1 г, 501 ммоль) и DMAP (2,37 г, 19,3 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли TBDPSCI (100 мл, 386 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем при к. т. в течение 18 ч. в атмосфере Ar. Добавляли воду (1 л) и водную фазу экстрагировали с помощью гексанов (4×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-она (промежуточное соединение 5, 120 г, 100%). Данное вещество применяли без дополнительной очистки; масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+18]<sup>+</sup> = 330. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ 1,12 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 7,36-7,49 (m, 6H), 7,62-7,70 (m, 4H).

Промежуточное соединение 6. Этил-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-4-оксопент-2-еноат



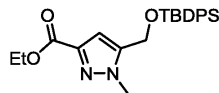
Добавляли THF (1,50 л) к трет-бутоксиду калия (69,0 г, 570 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли диэтилоксалат (78,1 г, 570 ммоль), поддерживая температуру ниже 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Медленно добавляли 1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропан-2-он (промежуточное соединение 5, 150 г, 480 ммоль), поддерживая температуру ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, а затем добавляли EtOAc (300 мл). Полученную в результате смесь подкисляли с помощью 1н. HCl до pH 2-3. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (4×300 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением этил-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-4-оксопент-2-еноата (промежуточное соединение 6, 160 г, 80%), масса/заряд (ES<sup>-</sup>), [M-H]<sup>-</sup> = 411. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1,13 (s, 9H), 1,39 (t, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,39 (q, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 6H), 7,65-7,68 (m, 4H).

Промежуточное соединение 7. Этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат



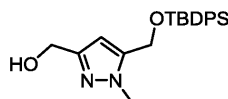
Этил-5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидрокси-4-оксопент-2-еноат (промежуточное соединение 6, 350 г, 848 ммоль) растворяли в этаноле (80,5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли моногидрат гидразина (53,2 г, 848 ммоль, 80 вес.%) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждали до 60°C и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью EtOAc (161 мл) и промывали с помощью насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (64,6 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×64,6 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в PE) с получением этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 7, 176 г, 60%); масса/заряд (ES<sup>-</sup>), [M-H]<sup>-</sup> = 407. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO), (указан как смесь таутомеров) δ 1,00 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 4,73 (d, 2H), 6,54 (s, 1H<sub>мажорный</sub>), 6,71 (s, 1H<sub>минорный</sub>), 7,42-7,50 (m, 6H), 7,62-7,65 (t, 4H), 13,48 (s, 1H<sub>мажорный</sub>), 13,81 (s, 1H<sub>минорный</sub>).

Промежуточное соединение 8. Этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат



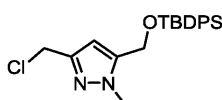
Этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (промежуточное соединение 7, 175 г, 428 ммоль) растворяли в безводном THF (1750 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли NaHMDS (238 мл, 476 ммоль, 2M в THF) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 30 мин. Добавляли йодметан (91,0 г, 642 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь концентрировали до сухого состояния. Добавляли EtOAc (3500 мл) и полученный в результате раствор промывали с помощью насыщ. водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl (1750 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×3500 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (промежуточное соединение 8, 160 г, 88%), который применяли без очистки; масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 423. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ 1,05 (s, 9H), 1,41 (t, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,42 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,37-7,50 (m, 6H), 7,61-7,69 (m, 4H).

Промежуточное соединение 9. (5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол



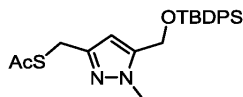
Добавляли THF (800 мл) к этил-5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилату (промежуточное соединение 8, 160 г, 378 ммоль) с получением оранжевого раствора. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ЛАН (189 мл, 47,3 ммоль) (2.0 М в THF), поддерживая температуру ниже 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (1600 мл) и по каплям добавляли воду (14,4 мл) при температуре ниже 0°C с последующим добавлением 15% водн. раствора NaOH (14,4 мл) и воды (43 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли безводный Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и суспензию перемешивали в течение 15 мин. Массу фильтровали через подушку из диатомовой земли и промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали с получением (5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (промежуточное соединение 9, 140 г, 97%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 381. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1.06 (s, 9H), 3,85 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7,35-7,53 (m, 6H), 7,62-7,72 (m, 4H).

Промежуточное соединение 10. 5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол



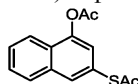
(5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол (промежуточное соединение 9, 380 г, 998 ммоль) растворяли в DCM (4560 мл). Раствор охлаждали до 0°C и очень медленно добавляли тионилхлорид (87,4 мл, 1200 ммоль) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 1 ч. В другой колбе до 0°C охлаждали насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (6330 мл). К раствору бикарбоната натрия при перемешивании медленно добавляли реакционную смесь. Двухфазную смесь перемешивали до завершения образования пузырьков. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола (промежуточное соединение 10, 392 г, 98%) масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 399. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1.05 (s, 9H), 3,83 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,59-7,7 (m, 4H).

Промежуточное соединение 11. S-((5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)этантоат



5-(((Трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол (промежуточное соединение 10, 390 г, 977 ммоль) растворяли в ацетонитриле (4130 мл). Добавляли тиацетат калия (233 г, 1950 ммоль) и иодид натрия (149 г, 9,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой диатомовой земли и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гексане) с получением S-((5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)этантоата (промежуточное соединение 11, 309 г, 72%) масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 439. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1.04 (s, 9H), 2,34 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,92 (s, 1H), 7,35 - 7,5 (m, 6H), 7,58 - 7,69 (m, 4H).

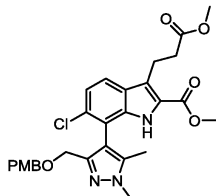
Промежуточное соединение 12. 3-(Ацетилтио)нафтален-1-илацетат



Одной порцией добавляли I<sub>2</sub> (38,7 г, 152 ммоль) к смеси 4-гидрокси-нафталин-2-сульфоната натрия (75.0 г, 305 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (320 г, 1220 ммоль) и 18-краун-6 (24,2 г, 91,4 ммоль) в толуоле (750 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Добавляли 1,4-диоксан (150 мл) и воду (75 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение дополнительного 1 ч. Добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат частично концентрировали под вакуумом с получением 3-меркаптонафталин-1-ола (360 г, 14 вес.% в толуоле). Продукт применяли без дополнительной очистки; масса/заряд (ES<sup>-</sup>), [M-H]<sup>-</sup> = 175. По каплям добавляли Ac<sub>2</sub>O (162 мл, 1720 ммоль) к смеси DMAP (3,49 г, 28,6 ммоль), 3-меркаптонафталин-1-ола (360 г, 286 ммоль, 14 вес.% в толуоле) и Et<sub>3</sub>N (80 мл, 572 ммоль) в DCM (1000 мл) при 0°C в течение периода 10 мин в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную

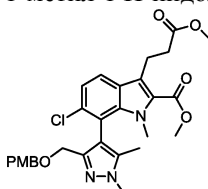
смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и последовательно промывали водой (4×750 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc) с получением 3-(ацетилтио)нафтален-1-илацетата (промежуточное соединение 12, 40.0 г, 50% за 2 стадии); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 261. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 3H).

Промежуточное соединение 13. Метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат



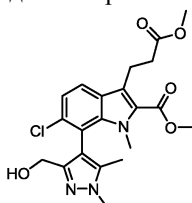
3-(((4-Метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 4, 18,6 г, 50,1 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксана и воды (4:1, 100 мл). Добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,1 г, 80,1 ммоль), метил-7-бром-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 15.0 г, 40.0 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (0,783 г, 1,20 ммоль) с последующим добавлением дополнительного количества диоксана и воды (300 мл, 4:1). Смесь дегазировали и заполняли с помощью N<sub>2</sub> три раза. Полученную в результате коричневую прозрачную смесь помещали на масляную баню, предварительно нагретую до 100°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали до 100 мл. Добавляли EtOAc (200 мл) и воду (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 13, 20.0 г, 92%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 540. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,11 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,14 (d, 1H), 4,33 - 4,40 (m, 3H), 6,76 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

Промежуточное соединение 14. Метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат



Метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 13, 22,2 г, 37,2 ммоль, 90,5 вес.%) растворяли в безводном DMF (100 мл). Добавляли CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,2 г, 55,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин и добавляли MeI (4,65 мл, 74,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли воду (300 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в EtOAc (300 мл) и полученный в результате раствор промывали водой (3×50 мл) с дополнительным удалением DMF. Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 14, 22,1 г, 100%, 93,1 вес.%), который применяли без очистки; масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 554. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,29 - 3,41 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,25 - 4,36 (m, 4H), 6,67 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

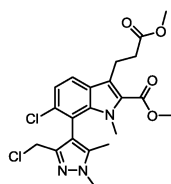
Промежуточное соединение 15. Метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат





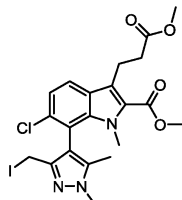
Метил-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-7-(3-(((4-метоксибензил)окси)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 14, 22,1 г, 37,3 ммоль) растворяли в DCM (56 мл) и добавляли TFA (28,7 мл, 373 ммоль) при 0°C. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли DCM (200 мл). Органическую фазу последовательно промывали водой (3×75 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органические фазы объединяли и добавляли 2 мл MeOH и Et<sub>3</sub>N (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл). Органическую фазу высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EtOAc, затем 10% MeOH в DCM) с получением метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 15, 13,7 г, 85%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 434. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,07 (s, 3H), 2,67 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,48 (ABq, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,65 (d, 1H).

Промежуточное соединение 16. Метил-6-хлор-7-(3-(хлорметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



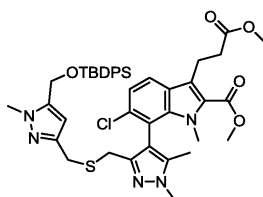
Метил-6-хлор-7-(3-(гидроксиметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 15, 13,0 г, 29,9 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) в атмосфере Ar. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли тионилхлорид (2,62 мл, 35,9 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем концентрировали. Добавляли DCM (50 мл) и полученный в результате раствор последовательно промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-6-хлор-7-(3-(хлорметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 16, 13,6 г, 100%), который применяли без очистки; масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 452. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (ABq, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,66 (d, 1H).

Промежуточное соединение 17. Метил-6-хлор-7-(3-(йодметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



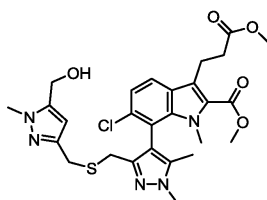
Метил-6-хлор-7-(3-(хлорметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 16, 13,5 г, 29,9 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и добавляли иодид натрия (7,86 г, 52,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через подушку из диатомовой земли и концентрировали. Добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл), слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические вещества высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-6-хлор-7-(3-(йодметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 17, 15,7 г, 96%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 544. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,06 (s, 3H), 2,69 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (ABq, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

Промежуточное соединение 18. Метил-7-(3-(((5-((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилтио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



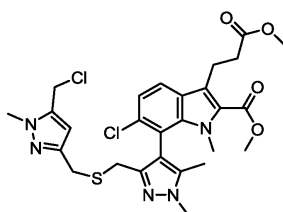
Метил-6-хлор-7-(3-(йодметил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 17, 7,60 г, 13,9 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и THF (15 мл) с получением суспензии. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,93 г, 13,9 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли с помощью N<sub>2</sub>. По каплям добавляли S-((5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)этантоат (промежуточное соединение 11, 6,74 г, 15,4 ммоль) в дегазированном MeOH (15 мл) в течение 5 мин. После добавления раствора тиоацетата смесь снова дегазировали, затем перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния и добавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением метил-7-(3-(((5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 18, 7,10 г, 63%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 812. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1.04 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.52 - 3.57 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.35 - 7.49 (m, 6H), 7.58 (d, 1H), 7.61 - 7.71 (m, 4H).

Промежуточное соединение 19. Метил-6-хлор-7-(3-(((5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



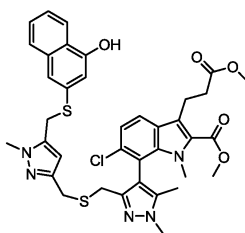
Метил-7-(3-(((5-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-6-хлор-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 18, 13,9 г, 17,1 ммоль) растворяли в THF (40 мл) и добавляли TBAF (17,1 мл, 17,1 ммоль) (1M в THF). Смесь перемешивали в течение 1 ч и затем концентрировали. Добавляли EtOAc (200 мл) и органическую фазу последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением метил-6-хлор-7-(3-(((5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 19, 8,40 г, 86%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 574. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2.05 (s, 3H), 2.68 (dd, 2H), 3.35 (dd, 2H), 3.52-3.59 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.64 (d, 1H).

Промежуточное соединение 20. Метил-6-хлор-7-(3-(((5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



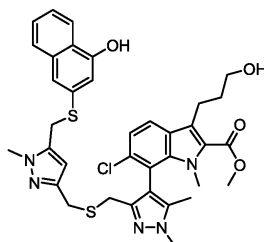
Метил-6-хлор-7-(3-(((5-(гидроксиметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 19, 8,70 г, 15,2 ммоль) растворяли в безводном DCM (100 мл) в атмосфере Ar. Смесь охлаждали до 0°C. Добавляли тионилхлорид (1,33 мл, 18,2 ммоль). Ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и затем концентрировали. Добавляли DCM (50 мл). Полученный в результате раствор последовательно промывали водой, насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением метил-6-хлор-7-(3-(((5-(хлорметил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 20, 9,00 г, 100%), который применяли без очистки; масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 592. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2.05 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 7H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

Промежуточное соединение 21. Метил-6-хлор-7-(3-(((5-(((4-гидроксинафтаден-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилат



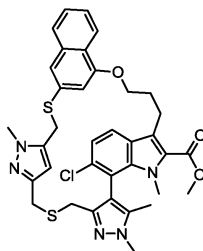
Добавляли  $K_2CO_3$  (5,15 г, 37,3 ммоль) к смеси метил-6-хлор-7-(3-(((5-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 20, 9,20 г, 15,5 ммоль) и 3-(ацетилтио)нафтаден-1-илацетата (промежуточное соединение 12, 4,45 г, 17,1 ммоль) в MeOH (120 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Остаток повторно растворяли в EtOAc (150 мл). Полученный в результате раствор последовательно промывали водой (2×100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением метил-6-хлор-7-(3-(((5-((4-гидроксиафтаден-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 21, 7,42 г, 65,3%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 732. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2,09 (s, 3H), 2,62-2,74 (m, 2H), 3,31-3,66 (m, 12H), 3,70 (s, 3H), 3,94-3,96 (m, 8H), 6,07 (s, 1H), 6,65 (d, 1H) 7,24 (d, 1H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,19-8,30 (m, 1H).

Промежуточное соединение 22. Метил-6-хлор-7-(3-(((5-((4-гидроксиафтаден-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат



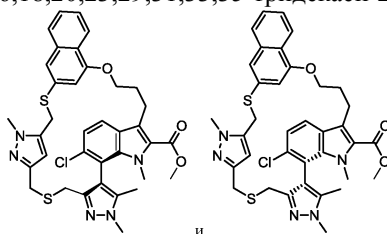
Метил-6-хлор-7-(3-(((5-((4-гидроксиафтаден-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-метокси-3-оксопропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат (промежуточное соединение 21, 5,00 г, 6,83 ммоль) растворяли в THF (20 мл) в атмосфере Ar. Полученный в результате раствор охлаждали до 0°C и добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (37,6 мл, 37,6 ммоль) (1M в THF). Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и охлаждали до 0°C с последующим добавлением MeOH (20 мл) и 6н. HCl (40 мл) (экзотермическая реакция). Полученный в результате раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к. т. в течение 20 мин. Объем смеси уменьшали до 1/3 при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (9×50 мл). Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщ. водн. раствором  $NaHCO_3$  (50 мл) и солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением рацемического метил-6-хлор-7-(3-(((5-((4-гидроксиафтаден-2-ил)тио)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 22, 4,05 г, 84%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 704. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1,93 - 2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,41 - 3,64 (m, 10H), 3,68 (t, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 8H), 6,05 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,25 (d, 1H) 7,43 - 7,58 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 8,26 (d, 1H).

Промежуточное соединение 23. Метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат



Трифенилфосфин (1,58 г, 6.02 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и с помощью капельной воронки добавляли раствор ди-трет-бутилдiazен-1,2-дикарбоксилата (1,39 г, 6.02 ммоль) и метил-6-хлор-7-(3-(((5-(((4-гидроксинафтален-2-ил)тио)метил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил)тио)метил)-1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(3-гидроксипропил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (промежуточное соединение 22, 2,12 г, 3.01 ммоль) в толуоле (27,6 мл) и THF (2,50 мл) в течение 1 ч. После добавления смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и MeOH (5 мл), а затем последовательно промывали водой, 2н. HCl и соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. К полученному в результате осадку добавляли MeOH (10 мл). Смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин с получением в результате белой суспензии. Твердое вещество собирали, промывали с помощью MeOH (6 мл) и высушивали с получением первой партии продукта (1,34 г, 64%). Исходный раствор концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc) с получением второй партии продукта. Общее количество метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилата (промежуточное соединение 23) составляло 1,40 г (68%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 686. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2.05 (s, 3H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,68 (d, 1H), 3,09 (d1H), 3,21-3,32 (m, 2H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 4H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,50-7,59 (m, 4H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H).

Промежуточное соединение 24 и промежуточное соединение 25. (R<sub>a</sub>)-(+)-Метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат и (S<sub>a</sub>)-(-)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат



Промежуточное соединение 23 (4,70 г, 6,85 ммоль) подвергали хиральной SFC (колонка Chiralpak IA®, 21 × 250 мм, 5 мкм, температура = 40°C, 45:55 i-PrOH:CO<sub>2</sub>, UV-детектирование при 220 нм, загрузка = 150 мг/введ., конц. = 60 мг/мл, разбавитель=MeOH/DCM, расход = 60 мл/мин., давление на выходе= 100 бар).

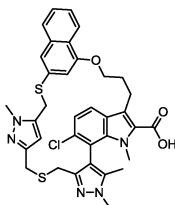
Промежуточное соединение 24, (R<sub>a</sub>)-(+)-изомер, элюируемый первым (1,87 г, 37%, >98% e.e.): масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 686. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2.05 (s, 3H), 2,22 - 2,25 (m, 1H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 3,09 (d, 1H) 3,19-3,32 (m, 2H), 3,45 -3,56 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 4H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,84-3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 4H), 7,70-7,81 (m, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H).

Проверка чистоты энантиомерного избытка после очистки. Способ анализа хиральности: SFC: колонка Chiralpak IA®, 4,6×100 мм, 5 мкм, температура = 40°C, 35:65 i-PrOH:CO<sub>2</sub>, UV-детектирование при 220 нм, расход = 5.0 мл/мин., давление на выходе =125 бар. Время удерживания 1,63 мин., >98% энантиомерного избытка, [α]<sub>D</sub> +64° (c = 0,1, MeOH).

Промежуточное соединение 25, (S<sub>a</sub>)-(-)-изомер, элюируемый вторым: (1,40 г, 28%, >98% e.e.): масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 686. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 2.05 (s, 3H), 2,22-2,25 (m, 1H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 3,09 (d, 1H) 3,19-3,32 (m, 2H), 3,45-3,56 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 4H), 3,75-3,84 (m, 4H), 3,84-3,96 (m, 8H), 4,92 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,44-7,59 (m, 4H), 7,70-7,81 (m, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H).

Проверка чистоты энантиомерного избытка после очистки. Способ анализа хиральности такой же как для промежуточного соединения 24: время удерживания 3,77 мин, >98% энантиомерного избытка, [α]<sub>D</sub> -64° (c = 0,1, MeOH).

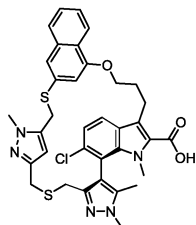
Пример 1. 17-Хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота



Добавляли MeOH (48 мл) и THF (48 мл) к метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилату (промежуточное соединение 23, 1,25 г, 1,78 ммоль) с получением в результате суспензии. Добавляли LiOH (0,556 г, 23,2 ммоль) и воду (12 мл) и суспензию дегазировали и заполняли с помощью Ag. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к.т. добавляли 2н. HCl (20 мл) и смесь концентрировали до сухого состояния. К остатку добавляли воду (50 мл) с получением в результате белой суспензии.

Белое твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали водой (2×10 мл). Данное твердое вещество повторно растворяли в 10% MeOH в DCM (150 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (пример 1, 1,05 г, 88%); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 672. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07 - 4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s., 1H).

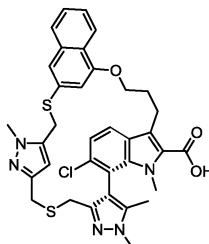
Пример 2. (R<sub>a</sub>)-(+)-17-Хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота



(R<sub>a</sub>)-(+)-Метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилат (промежуточное соединение 24, 1,87 г, 2,51 ммоль) растворяли в MeOH (8,35 мл), THF (8,35 мл) и воде (8,35 мл). Добавляли LiOH (0,90 г, 37,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния. Добавляли 2н. HCl (25 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью 5% MeOH в DCM (4×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли MeOH (20 мл) с получением в результате прозрачного раствора. Данный прозрачный раствор концентрировали с получением белого твердого вещества, которое высушивали под вакуумом с получением (R<sub>a</sub>)-(+)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (пример 2, 1,55 г, 92%, >98% e.e.); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 672. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07-3,19 (m, 3H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s., 1H).

Проверка чистоты энантиомерного избытка после очистки. Способ анализа хиральности: SFC: колонка Chiralpak ID®, 4,6×250 мм, 5 мкм, температура = 40°C, 40:60 MeOH:CO<sub>2</sub>, UV-детектирование при 220 нм, расход = 2,8 мл/мин., давление на выходе = 100 бар, время удерживания 7,33 мин., >98% энантиомерного избытка, [α]<sub>D</sub> +87° (c = 0.042, MeOH).

Пример 3. (S<sub>a</sub>)-(-)-17-Хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновая кислота



Начиная с (S<sub>a</sub>)-(-)-метил-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоксилата (промежуточное соединение 25, 1,40 г, 2,04 ммоль), проводили ту же процедуру, приведенную для примера 2, с получением (S<sub>a</sub>)-(-)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-

5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (пример 3, 1,25 г, 91%, >98% энантиомерного избытка); масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 672. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,97 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,90 (d, 1H), 3,07-3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,45 -7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 13,32 (br. s., 1H).

Проверка чистоты энантиомерного избытка после очистки. Способ анализа хиральности такой же как для примера 2: время удерживания 9,36 мин, >98% энантиомерного избытка, [α]<sub>D</sub> -92° (c = 0.048).

Пример 4. Активность *in vitro* соединений согласно примерам 1, 2 и 3. Анализ активности каспазы.

Он представляет собой клеточный анализ для измерения индукции апоптоза в клетках MOLP-8 (множественной миеломы), KMS-12-BM (множественной миеломы), MV-4-11 (острого миелоидного лейкоза) и NCI-H23 (немелкоклеточного рака легкого) через 6 ч. обработки. В первый день 3000 (MOLP-8, KMS-12-BM, MV-4-11) или 1250 (NCI-H23) клеток/лунку высевали в 50 мкл ростовой среды (IMDM + 10% FBS + 2 mM L-Glu для MV-4-11 и RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glu для всех других клеточных линий) в 384-луночных белых микропланшетах и инкубировали в течение ночи (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 80% RH). Во второй день клетки обрабатывали ингибиторами Mcl-1 с применением акустического дозатора для жидкостей ECHO (10-точечное полулогарифмическое серийное разведение, высшее значение концентрации 31,5 мкМ, конечная концентрация DMSO 0,3%). Через 6 ч. инкубации (37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 80% RH) в каждую лунку добавляли 25 мкл реагента Caspase-Glo 3/7 (Promega) и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин с защитой от попадания света. Люминесценцию регистрировали с применением ридера для микропланшетов Infinite M200 (Tecan) при значении времени интегрирования 100 мс. Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения для анализа GeneData.

Таблица 1. Результаты анализа *in vitro* активности каспазы

| Линия клеток     | Пример 1 (соединение I)                   | Пример 2 (соединение II)                  | Пример 3 (соединение III)                 |
|------------------|---|---|---|
|                  | Активность каспазы, EC <sub>50</sub> (нМ) | Активность каспазы, EC <sub>50</sub> (нМ) | Активность каспазы, EC <sub>50</sub> (нМ) |
| <b>MOLP-8</b>    | 44  | 30  | >2300                                     |
| <b>KMS-12-BM</b> | 48  | 43  | >1030                                     |
| <b>MV-4-11</b>   | 24  | 20  | >1580                                     |
| <b>NCI-H23</b>   | 531                                       | 193                                       | >10000                                    |

Пример 5. Твердые формы (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Анализ посредством порошковой рентгеновской дифракции (XRPD).

XRPD-анализ проводили с применением дифрактометра Bruker D4, который является коммерчески доступным от Bruker AXS Inc<sup>TM</sup> (Мэдисон, штат Висконсин). XRPD-спектры получали путем установки образца (примерно 20 мг) вещества для анализа на пластинчатый держатель из монокристалла кремния (например, кремниевый держатель образцов для рентгеновской дифракции с нулевым фоновым значением Bruker) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 оборотов в минуту (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновским излучением, генерируемым медной длинной острофокусной трубкой, эксплуатируемой при 40 кВ и 40 мА с длиной волны 1,5406 ангстрема (т.е. приблизительно 1,54 ангстрема). Образец экспонировали в течение 1 с с приращением в 0.02 градуса угла 2-тета (режим непрерывного сканирования) в диапазоне от 2 градусов до 40 градусов угла 2-тета в режиме тета-тета. Время анализа составляло 31 мин и 41 с.

Значения угла 2θ XRPD могут изменяться в приемлемом диапазоне, например, в диапазоне ±0,2°, и такие значения интенсивности XRPD могут изменяться при измерении, по сути, той же кристаллической формы по целому ряду причин, в том числе, например, предпочтительной ориентации. Принципы XRPD описаны в публикациях, таких как, например, Giacobazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; и Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York.

DSC-анализ.

DSC-анализ проводили на образцах, полученных в соответствии со стандартными способами с применением DSC-калориметра Q SERIES<sup>TM</sup> Q1000, доступного от TA INSTRUMENTS® (Нью-Касл, штат Делавер). Образец (примерно 2 мг) взвешивали в алюминиевом тигле для образцов и переносили в DSC. Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин, и данные собирали в диапазоне от 22°C до

300°C с использованием скорости динамического нагрева приблизительно 10°C/мин. Тепловые данные анализировали с применением стандартного программного обеспечения, например, Universal V.4.5A от TA INSTRUMENTS®.

Термогравиметрический анализ (TGA).

TGA проводили на образцах, полученных в соответствии со стандартными способами, с применением термогравиметрического анализатора QSERIES™ Q5000, доступного от TA Instruments INSTRUMENTS® (Нью-Касл, штата Делавер). Образец (примерно 5 мг) помещали в алюминиевый тигель для образцов и переносили в печь для TGA. Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин, и данные собирали в диапазоне от 25 до 300°C с применением скорости динамического нагрева 10°C/мин. Тепловые данные анализировали с применением стандартного программного обеспечения, например, Universal V.4.5A от TA INSTRUMENTS®.

Получение формы А моногидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Способ 1. 10 мг (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты растворяли в 1.0 мл MeOH и 5 каплях воды. Полученный в результате раствор выпаривали в условиях окружающей среды до сухого состояния. Полученный в результате белый порошок идентифицировали как форму А.

Способ 2. 10 мг формы С (или формы F) (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты суспендировали в 0,2 мл воды. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение 2 дней. Полученное в результате твердое вещество идентифицировали как форму А.

Способ 3. В емкость добавляли (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (форму F) в количестве 1,5 г и добавляли 4,5 мл MeOH и 0,5 мл H<sub>2</sub>O (9:1) с получением суспензии. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение ночи и взвесь выпаривали до сухого состояния. Результаты XRPD указывали на превращение формы F в форму А.

Форму А (способ 3) анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблицы ниже (табл.2) и показаны на фиг. 1.

Таблица 2. Пики XRPD для формы А

| Угол<br>(2θ±0,2°) | Интенсивность<br>(%) |
|-------------------|----------------------|
| 18,2              | 100,0                |
| 12,5              | 87,7                 |
| 14,4              | 82,7                 |
| 8,4               | 75,8                 |

|      |      |
|------|------|
| 17,2 | 70,4 |
| 26,8 | 64,4 |
| 10,7 | 59,0 |
| 27,7 | 55,9 |
| 30,2 | 45,6 |
| 23,0 | 42,0 |
| 20,5 | 40,5 |
| 19,2 | 39,4 |
| 7,0  | 35,9 |
| 25,0 | 35,3 |
| 17,6 | 34,5 |
| 23,7 | 34,4 |
| 19,8 | 33,4 |
| 24,5 | 31,8 |
| 22,0 | 30,9 |
| 20,9 | 30,8 |
| 24,2 | 28,8 |
| 37,6 | 27,1 |
| 31,5 | 26,9 |
| 22,3 | 26,5 |
| 13,9 | 25,3 |
| 13,7 | 23,9 |
| 29,0 | 23,9 |
| 34,5 | 22,9 |
| 26,3 | 21,3 |
| 13,1 | 20,8 |
| 29,4 | 20,7 |
| 15,6 | 19,8 |
| 36,9 | 17,9 |
| 15,1 | 17,9 |
| 36,4 | 16,7 |
| 32,8 | 16,6 |
| 38,2 | 16,2 |
| 28,6 | 16,1 |
| 35,5 | 14,9 |

Форму А (способ 3) анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма А характеризуется эндотермическим явлением десольватации с началом при приблизительно 121°C и пиком при приблизительно 158°C с последующим эндотермическим явлением плавления/разложения с началом при приблизительно 181°C и пиком при приблизительно 194°C. Результаты TGA указывали на то, что форма А характеризуется потерей массы приблизительно 4.0% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA формы А показана на фиг. 2.

Монокристаллы формы А получали посредством медленного выпаривания из MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1 объемное соотношение). Анализ структуры монокристалла подтверждал, что форма А представляет собой моногидратную форму. Кристаллографические данные: моноклиническая пространственная группа



P2(1), размеры элементарной ячейки:  $a = 13,83(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 7,578(14) \text{ \AA}$ ,  $c = 33,57(6) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90,23(2)^\circ$ ,  $V = 3518(12) \text{ \AA}^3$ .

Получение формы В (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Монокристаллы формы В (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты получали посредством медленного выпаривания раствора в MeOH (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты с меглюмином в молярном соотношении 1:1. При появлении кристаллов из раствора один вручную собирали. Анализ структуры монокристалла подтверждал, что форма В представляет собой монометанольный сольват свободной кислоты. Кристаллографические данные: орторомбическая пространственная группа P2(1)2(1)2(1), размеры элементарной ячейки:  $a = 7,530(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 13,956(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 34,44(3) \text{ \AA}$ ,  $V = 3619(5) \text{ \AA}^3$ .

Получение формы С (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Способ 1. 300 мг аморфной (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты поглощали в EtOH (3 мл) и нагревали с растворением. После охлаждения до к.т. раствор перемешивали в течение ночи, после чего твердое вещество выпадало в осадок. Его собирали посредством фильтрации и высушивали с получением формы С (266 мг, 81%).

Способ 2. 10 мг аморфной (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты суспендировали в 0,2 мл EtOH. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение 1 суток. Форму С получали после выпаривания взвеси в условиях окружающей среды. Форму С (способ 1) анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблице ниже (табл.3) и показаны на фиг. 3.

Таблица 3. Пики XRPD для формы С

| Угол<br>(2 $\theta$ ±0,2°) | Интенсивность<br>(%) |
|----------------------------|----------------------|
| 10,2                       | 100,0                |
| 5,1                        | 87,4                 |
| 8,1                        | 41,2                 |
| 25,5                       | 33,5                 |
| 12,0                       | 26,9                 |
| 28,9                       | 26,0                 |
| 18,9                       | 25,4                 |
| 18,0                       | 25,0                 |
| 20,4                       | 22,3                 |
| 14,2                       | 17,6                 |
| 16,5                       | 17,4                 |
| 21,5                       | 13,8                 |
| 14,8                       | 12,9                 |
| 22,3                       | 12,8                 |
| 15,3                       | 12,2                 |

Форму С (способ 1) анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма С характеризуется эндотермическим явлением десольватации с началом при приблизительно 123°C и пиком при приблизительно 140°C с последующим эндотермическим явлением плавления/разложения с началом при приблизительно 185°C и пиком при приблизительно 196°C. Резуль-

таты TGA указывали на то, что форма С характеризуется потерей массы приблизительно 6,4% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 160°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA формы С показана на фиг. 4.

Получение формы D (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

Способ 1. 10 мг аморфной (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты суспендировали в 0,2 мл EtOAc. Полученную в результате взвесь перемешивали в течение 1 дня и получали частично кристаллическое вещество. Флакон нагревали до внешней температуры 100°C и полученную в результате взвесь перемешивали в течение 15 мин. Взвесь перемешивали в течение 3 дней после охлаждения до температуры окружающей среды и форму D идентифицировали.

Способ 2. 10 мг аморфной (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты растворяли в 0,2 мл горячего ацетона и белое твердое вещество осаждали после охлаждения прозрачного раствора до комнатной температуры. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 3 дней. Форму D идентифицировали.

Форму D (способ 2) анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблице ниже (табл.4) и показаны на фиг. 5.

Таблица 4. Пики XRPD для формы D

| Угол<br>(2θ±0,2°) | Интенсивность<br>(%) |
|-------------------|----------------------|
| 5,7               | 100,0                |
| 5,6               | 96,3                 |
| 19,5              | 70,5                 |
| 8,0               | 65,5                 |
| 21,9              | 53,5                 |
| 14,8              | 40,7                 |
| 16,5              | 36,5                 |
| 18,5              | 35,7                 |
| 11,7              | 31,9                 |
| 13,4              | 31,9                 |

Форму D (способ 2) анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма D характеризовалась эндотермическим явлением плавления с началом при приблизительно 156°C и пиком при приблизительно 175°C. Результаты TGA указывали на то, что форма D характеризуется потерей массы приблизительно 3,6% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 170°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA формы D показана на фиг. 6.

Получение формы E (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

5 мг (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты растворяли в 0,5 мл горячего IPA/H<sub>2</sub>O (3:1) и кристаллы получали после охлаждения раствора. Раствор медленно выпаривали до сухого состояния. Форму E идентифицировали.

Форму E анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблице ниже (табл.5) и показаны на фиг. 7.

Таблица 5. Пики XRPD для формы E

| Угол<br>( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ) | Интенсивность<br>(%) |
|-------------------------------------|----------------------|
| 8,3                                 | 100,0                |
| 10,2                                | 78,4                 |
| 17,5                                | 72,1                 |
| 18,6                                | 68,6                 |
| 22,1                                | 50,2                 |
| 23,3                                | 43,1                 |
| 27,4                                | 41,4                 |
| 20,4                                | 40,5                 |
| 16,0                                | 37,9                 |
| 33,7                                | 37,6                 |
| 36,9                                | 36,5                 |
| 16,5                                | 36,1                 |
| 11,6                                | 35,6                 |
| 31,9                                | 33,9                 |
| 21,6                                | 33,9                 |
| 19,6                                | 33,8                 |
| 26,6                                | 33,0                 |
| 12,6                                | 31,9                 |
| 14,9                                | 30,1                 |
| 25,0                                | 29,3                 |
| 13,9                                | 25,9                 |

Получение формы F пентагидрата (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

5 мг (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты растворяли в 1.0 мл EtOH/H<sub>2</sub>O (3:1) и полученный в результате раствор медленно выпаривали под вытяжным шкафом. Полученное в результате кристаллическое вещество идентифицировали как форму F.

Форму F анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблице ниже (табл.6) и показаны на фиг. 8.

Таблица 6. Пики XRPD для формы F

| Угол<br>( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ) | Интенсивность<br>(%) |
|-------------------------------------|----------------------|
| 5,3                                 | 100,0                |
| 7,9                                 | 88,3                 |
| 10,6                                | 75,3                 |
| 18,9                                | 69,6                 |
| 14,3                                | 64,0                 |
| 26,8                                | 60,8                 |
| 21,7                                | 60,8                 |
| 24,7                                | 60,7                 |
| 16,7                                | 57,9                 |
| 24,3                                | 55,9                 |
| 21,5                                | 53,5                 |
| 11,9                                | 53,5                 |
| 22,8                                | 46,5                 |
| 17,1                                | 44,3                 |

|      |      |
|------|------|
| 19,6 | 44,2 |
| 14,9 | 39,3 |
| 15,7 | 38,6 |
| 20,5 | 36,7 |
| 28,2 | 36,3 |
| 33,6 | 34,6 |
| 23,6 | 30,8 |
| 31,1 | 30,0 |

Форму F анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что форма F характеризуется эндотермическим явлением десольватации с началом при приблизительно 40°C и пиком при приблизительно 67°C с последующим эндотермическим явлением плавления/разложения с началом при приблизительно 185°C и пиком при приблизительно 195°C. Результаты TGA указывали на то, что форма F характеризуется потерей массы приблизительно 4,3% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA для формы F показана на фиг. 9.

10 мг (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты растворяли в 1.0 мл ацетона/H<sub>2</sub>O (4:1) и полученный в результате раствор медленно выпаривали до сухого состояния с получением формы F. Анализ структуры монокристалла показал, что она представляет собой форму пентагидрата. Кристаллографические данные: триклинная пространственная группа P1, размеры элементарной ячейки: a = 7,458(9) Å, b = 13,993(17) Å, c = 16,90(2) Å, α = 96,298(15)°, β = 91,987(13)°, γ = 91,604(14)° и V = 1751(4) Å<sup>3</sup>.

Получение натриевой соли (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5.6.12.13.22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

135 мг формы C (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло [27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (0,2 ммоль) суспендировали в 5 мл MeOH и к суспензии добавляли 200 мкл 1.0н. водного раствора NaOH. Взвесь перемешивали до растворения твердого вещества. Прозрачный раствор выпаривали и полученное в результате твердое вещество суспендировали с EtOAc в течение 3 суток. Кристаллическое вещество получали после выпаривания взвеси до сухого состояния.

Кристаллы анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблицы ниже (таблица 7) и показаны на фиг. 10.

Таблица 7. Пики XRPD для натриевой соли

| Угол (2θ±0,2°) | Интенсивность (%) |
|----------------|-------------------|
| 10,7           | 100,0             |
| 18,0           | 85,9              |
| 19,3           | 85,4              |
| 11,5           | 78,0              |
| 18,6           | 68,5              |
| 19,9           | 64,4              |
| 26,6           | 62,5              |
| 23,2           | 60,1              |
| 16,3           | 59,7              |
| 29,4           | 47,3              |
| 27,0           | 46,1              |
| 25,8           | 45,6              |
| 13,4           | 41,0              |
| 30,1           | 40,4              |
| 28,1           | 40,4              |
| 30,6           | 40,1              |
| 22,2           | 38,2              |
| 25,3           | 35,6              |
| 21,8           | 29,9              |
| 24,2           | 28,6              |

Натриевую соль анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что натриевая соль характеризовалась эндотермическим явлением десольватации в широком диапазоне температуры от приблизительно 100°C до приблизительно 200°C с последующим эндотермическим явлением плавления с началом при приблизительно 239°C и пиком при приблизительно 246°C. Результаты TGA указывали на то, что натриевая соль характеризуется потерей массы приблизительно 4.0% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 175°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA натриевой соли показана на фиг. 11.

Получение меглюминовой соли (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5.13.14.22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептаицикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты.

135 мг (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептаицикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (0,2 ммоль) суспендировали в 2 мл MeOH и добавляли 4 мл 0.05 М раствора меглюмина в MeOH. Взвесь перемешивали в течение ночи и затем выпаривали до сухого состояния. Добавляли приблизительно 2 мл EtOAc с получением взвеси и взвесь перемешивали в течение 3 дней. Кристаллическое вещество получали после выпаривания взвеси до сухого состояния.

Меглюминовую соль анализировали с помощью XRPD и результаты представлены в виде таблицы ниже (табл.8) и показаны на фиг. 12.

Таблица 8. Пики XRPD для меглюминовой соли

| Угол<br>(2θ±0,2°) | Интенсивность<br>(%) |
|-------------------|----------------------|
| 6,3               | 100,0                |
| 6,6               | 87,2                 |
| 7,6               | 73,5                 |
| 18,2              | 57,5                 |
| 8,5               | 49,7                 |
| 18,8              | 37,6                 |
| 21,8              | 28,4                 |
| 12,9              | 28,3                 |
| 16,2              | 28,1                 |
| 11,8              | 26,9                 |
| 23,8              | 25,9                 |
| 19,9              | 23,6                 |
| 22,7              | 23,4                 |
| 27,4              | 22,1                 |
| 14,3              | 20,8                 |
| 25,2              | 19,1                 |
| 15,7              | 18,1                 |

Меглюминовую соль анализировали с помощью термических методик. Результаты DSC-анализа указывали на то, что меглюминовая соль характеризовалась эндотермическим явлением десольватации в широком диапазоне температуры с началом при приблизительно 69°C и пиком при приблизительно 88°C с последующим эндотермическим явлением десольватации с началом при приблизительно 102°C и пиком при приблизительно 104°C. Результаты TGA указывали на то, что меглюминовая соль характеризуется потерей массы приблизительно 10,6% при нагревании от приблизительно 25°C до приблизительно 150°C. Иллюстративная термограмма DSC/TGA меглюминовой соли показана на фиг. 13.

Пример 6. Активность *in vivo* отдельного средства и комбинации для примера 2 в моделях опухоли множественной миеломы человека.

Способ. Пример 2 составляли в 30% 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HPBCD), pH 9 и составляли в дозы для внутривенного введения (iv) в объеме 5 мл/кг. 5×10 опухолевых клеток MOLP-8 или 10 опухолевых клеток NCI-H929 подкожно вводили в правый бок самок мышей C.B-17 SCID в объеме 0,1 мл. Объемы опухоли (измеренные штангенциркулем) рассчитывали с применением формулы: длина (мм) × ширина (мм) /0,52. Для исследования эффективности мышей рандомизировали на основе объемов опухоли и ингибирование роста оценивали посредством сравнения разности объема опухоли между контрольной группой и группой с обработкой. Введение дозы начинали, когда средний размер опухоли достигал примерно 160 мм<sup>3</sup> для MOLP-8 и примерно 230 мм<sup>3</sup> для NCI-H929.

### Результаты.

Пример 2 индуцировал дозозависимую противоопухолевую активность у мышей с опухолью, развившейся из MOLP-8 (фиг. 14). Одно iv введение примера 2 при дозе 10 или 30 мг/кг приводило в результате к значительной противоопухолевой активности, предусматривающей соответственно 52% и 92% ингибирование роста опухоли (TGI). Одно iv введение примера 2 при дозе 60 или 100 мг/кг индуцировало полную регрессию опухоли у 13 из 14 мышей, измеренную через 10 дней после введения дозы.

Пример 2 также продемонстрировал благоприятный эффект комбинации с ингибитором протеасом бортезомибом у мышей с опухолью, развитой из NCI-H929 (фиг. 15). Введение примера 2 раз в две недели при дозе 30 мг/кг в комбинации с еженедельным введением бортезомиба при дозе 1 мг/кг в результате приводило к регрессии опухоли, тогда как не наблюдали значительной противоопухолевой активности с помощью исключительно средства.

Пример 7. Активность *in vivo* отдельного средства в модели рака в виде острого миелоидного лейкоза человека.

Способ. Пример 2 составляли в 30% 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HPBCD), pH 9 и составляли в дозы для одного внутривенного (iv) введения в объеме 5 мл/кг. 10 опухолевых клеток MV-4-11 подкожно вводили в правый бок самок мышей C.B-17 SCID в объеме 0,1 мл. Объемы опухоли (измеренные штангенциркулем), вес тела животного и свойства опухоли регистрировали дважды в неделю на протяжении исследования. Объемы опухоли (измеренные штангенциркулем) рассчитывали с применением формулы: длина (мм) × ширина (мм)<sup>2</sup>/0,52. Для исследования эффективности мышей рандомизировали на основе объемов опухоли и ингибирование роста оценивали посредством сравнения разности объема опухоли между контрольной группой и группой с обработкой. Введение дозы начинали, когда средний размер опухоли достигал примерно 230 мм.

### Результаты.

Обработка примером 2 приводила в результате к значительной противоопухолевой активности у мышей с подкожными опухолями, развившимися из MV-4-11. У мышей, получавших одну дозу 100 мг/кг примера 2, наблюдали 100% регрессию опухоли (фиг. 16). Ответ являлся продолжительным, при этом у 4 из 6 мышей не наблюдали опухоли через 16 дней после проведения терапии. У мышей, получавших один раз в неделю iv введения 30 мг/кг примера 2, также наблюдали регрессию опухоли (~73% на день 6), при этом у 1 из 6 мышей не наблюдали опухоли через 16 дней после начала терапии.

Пример 8. Эффективность связывания *in vitro* примеров 1, 2 и 3.

TR-FRET-анализ биохимического связывания для измерения разрушения белкового комплекса.

TR-FRET-анализ применяли для оценки способности соединений нарушать взаимодействие между рекомбинантным Mcl-1 человека с меченым зондом в виде пептида BIM.

Анализ составляли так, что белок Mcl-1 с GST-меткой инкубировали с меченым европием антителом к GST и меченым HyLite Fluor 647 пептидом, соответствующим домену ВНЗ BIM. Значения IC<sub>50</sub> соединения оценивали, следуя 10-точечной полулогарифмической log<sub>10</sub> схеме разведения, начиная с концентрации соединения 100 мкМ или 10 мкМ. Более конкретно, фермент Mcl-1 человека от Mcl-1 (E171-G327) клонировали в векторе сверхэкспрессии, экспрессировали в виде слитого белка с GST-меткой на N-конце в *E. coli*, а затем очищали посредством аффинной и эксклюзионной хроматографии на глутатион-сефарозе. Анализ проводили в 384-луночных планшетах низкого объема (номер по каталогу Greiner №784075) и осуществляли в присутствии и в отсутствие соединения, представляющего интерес. Каждая лунка с 12 мкл анализируемой смеси содержала 10 мМ Tris (pH 7,4), 1,0 мМ DTT, 0,005% Tween-20, 150 мМ NaCl, 10% DMSO и 1,5 нМ GST Mcl-1, 0,5 нМ LanthaScreen антитела к GST с Eu-меткой (номер по каталогу Invitrogen № PV5594), 4,0 нМ пептида BIM, меченного с помощью HyLite Fluor 647 [C(Hilyte647 C2-малеимид)-WIAQERRIGDEFN (SEQ ID NO:1)]. Реакционные смеси инкубировали при 24°C в течение 90 мин перед считыванием на спектрофотометре Тесап M1000 с возбуждением при 340 нм и испусканием при 612 нм и 665 нм. Затем соотношение интенсивности флуоресцентного испускания при 665 нм и интенсивности при 612 нм рассчитывали для каждой реакционной смеси и зависимость ответа от дозы для концентрации тестируемого соединения аппроксимировали с выбором модели аппроксимации, которая обеспечит наилучшее качество аппроксимации с применением автоматического подбора параметра для получения значений IC<sub>50</sub> для каждого тестируемого соединения. В табл.9 представлены результаты TR-FRET-анализа для связывания Mel 1.

Расчет соотношения = испускание при 665 нм/испускание при 612 нм \* 10000 % ингибирования=100 - [(Тестовое соотношение - Min (контроль соединением))/(Max (контроль DMSO)- Min (контроль соединением))].

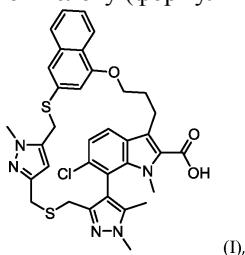
Таблица 9

| Соединение                   | IC <sub>50</sub><br>в<br>отношении Mcl-1<br>(нМ) |
|------------------------------|--|
| Пример 1<br>(соединение I)   | <3   |
| Пример 2<br>(соединение II)  | <3   |
| Пример 3<br>(соединение III) | 67   |

Примечание: активность каспазы для примера 3 (соединение III), указанная в табл.1, и активность примера 3 (соединение III) согласно FRET, указанная в табл.9, сильно зависят от энантиомерной чистоты, поскольку основная активность возникает из-за остаточной примеси в виде R<sub>a</sub>-энантиомера (пример 2, соединение II). Поэтому образцы с более низкой энантиомерной чистотой проявляют повышенную эффективность в данных анализах. Представленные данные представляют собой геометрические средние значения нескольких измерений для образцов различной энантиомерной чистоты.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой 17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновую кислоту (формулы I)

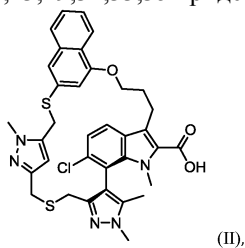


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1.

3. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п.1.

4. Соединение по п.1, где соединение формулы I характеризуется структурой (R<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (формулы II)

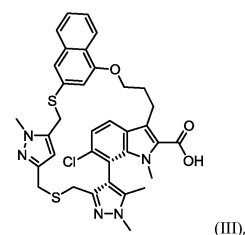


или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4.

6. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п.4.

7. Соединение по п.1, где соединение формулы I характеризуется структурой (S<sub>a</sub>)-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты (формулы III)



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7.

9. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п.7.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-9 в кристаллической форме.

11. Соединение по п.4, представляющее собой форму А моногидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой дифракции рентгеновских лучей на порошке (XRPD), содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $5.4^\circ$ ,  $7.0^\circ$ ,  $8.4^\circ$ ,  $10.7^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $13.1^\circ$ ,  $14.4^\circ$ ,  $15.1^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $17.1^\circ$  и  $18.2^\circ$ .

12. Соединение по п.11, характеризующееся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $7.0^\circ$ ,  $8.4^\circ$  и  $12.5^\circ$ .

13. Соединение по п.4, представляющее собой форму С ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $5.1^\circ$ ,  $6.8^\circ$ ,  $8.1^\circ$ ,  $10.1^\circ$ ,  $12.0^\circ$ ,  $14.1^\circ$ ,  $14.8^\circ$ ,  $15.3^\circ$ ,  $16.5^\circ$  и  $17.2^\circ$ .

14. Соединение по п.4, представляющее собой форму D ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $5.7^\circ$ ,  $8.0^\circ$ ,  $11.7^\circ$ ,  $13.4^\circ$ ,  $14.7^\circ$ ,  $16.5^\circ$ ,  $18.5^\circ$ ,  $19.5^\circ$  и  $21.9^\circ$ .

15. Соединение по п.4, представляющее собой форму E ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $8.3^\circ$ ,  $10.2^\circ$ ,  $11.6^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.9^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $16.0^\circ$ ,  $16.5^\circ$ ,  $17.5^\circ$  и  $18.6^\circ$ .

16. Соединение по п.4, представляющее собой форму F пентагидрата ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $5.4^\circ$ ,  $7.9^\circ$ ,  $10.6^\circ$ ,  $11.9^\circ$ ,  $12.9^\circ$ ,  $14.3^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $15.7^\circ$ ,  $17.0^\circ$  и  $18.9^\circ$ .

17. Соединение по п.16, характеризующееся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $7.9^\circ$ ,  $11.9^\circ$  и  $17.0^\circ$ .

18. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п.4, представляющая собой натриевую соль ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $10.7^\circ$ ,  $11.5^\circ$ ,  $13.4^\circ$ ,  $15.3^\circ$ ,  $16.3^\circ$ ,  $18.0^\circ$ ,  $18.6^\circ$ ,  $19.2^\circ$ ,  $19.9^\circ$  и  $23.2^\circ$ .

19. Фармацевтически приемлемая соль соединения по п.4, представляющая собой меглюминовую соль ( $R_a$ )-17-хлор-5,13,14,22-тетраметил-28-окса-2,9-дитиа-5,6,12,13,22-пентаазагептацикло[27.7.1.1<sup>4,7</sup>.0<sup>11,15</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>20,24</sup>.0<sup>30,35</sup>]октатриаконта-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-тридекаен-23-карбоновой кислоты, характеризующуюся рентгенограммой XRPD, содержащей по меньшей мере один пик, выраженный в градусах  $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ), выбранный из приблизительно  $6.3^\circ$ ,  $7.6^\circ$ ,  $8.5^\circ$ ,  $9.2^\circ$ ,  $11.8^\circ$ ,  $12.9^\circ$ ,  $14.3^\circ$ ,  $15.7^\circ$  и  $18.2^\circ$ .

20. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтическое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

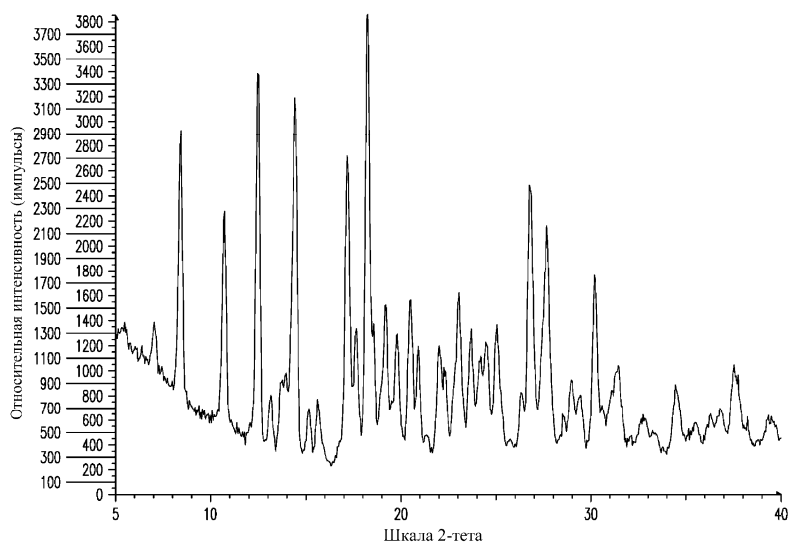
21. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении рака.

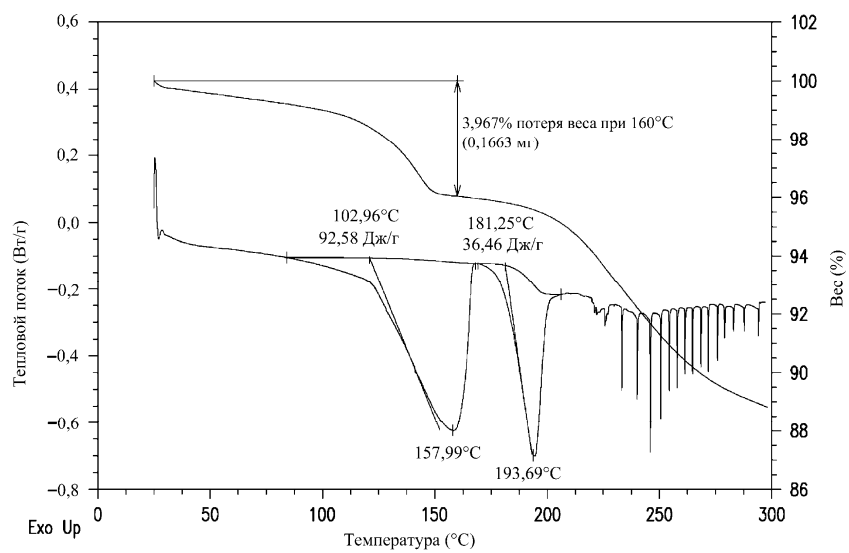
23. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака.

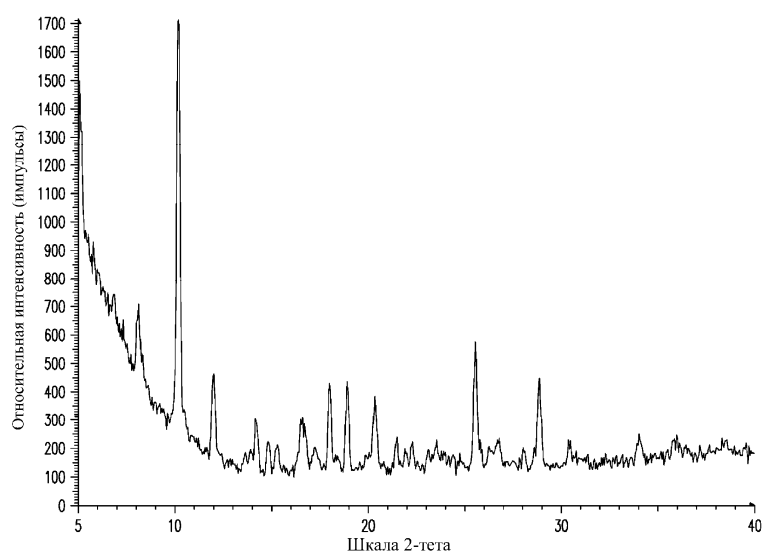




Фиг. 1

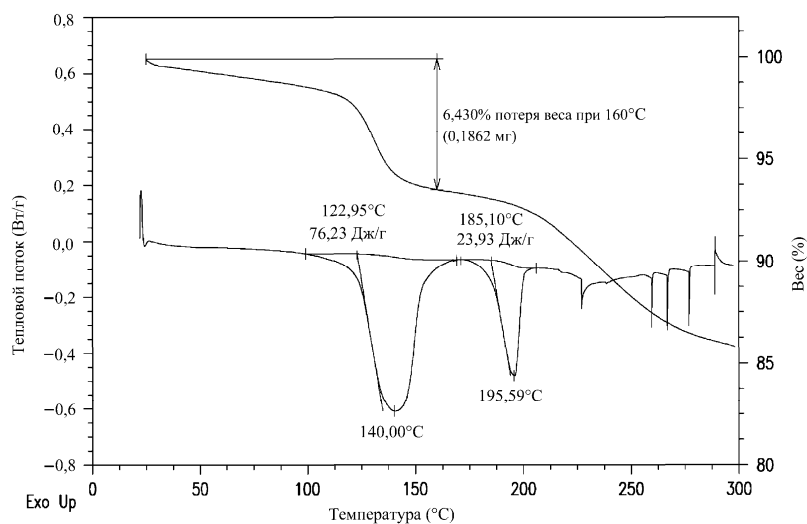


Фиг. 2

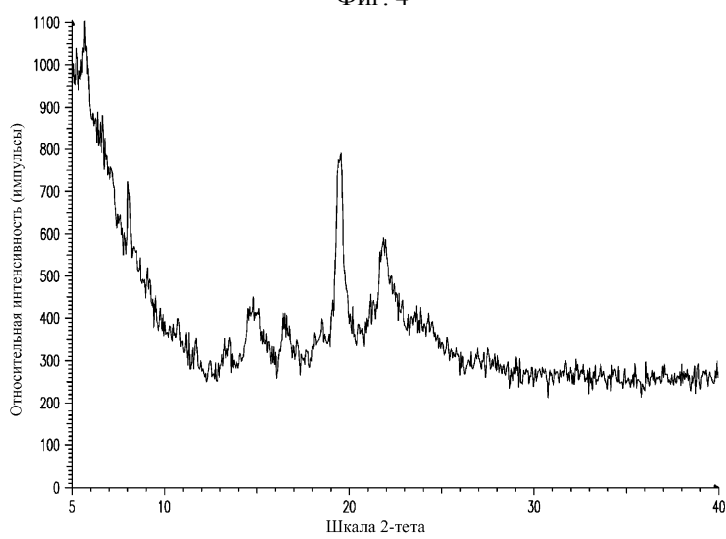


Фиг. 3

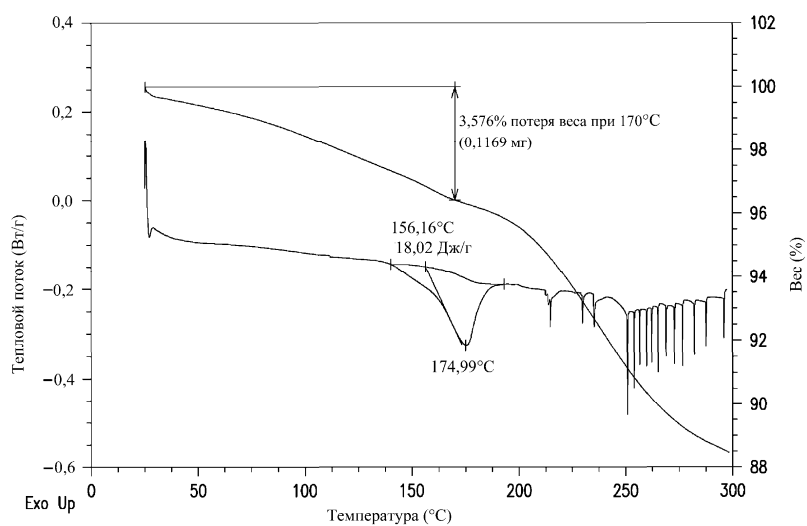
036551



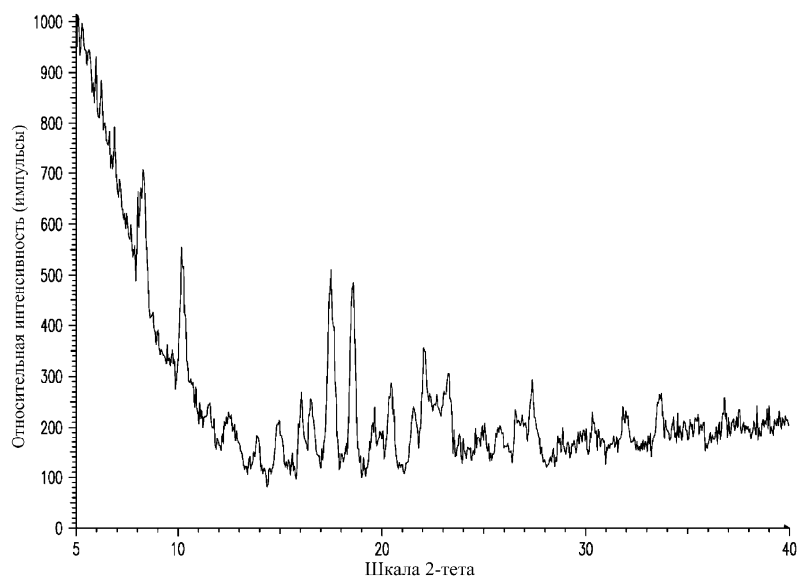
Фиг. 4



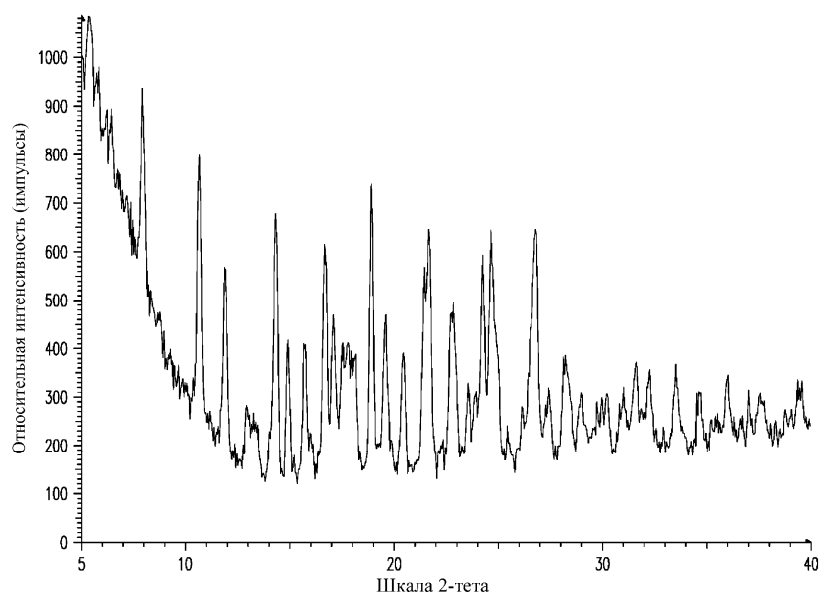
Фиг. 5



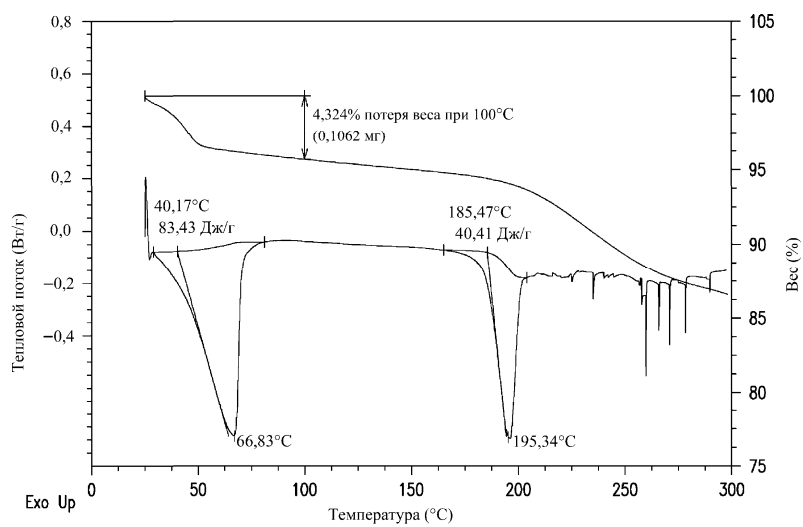
Фиг. 6



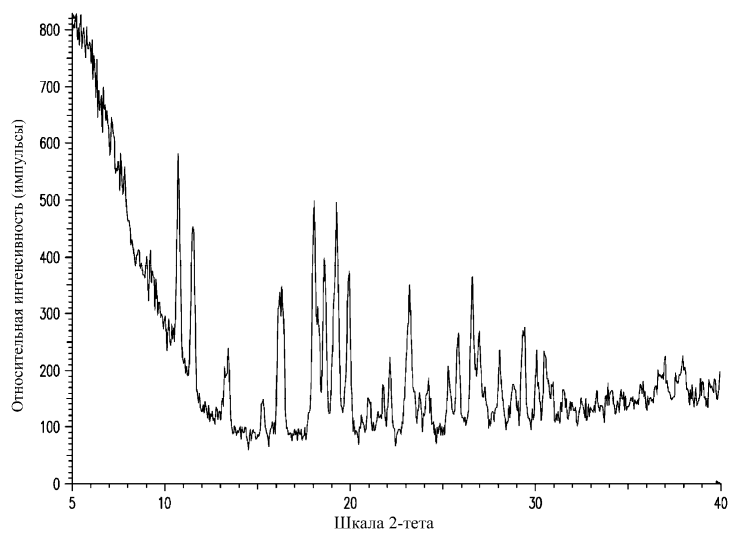
Фиг. 7



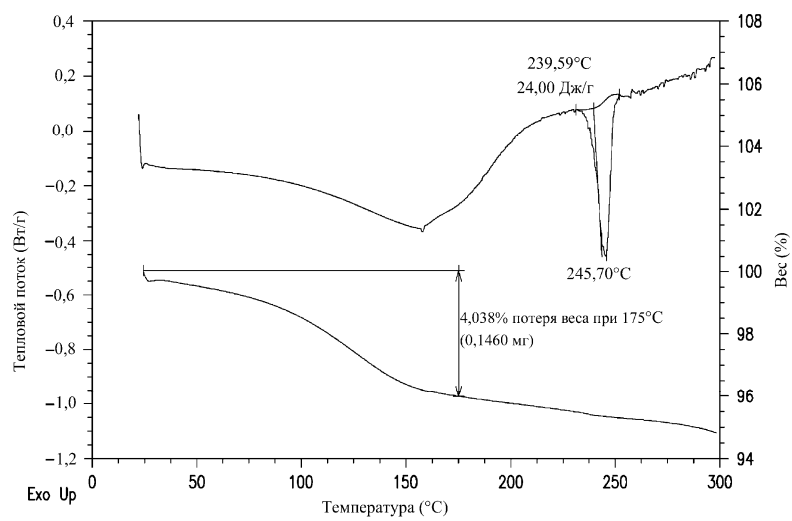
Фиг. 8



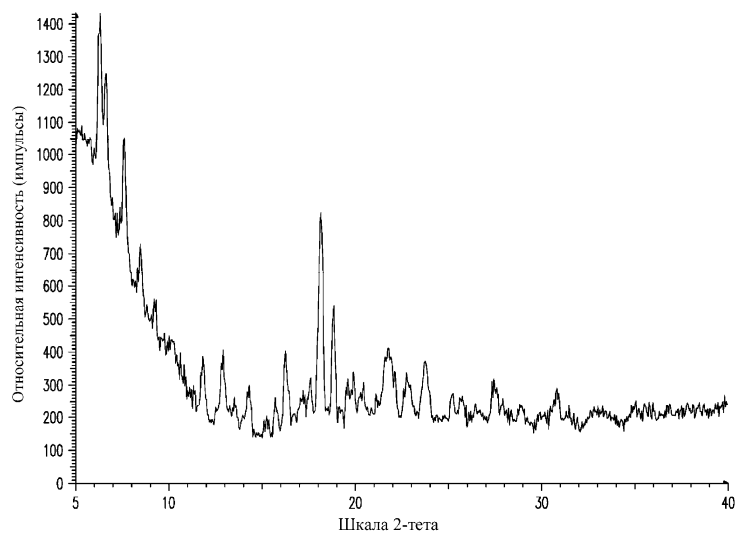
Фиг. 9



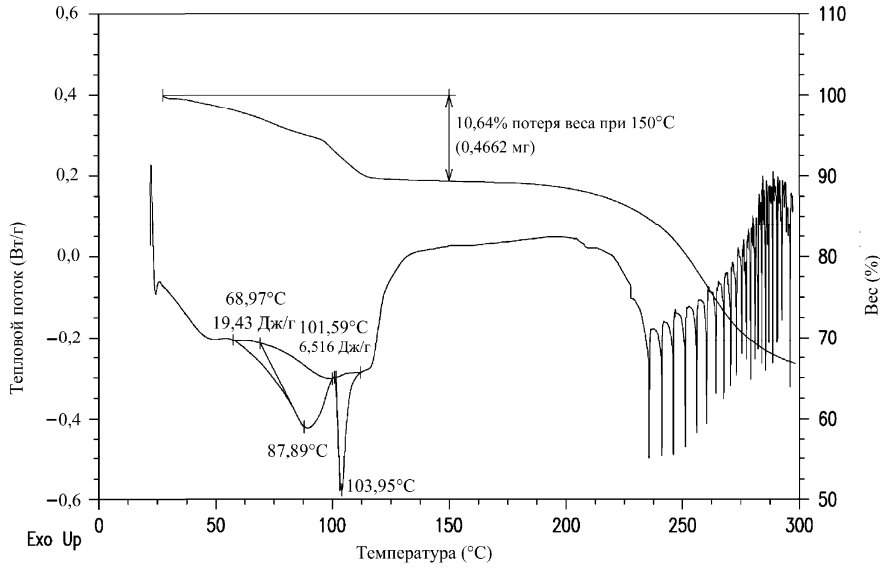
Фиг. 10



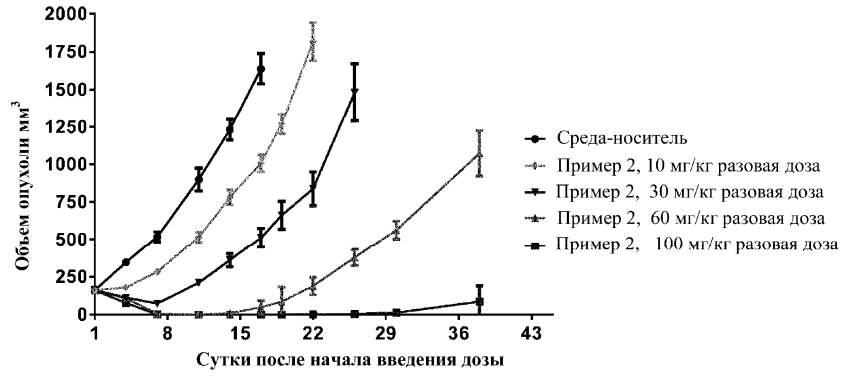
Фиг. 11



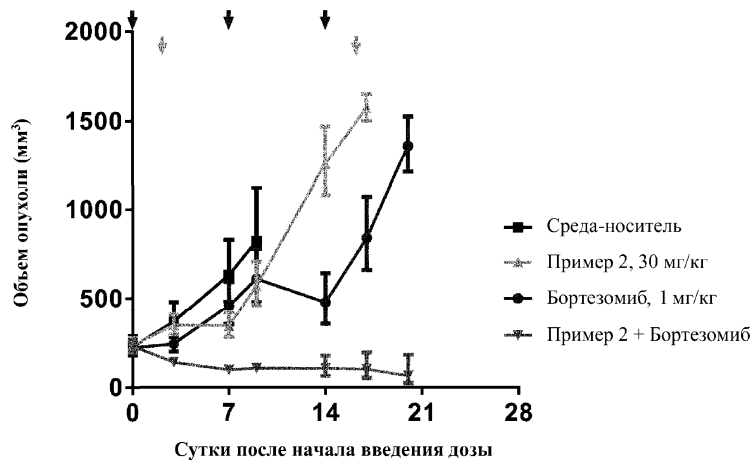
Фиг. 12



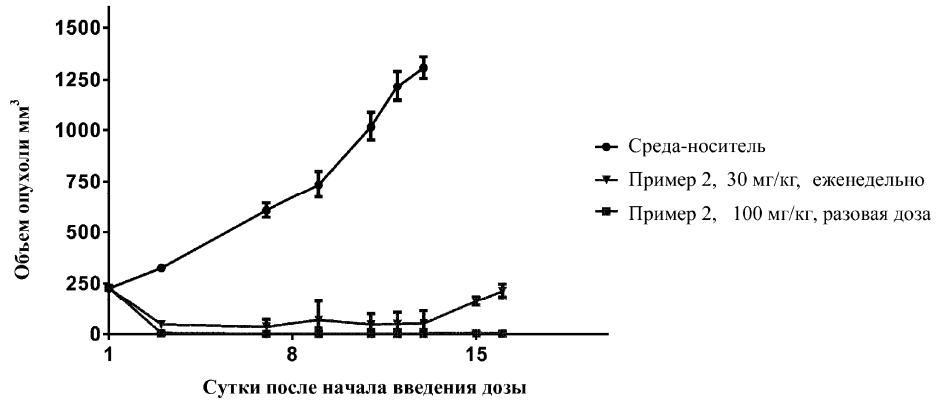
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

