

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091856 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.07

(51) Int. Cl. A61K 47/54 (2017.01)
C07H 19/10 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.02.04

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ ГЕМЦИТАБИНА
МОНОФOSФАТА

(31) 62/625,820

(72) Изобретатель:
Эверетт Стивен Альберт, Коберн
Крейг Алан (US)

(32) 2018.02.02

(33) US

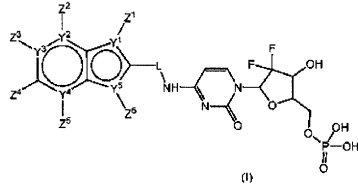
(86) PCT/US2019/016557

(87) WO 2019/152955 2019.08.08

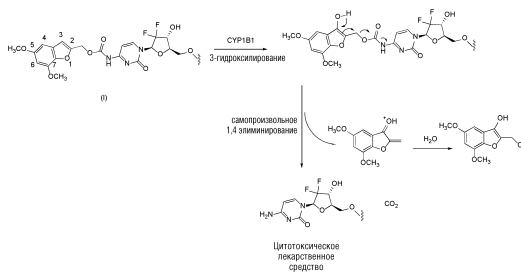
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:
МАВЕРИКС ОНКОЛОДЖИ, ИНК.
(US)

(57) Раскрыты соединения, имеющие формулу (I)



или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, где L, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵, Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ являются, каждый, такими, как определено в описании; их композиции; их применения и способы их применения.



202091856

A1

A1

202091856

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564340EA/081

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ ГЕМЦИТАБИНА МОНОФОСФАТА

Притязание на приоритет

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки США № 62/625820, поданной 2/2/2018, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым низкомолекулярным лекарственным конъюгатам (SMDC) для применения в лечении или профилактике злокачественных опухолей и других пролиферативных состояний, которые, например, характеризуются клетками, экспрессирующими цитохром P450 1B1 (ген CYP1B1) и его аллельные варианты. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или более таких соединений для применения в лекарственной терапии, например, для лечения или профилактики злокачественных опухолей или других пролиферативных состояний, а также к способам лечения злокачественных опухолей или других состояний у пациентов - человека или животного, не являющегося человеком. Другие аспекты изобретения дополнительно раскрыты в описании.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

CYP1B1 является членом семейства диоксин-индуцируемых генов CYP1, которое также включает CYP1A1 и CYP1A2, как описано Sutter и соавторами (J Biol. Chem., May 6; 269(18):13092-9, 1994). CYP1B1 представляет собой фермент гемитиолатмонооксигеназу, который способен метаболизировать и активировать различные субстраты, включая стероиды, ксенобиотики, лекарственные средства и/или SMDC. Белок CYP1B1 экспрессируется с высокой частотой в широком диапазоне первичных и метастатических злокачественных опухолей человека различных гистогенных типов и не экспрессируется или находится на незначительных уровнях в нормальной ткани (см. например: McFadyen MC, Melvin WT and Murray GI, "Cytochrome P450 Enzymes: Novel Options for Cancer Therapeutics", Mol Cancer Ther., 3(3): 363-71, 2004; McFadyen MC and Murray GI, "Cytochrome P450 1B1: a Novel Anticancer Therapeutic Target", Future Oncol., 1(2): 259-63, 2005).

Более конкретно, было показано, что CYP1B1 экспрессируется в злокачественных опухолях мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легких, печени, яичников, предстательной железы и кожи, но не экспрессируется в соответствующей нормальной ткани. Например, Barnett с соавторами в Clin. Cancer Res., 13(12): 3559-67, 2007, сообщили, что CYP1B1 сверхэкспрессирован в глиальных опухолях, включая глиобластомы, анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы, но не в здоровой ткани головного мозга; Carnell с соавторами в Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 58(2): 500-9, 2004,

сообщали, что CYP1B1 сверхэкспрессирован в аденокарциномах предстательной железы, но не в нормальной ткани предстательной железы; Carnell с соавторами в 2004 г (в том же источнике) также показали, что CYP1B1 экспрессируется в (n=22, 100%) карцинах мочевого пузыря; Downie с соавторами в *Clin. Cancer Res.*, 11(20): 7369-75, 2005 и McFadyen с соавторами в *Br. J. Cancer*, 85(2): 242-6, 2001, сообщали об увеличении экспрессии CYP1B1 при первичной и метастатической злокачественной опухоли яичника, но не в здоровой ткани яичника; и Gibson с соавторами в *Mol. Cancer Ther.*, 2(6): 527-34, 2003, и Kumarakulasingham с соавторами в *Clin. Cancer Res.*, 11(10): 3758-65, 2005, сообщали, что CYP1B1 сверхэкспрессирован в аденокарциноме толстой кишки по сравнению с соответствующей здоровой тканью.

Некоторые исследования показали, что CYP1B1 сверхэкспрессирован в злокачественной опухоли молочной железы по сравнению с соответствующей нормальной тканью (см., например: Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, McKay JA, Greenlee WF, Burke MD and Melvin WT, "Tumor-Specific Expression of Cytochrome P450 CYP1B1", *Cancer Res.*, 57(14): 3026-31, 1997; Haas S, Pierl C, Harth V, Pesch B, Rabstein S, Bruning T, Ko Y, Hamann U, Justenhoven C, Brauch H and Fischer HP, "Expression of Xenobiotic and Steroid Hormone Metabolizing Enzymes in Human Breast Carcinomas". *Int. J. Cancer*, 119(8): 1785-91, 2006; McKay JA, Murray GI, Ah-See AK, Greenlee WF, Marcus CB, Burke MD and Melvin WT, "Differential Expression of CYP1A1 and CYP1B1 in Human Breast Cancer", *Biochem. Soc. Trans.*, 24(2): 327S, 1996).

Everett с соавторами в *J. Clin. Oncology*, 25: 18S, 2007, сообщали, что CYP1B1 сверхэкспрессирован в злокачественной меланоме и в очагах при диссеминированном поражении, но не в здоровой коже. Chang с соавторами в *Toxicol. Sci.*, 71 (1): 11-9, 2003, сообщали, что белок CYP1B1 не присутствует в нормальной печени, однако Everett с соавторами в 2007 г (в том же источнике) подтвердили сверхэкспрессию CYP1B1 в метастазах меланомы IV стадии в печени, но не в соседней здоровой ткани печени.

Greer с соавторами в *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 45: 3701, 2004, сообщали, что CYP1B1 сверхэкспрессируется в процессе развития плоскоклеточного рака головы и шеи, но не в здоровом эпителии.

McFadyen с соавторами в *Br. J. Cancer*, 91(5): 966-71, 2004, описали обнаружение CYP1B1 в карциномах почки, но не в соответствующей здоровой ткани.

Murray с соавторами в 2004г (в том же источнике) описали использование иммуногистохимии с целью показать сверхэкспрессию CYP1B1 в клетках злокачественной опухоли легкого по сравнению со здоровой тканью легкого. Su с соавторами в *Anti-Cancer Res.*, 2, 509-15, 2009, описали использование иммуногистохимии с целью показать сверхэкспрессию CYP1B1 в немелкоклеточной злокачественной опухоли легкого на поздней стадии IV по сравнению с ранними стадиями заболевания.

Из множества приведенных выше источников очевидно, что экспрессия CYP1B1 характерна для ряда различных злокачественных опухолей и других пролиферативных состояний, и что экспрессия CYP1B1 может применяться для определения такого ряда

различных злокачественных опухолей и других состояний. Поскольку нормальные (незлокачественные) клетки не экспрессируют значительные уровни CYP1B1, также можно разумно ожидать, что соединения, которые демонстрируют цитотоксичность в клетках, экспрессирующих CYP1B1, но которые по существу не цитотоксичны в нормальных клетках, будут применяться в качестве специфических противоопухолевых средств при злокачественных опухолях, характеризующихся экспрессией CYP1B1. Под “специфические” подразумевается, что такие соединения могут быть доставлены системно и будут активированы только в присутствии злокачественных клеток, экспрессирующих CYP1B1, оставаясь по существу нетоксичными для остальной части организма.

Кроме того, известно, что ряд ферментов цитохрома P450 метаболизирует и детоксифицирует различные противоопухолевые препараты. McFadyen с соавторами (Biochem Pharmacol. 2001, Jul 15; 62(2): 207-12) продемонстрировали значительное снижение восприимчивости к доцетакселу в клетках, экспрессирующих CYP1B1, по сравнению с клетками, не экспрессирующими CYP1B1. Эти данные указывают на то, что присутствие CYP1B1 в клетках может снизить их восприимчивость к некоторым цитотоксическим лекарственным средствам. Соответственно CYP1B1-активируемые SMDC могут применяться для лечения злокачественных опухолей, устойчивость которых к лекарственному средству опосредована CYP1B1.

Кроме того, ген CYP1B1 является высоко полиморфным при злокачественной опухоли, причем было идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов, содержащихся в гене CYP1B1, которые изменяют экспрессию и/или активность кодируемого белка. Из них аллель CYP1B1*3 (4326C>G; L432V) характеризуется как повышенной экспрессией, так и ферментной кинетикой CYP1B1 в отношении нескольких субстратов, как описано Sissung и соавторами в Mol Cancer Ther., 7 (1): 19-26, 2008, и приведенных в этом источнике ссылках. Эти данные указывают на то, что не только CYP1B1, но и аллельные варианты фермента также могут содействовать активации SMDC и воздействию на злокачественную опухоль.

SMDC подвергались исследованию в качестве средства для снижения нежелательной токсичности или какого-либо другого отрицательного свойства лекарственного средства без потери эффективности. SMDC представляет собой лекарственное средство, которое было химически модифицировано с целью сделать его неактивным, но которое, после введения, метаболизируется или иным образом превращается в активную форму лекарственного средства в организме. Сверхэкспрессия CYP1B1 в первичных опухолях и метастазах, по сравнению со здоровой тканью, предоставляет значительные возможности для разработки CYP1B1-активируемых SMDC для направленной терапии злокачественной опухоли, как описано McFadyen с соавторами в Mol Cancer Ther., 3(3), 363-71, 2004. Действительно, открытие и разработка CYP1B1-активируемых SMDC для направленной терапии злокачественной опухоли, вероятно, обеспечит значительные фармакологические преимущества по сравнению с

существующими неспецифическими цитохром Р450-активируемыми SMDC, которые используются в клинической практике, такими как SMDC алкилирующие агенты, циклофосамид, ифосфамид, дакарбазин, прокарбазин, который активируется видами цитохрома Р450, экспрессируемыми в здоровой ткани, что рассмотрено Patterson LH и Murray GI в Curr Pharm Des., 8(15): 1335-47, 2002.

Использование в дизайне SMDC химической структуры, называемой “триггер-линкер-эффектор”, требует активации триггера для инициирования фрагментации линкера с высвобождением эффектора (обычно активного лекарственного средства), биологическая активность которого скрыта в форме SMDC. Модульный дизайн специфичных SMDC, нацеленных на опухоль, экспрессирующую цитохромы Р450, такие как CYP1B1, требует (1) идентификации селективных триггерных фрагментов, (2) использования биостабильных линкеров, которые эффективно фрагментируются после триггерной активации (обычно путем ароматического гидроксирования), и (3) подходящие эффекторы или лекарственные средства, которые не оказывают влияние на эффективность триггерного процесса.

В WO 99/40944 описаны SMDC, которые содержат фрагмент лекарственного средства, связанный с каркасом носителя, при этом SMDC, как описано, активируется путем гидроксирования CYP1B1 с высвобождением фрагмента лекарственного средства.

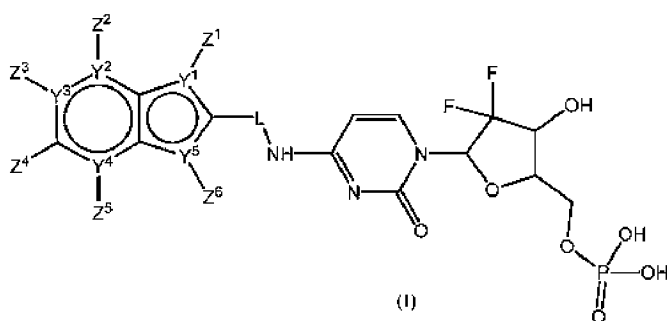
В WO 2010/125350 также описаны SMDC, активируемые путем гидроксирования CYP1B1 для высвобождения фрагмента лекарственного средства.

Соответственно, остается значительная потребность в новых SMDC, которые применяются для нуждающихся в этом пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к описанным SMDC, имеющим новые структурные и функциональные признаки, причем эти новые признаки были разработаны для удовлетворения неудовлетворенных потребностей пациентов, нуждающихся в этих SMDC.

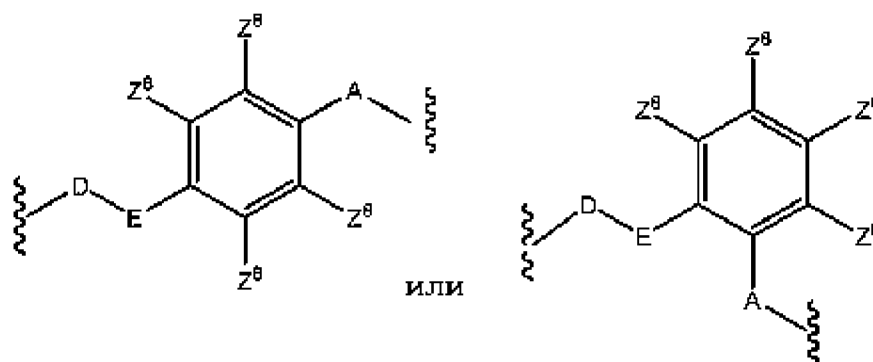
В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, сольвату или стереоизомеру,

где:

-L- определен как: $-(C_1-C_5)$ алкилен-О-С(О)-, $-(C_3-C_5)$ алкенилен-О-,



A представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен-О-С(О)-;

E представляет собой -О-, -О-С(О)N(Н)-, -О-С(S)N(Н)- или -S- или -S-С(О)N(Н)-;

D представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- или $-(C_3-C_5)$ алкенилен-;

Y^1 представляет собой С=С, углерод или азот, причем, если Y^1 представляет собой азот, Z^1 отсутствует;

Каждый из Y^4 и Y^5 независимо представляет собой углерод или азот, причем, если Y^3 представляет собой азот, Z^3 отсутствует, и если Y^4 представляет собой азот, Z^5 отсутствует;

Y^2 представляет собой С или N, причем, если Y^2 представляет собой азот, Z^2 отсутствует;

Y^5 представляет собой атом кислорода, углерода, азота или серы, причем Z^6 отсутствует, если Y^5 представляет собой атом кислорода или серы;

Каждый из Z^1 и Z^2 , если присутствует, независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, amino, гидроксид, тио, галоген, карбокси, формил, нитро и циано, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый независимо выбран из водорода, алкила, дейтерированного алкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, amino, алкиламино, аралкиламино, ариламино, гидроксид, тио, галоген, карбокси, формил, нитро и циано, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

при условии, что, по крайней мере, один из Z^1 , Z^2 или Z^4 представляет собой Н;

Z⁶ выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила и аралкила, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Каждый Z⁸ независимо представляет собой водород, незамещенный C₁-C₆ алкил, замещенный C₁-C₆ алкил, незамещенный C₁-C₆ алкокси, незамещенный дейтерированный C₁-C₆ алкокси, замещенный C₁-C₆ алкокси и замещенный дейтерированный C₁-C₆ алкокси, где замещенный алкил, алкокси и дейтерированный алкокси замещены одной или более группами, выбранными из amino, моно- или дизамещенного amino, циклического C₁-C₅ алкиламино, имидазолила, C₁-C₆ алкилпиперазинила, морфолино, тиола, тиоэфира, тетразола, карбоновой кислоты, сложного эфира, амидо, моно- или дизамещенного амидо, N-связанного амида, N-связанного сульфонида, сульфокси, сульфоната, сульфонила, сульфокси, сульфината, суфинила, фосфонокси, фосфата или сульфонида, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси и арил необязательно замещены 1-3 атомами галогена.

Другой аспект изобретения относится к соединению по изобретению, описанному в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, амиду или сольвату для применения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект изобретения относится к соединению по изобретению, описанному в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, амиду или сольвату для применения в способе лечения или профилактики пролиферативного состояния.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики, включающему введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по изобретению, описанному в описании, пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики, включающему введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, описанного в описании, пациенту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, причем пролиферативное состояние представляет собой злокачественную опухоль, выбранную из злокачественной опухоли мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легких, печени, яичников, поджелудочной железы, простаты или кожи.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения или профилактики пролиферативного состояния, причем указанный способ включает введение терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по изобретению, описанного в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата, субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике.

Другой аспект изобретения относится к применению соединения по изобретению, описанному в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира,

амида или сольвата для получения лекарственного средства для применения в способе лечения или профилактики пролиферативного состояния.

Другой аспект включает способ диагностики у пациента опухолевых клеток, экспрессирующих фермент CYP1B1, включающий (а) введение пациенту специфического SMDC, описанного в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе; (b) определение количества соответствующего гидроксированного метаболита, который впоследствии продуцируется; и (с) корреляцию количества с присутствием или отсутствием опухолевых клеток у пациента.

Другой аспект изобретения относится к способу (1) идентификации присутствия опухоли у пациента; и (2) лечения пациента, идентифицированного как нуждающегося в таком лечении, путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по изобретению, описанного в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата.

Другой аспект изобретения относится к промежуточным соединениям, которые можно использовать для получения определенных соединений формулы (I), причем промежуточное соединение является таким, как определено в формуле (I), или их фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров, амидов, сольватов или стереоизомеров.

Другие аспекты и варианты осуществления изобретения будут следовать из нижеследующего обсуждения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1a показан механизм CYP1B1-индуцированного 3-гидроксирования (5,7-ди(метокси)бензофуран-2-ил)метил-(1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)карбамата (I) с последующим самопроизвольным высвобождением молекулы цитотоксического эффектора путем 1,4 элиминирования.

На фиг. 1b показан механизм CYP1B1-индуцированного 4-гидроксирования (5,7-ди(метокси)бензофуран-2-ил)метил-(1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксилметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)карбамата (I) с последующим самопроизвольным высвобождением молекулы цитотоксического эффектора путем 1,6 элиминирования.

На фиг. 1c показан механизм CYP1B1-индуцированного 6-гидроксирования (5,7-ди(метокси)бензофуран-2-ил)метил-(1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксилметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)карбамата (I) с последующим самопроизвольным высвобождением молекулы цитотоксического эффектора путем 1,8 элиминирования.

На фиг. 1d показан механизм CYP1B1-индуцированного C-6 деалкилирования (5,6,7-три(метокси)бензофуран-2-ил)метил-(1-((2R,4R,5R)-3,3-дифтор-4-гидрокси-5-(гидроксилметил)тетрагидрофуран-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-4-ил)карбамата

(II) с последующим самопроизвольным высвобождением молекулы цитотоксического эффектора путем 1,6 элиминирования.

На фиг.2а показана средняя концентрация гемцитабина и dFdU в плазме после внутривенного введения гемцитабина мышам CD-1.

На фиг.2b показана средняя концентрация в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **Int 1-4** мышам CD-1.

На фиг.3а показаны концентрации в плазме **соединения 1**, **Int 1-4**, гемцитабина, dFdU и гемцитабина монофосфата после внутривенного введения **соединения 1** (11,6 мг/кг и 23,2 мг/кг) самцам мышей CD-1.

На фиг.3b показаны концентрации в плазме **соединения 1**, **Int 1-4**, гемцитабина, dFdU и гемцитабина монофосфата после внутривенного введения **Int 1-4** (10,0 мг/кг, композиции 1 и 2) самцам мышей CD-1.

На фиг.4 показана концентрация **Int 3-3**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **Int 3-3** мышам CD-1.

На фиг.5 показаны значения C_0 или C_{max} **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU в здоровой ткани и плазме после внутривенного введения **Int 1-4** мышам CD-1.

На фиг.6 показаны значения C_0 или C_{max} гемцитабина и dFdU в здоровой ткани и плазме после внутривенного введения гемцитабина мышам CD-1.

На фиг.7 показаны средние концентрации в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **Int 1-4** самцу яванского макака.

На фиг.8а показаны средние концентрации в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **Int 1-4** самцу яванского макака.

На фиг.8b показаны средние концентрации гемцитабина и dFdU в плазме после внутривенного введения гемцитабина (2,65 и 5 мг/кг) самцу яванского макака.

На фиг.9а показаны концентрации в плазме **соединения 1**, **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **соединения 1** (5 мг/кг) самцу яванского макака.

На фиг.9b показана концентрация гемцитабина и dFdU в плазме после внутривенного введения гемцитабина самцу яванского макака.

На фиг.10а показана средняя концентрация гемцитабина и dFdU в плазме после внутривенного введения гемцитабина самцам крыс линии Спрег-Доули.

На фиг.10b показана средняя концентрация в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdU после внутривенного введения **Int 1-4** самцам крыс линии Спрег-Доули.

На фиг.11 показана средняя концентрация в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdu после внутривенного введения **Int 1-4** самцу собаки породы бигль.

На фиг.12а показана средняя концентрация в плазме **Int 1-4**, гемцитабина и dFdu после внутривенного введения **Int 1-4** самцу собаки породы бигль.

На фиг.12b показана средняя концентрация гемцитабина и dFdu в плазме после внутривенного введения гемцитабина самцу собаки породы бигль.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны SMDC, в которых молекула эффектора представляет собой аналог гемцитабина, выполняющий фармакологическую функцию.

Эти эффекторные молекулы химически модифицируются путем их взаимодействия с образованием соединения формулы (I). Гидроксилирование соединений формулы (I), такое как CYP1B1-индуцированное гидроксилирование, обеспечивает высвобождение молекулы гемцитабина посредством распада соединений формулы (I), происходящего в результате гидроксилирования или гидроксилирования через образование эпоксида. Альтернативно, деалкилирование соединений формулы (II), такое как CYP1B1-индуцированное деалкилирование, обеспечивает высвобождение молекулы гемцитабина посредством распада соединений формулы (II).

Обобщенно, структура соединений формулы (I) может рассматриваться как состоящая из трех частей: триггерная область, линкер и монофосфорилированная молекула гемцитабина. Триггер служит субстратом для обычно CYP1B1-индуцируемого гидроксилирования и, в целом, может подразумеваться, что он включает бициклический фрагмент, изображенный в левой части формулы (I), и его заместители, то есть включает ту часть соединений, которые содержат $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ и оставшиеся атомы углерода, к которым присоединены некоторые из этих фрагментов.

Триггерная область соединений присоединяется через линкерную область, содержащую L, причем линкерная область присоединяется к эффекторной молекуле, которая обозначена соответствующим образом. В нижеследующем пояснении делается ссылка на ряд терминов, которые следует понимать как имеющие указанное ниже значение, если из контекста не следует иное.

В случае, когда химические структуры изображены или описаны, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода имеют водородное замещение, чтобы соответствовать валентности, равной четырем. Например, для химического фрагмента $-C(C)_3$ подразумевается девять атомов водорода, так что структура представляет собой $-C(CH_3)_3$. Иногда конкретный атом в структуре описывается в формуле, представленной в буквенном виде, как имеющий водород или атомы водорода в качестве заместителя (явным образом определенный водород), например $-CH_2CH_2-$. Специалисту в данной области понятно, что, для обеспечения краткости и простоты описания сложных структур, вышеуказанные иллюстративные методы являются типичными в области химических соединений.

Если место присоединения не показывает иное, то химические фрагменты, перечисленные в определениях переменных формулы (I) и во всех их вариантах, следует читать слева направо, причем правая часть непосредственно присоединена к исходной структуре в соответствии с определением. Однако, если место присоединения показано в левой части химического фрагмента (например, $-алкилокси-(C_1-C_{25})алкил$), то, в соответствии с определением, левая часть этого химического фрагмента присоединена непосредственно к исходному фрагменту.

Предполагается, что при рассмотрении обобщенных описаний соединений, описанных в настоящем документе с целью конструирования соединения, такая конструкция обеспечивает образование стабильной структуры. То есть, специалист в данной области техники должен принять во внимание, что теоретически некоторые конструкции не могут рассматриваться как стабильные соединения (то есть стерически применимые и/или синтетически осуществимые).

Описанные в настоящем документе соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли или другие производные, могут необязательно существовать в изотопно-меченной форме, в которой один или более атомов соединений заменены атомом, имеющим тот же самый атомный номер, но другую атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Изотопно-меченые соединения, описанные в настоящем документе, а также их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, SMDC, сольваты, гидраты или другие производные, обычно, могут быть получены посредством процедур, представленных на схемах и/или в примерах ниже, с заменой легко доступного изотопно-меченого реагента на неизотопно-меченый реагент. В случае, когда в конкретном положении водород заменяется на “D” или “дейтерий”, следует учесть, что содержание дейтерия в этом положении существенно выше, чем природное содержание дейтерия, которое составляет 0,015%, и обычно соответствует, по крайней мере, 50% включению дейтерия в этом положении. В одном из вариантов осуществления, один или более атомов водорода, связанных с одним или более атомами углерода sp^3 в описанных в настоящем документе соединениях, заменены дейтерием. В другом варианте осуществления, один или более атомов водорода, связанных с одним или более атомами углерода sp^2 в описанных в настоящем документе соединениях, заменены дейтерием.

“Необязательный” или “необязательно” означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых указанное событие или обстоятельство не происходит. Специалист в данной области техники поймет, что в отношении любой молекулы, описанной как “содержащая один или более необязательных заместителей”, подразумевается, что в нее должны быть включены только стерически применимые и/или синтетически осуществимые соединения. “Необязательно замещенный” означает замещенный или незамещенный и относится ко всем последующим модификаторам в термине, если не указано иное. Например, в термине “необязательно замещенный арилалкил” как “алкильная” часть, так и “арильная” часть молекулы могут быть замещенными или незамещенными.

Термин “необязательно замещенный” относится к химическому фрагменту, непосредственно предшествующему этому термину, если не указано иное. Например, если

переменная группа (такая как R) определена как арил, алкил, необязательно замещенный, или циклоалкил, тогда только алкильная группа является необязательно замещенной.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой, и которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли нетоксичны. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в учебнике Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.sup.th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, который включен в настоящем документе посредством ссылки, или в S. M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, оба которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; а также органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричневая кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидроксиэтиленбис-(3-гидрокси)-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и салициловая кислота и тому подобное.

Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соли, которые образуются, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионной формой солей натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Предпочтительными солями являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. В тех случаях, когда это возможно, вышеуказанные соли могут быть замещены. Неограничивающие примеры замещенных солей включают алкилированные соли аммония, такие как соли триэтиламмония. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают, но ими не ограничиваются, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают изопропиламин,

триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, трометамин, N-метилглюкамин, полиаминовые смолы и тому подобное. Примеры органических оснований представляют собой изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Все описанные в настоящем документе соединения включают либо их форму свободного основания, либо их фармацевтически приемлемые соли, независимо от того, указано ли в описании, что эти соединения могут существовать в виде своих фармацевтически приемлемых солей или нет.

Термин “SMDC” относится к низкомолекулярному конъюгату лекарственного средства. SMDC представляют собой лекарственные средства, которые ковалентно присоединены к другому химическому фрагменту для конкретных применений.

Используемый в настоящем документе термин “обработка” или “лечение” заболевания, расстройства или синдрома включает (i) предупреждение/профилактику возникновения заболевания, расстройства или синдрома у человека, т.е. инициирование сдерживания развития клинических симптомов заболевания, расстройства или синдрома у животного, которое может быть подвержено заболеванию, расстройству или синдрому или предрасположено к нему, но еще не испытывает или не демонстрирует симптомы заболевания, расстройства или синдрома; (ii) подавление заболевания, расстройства или синдрома, то есть остановку его развития; и (iii) ослабление заболевания, расстройства или синдрома, т.е. вызывание регресса заболевания, расстройства или синдрома. Как известно в данной области техники, может потребоваться корректировка системной доставки в зависимости от локальной доставки, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, взаимодействие лекарственных средств и тяжести состояния, и специалист в данной области сможет их установить посредством обычных экспериментов.

Все описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде отдельных стереоизомеров (включая отдельные энантиомеры и отдельные диастереомеры), рацематов, смесей энантиомеров и диастереомеров и полиморфов. Стереоизомеры соединений в настоящем описании включают геометрические изомеры и оптические изомеры, такие как атропоизомеры. Описанные в настоящем документе соединения могут также существовать в виде геометрических изомеров. Предполагается, что все указанные отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси, а также геометрические изомеры, включены в объем соединений, описанных в настоящем документе.

Кроме того, соединения по настоящему описанию могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В общем случае,

сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений по настоящему изобретению.

Под алкилом в настоящем документе подразумевается насыщенный углеводородный радикал, который может быть линейным, циклическим или разветвленным (обычно линейную цепь, если из контекста не следует иное). Если алкильная группа имеет один или более участков ненасыщенности, то они могут быть образованы двойными углерод-углерод связями или тройными углерод-углерод связями. В случае, когда алкильная группа содержит двойную углерод-углерод связь, это приводит к образованию алкенильной группы; присутствие тройной углерод-углерод связи приводит к образованию алкинильной группы. В одном из примеров, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 25 атомов углерода. В другом примере, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 10 атомов углерода. В другом примере, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 6 атомов углерода. В другом примере, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 4 атомов углерода. В другом примере, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 3 атомов углерода. В другом примере, алкильная, алкенильная и алкинильная группы будут содержать от 1 до 2 атомов углерода. В другом примере, алкильные группы будут содержать 1 атом углерода. Подразумевается, что нижний предел в случае алкенильных и алкинильных групп составляет 2 атома углерода, а в случае циклоалкильных групп составляет 3 атома углерода.

Алкильные, алкенильные или алкинильные группы могут быть замещены, например, одно-, двух- или трехкратно, например, однократно, т.е. формально заменены один или более атомов водорода алкильной группы. Примерами таких заместителей являются галоген (например, фтор, хлор, бром и йод), арил, гидрокси, нитро, амино, алкокси, алкилтио, карбоксо, циано, тио, формил, сложный эфир, ацил, тиацил, амидо, сульфонамидо, карбамат и т.д.

$-(C_3-C_5)$ алкенилен- означает двухвалентную алкеновую группу длиной от 3 до 5 атомов углерода, которая может быть присоединена к другому атому, например, в $-(C_3-C_5)$ алкенилен-О- или $-(C_3-C_5)$ алкенилен-ОС(О)N(H)-. $-(C_3-C_5)$ алкенилен- может быть необязательно замещен от одной до четырех C_1-C_6 алкильных групп.

В настоящем документе под “карбоксо” подразумевается функциональная группа CO_2H , которая может находиться в депротонированной форме (CO_2^-).

Каждый галоген или галоген представляет собой фтор, бром, хлор или йод.

Под ацилом и тиацилом подразумеваются функциональные группы формул $-C(O)-$ алкил или $-C(S)-$ алкил соответственно, где алкил имеет указанное выше значение.

Под сложным эфиром подразумевается функциональная группа, содержащая фрагмент $-OC(=O)-$.

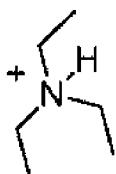
Под амидо подразумевается функциональная группа, содержащая фрагмент N(H)C(=O)- , в которой каждый указанный атом водорода может быть заменен алкилом или арилом.

Под карбаматом подразумевается функциональная группа, содержащая фрагмент N(H)C(=O)O- , в котором каждый указанный атом водорода может быть заменен алкилом или арилом.

Под сульфонамидо подразумевается функциональная группа, содержащая фрагмент $\text{-SO}_2\text{N(H)}_2\text{-}$, в котором каждый указанный атом водорода может быть независимо замещен алкилом или арилом.

Алкилокси (синоним алкокси) и алкилтио фрагменты имеют формулы -O-алкил и -S-алкил соответственно, где алкил имеет указанное выше значение.

Et_3NH^+ относится к структуре



Алкенилокси, алкинилокси, алкенилтио и алкинилтио имеют формулы -O-алкенил , -O-алкинил , -S-алкенил и S-алкинил , где алкенил и алкинил имеют указанные выше значения.

В настоящем документе дейтерированный алкил означает алкильную группу, определенную в настоящем документе, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменены дейтерием. Если в молекуле, описанной в настоящем документе, присутствует более одной дейтерированной алкильной группы, все дейтерированные $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе дейтерированный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил означает $\text{-C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, в которой один или более атомов водорода $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы заменены дейтерием. Если в молекуле, описанной в настоящем документе, присутствует более одной дейтерированной $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы, все дейтерированные $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе дейтерированный алкокси означает -O-алкильную группу, в которой один или более атомов водорода алкильной группы заменены дейтерием. Если в молекуле, описанной в настоящем документе, присутствует более одной дейтерированной алкильной группы, все дейтерированные $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе дейтерированный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси означает $\text{O-C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, в которой один или более атомов водорода $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы заменены дейтерием. Если в молекуле, описанной в настоящем документе, присутствует более одной дейтерированной $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы, все дейтерированные $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе дейтерированный метокси обозначает $-OCD_{1-3}$. Следует понимать, что $-OCD_{1-3}$ включает $-OCH_2D$, $-OCHD_2$ или $-OCD_3$. Если в молекуле, описанной в настоящем документе, присутствует более одной дейтерированной метоксигруппы, все дейтерированные метоксигруппы могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе под аминогруппой подразумевается группа формулы $-N(R)_2$, в которой каждый R независимо представляет собой водород, алкил или арил. Например, R может быть ненасыщенным незамещенным C_{1-6} -алкилом, таким как метил или этил. В другом примере две группы R, присоединенные к атому азота N, связаны с образованием кольца. Одним из примеров, когда два R, присоединенные к атому азота N, связаны, является то, посредством чего $-R-R-$ образует алкиленовый бирадикал, формально происходящий от алкана, из которого были удалены два атома водорода, обычно от концевых атомов углерода, с образованием кольца вместе с атомом азота амина. Как известно, дирадикал в циклических аминах не обязательно должен быть алкиленом: морфолин (в котором $-R-R-$ представляет собой $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$) представляет собой один такой пример, согласно которому может быть получен циклический аминозаместитель.

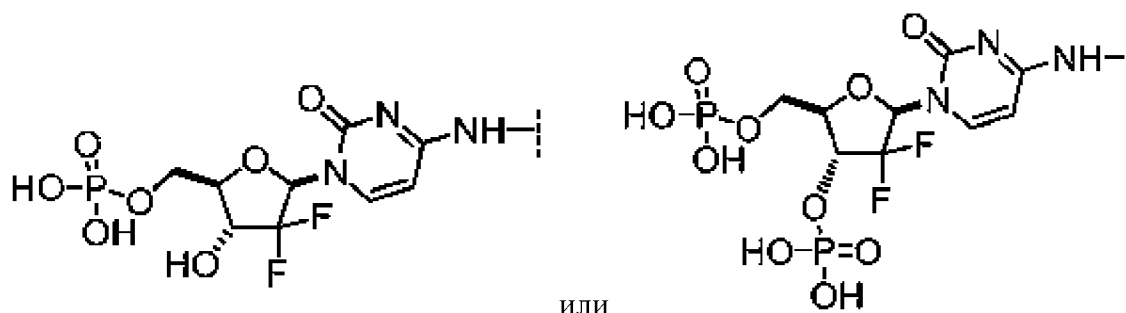
В настоящем документе ссылки на аминогруппы, согласно настоящему документу, также должны подразумеваться как охватывающие в своих пределах кватернизированные или протонированные производные аминов, получаемые из соединений, содержащих такие аминогруппы. Под примерами последних могут подразумеваться соли, такие как гидрохлоридные соли.

В настоящем документе под арилом подразумевается радикал, формально образованный за счет удаления атома водорода из ароматического соединения.

Ариленовые бирадикалы получают из ароматических фрагментов формально путем удаления двух атомов водорода и могут быть, если контекст специально не требует иное, моноциклическими, например, фенилен. Как известно специалистам в данной области, ароматические фрагменты представляют собой подмножество ароматических фрагментов, которые содержат один или более гетероатомов, обычно O, N или S, вместо одного или более атомов углерода и любых связанных с ними атомов водорода. Примеры гетероароматических фрагментов включают пиридин, фуран, пиррол, тиофен и пиримидин. Дополнительные примеры гетероароматических колец включают пирдидил; пиридазин (в котором 2 атома азота являются смежными в ароматическом 6-членном кольце); пиазин (в котором 2 атома азота расположены в 1,4-положении в 6-членном ароматическом кольце); пиримидин (в котором 2 атома азота находятся в 1,3-положении в 6-членном ароматическом кольце); и 1,3,5-триазин (в котором 3 атома азота находятся в 1,3,5-положении в 6-членном ароматическом кольце).

Арильные или ариленовые радикалы могут быть один или более раз замещены электроноакцепторной группой.

Производное гемцитабина на основе фосфорной кислоты включает соединения, имеющие следующие структуры:



Неограничивающие примеры солевых форм производного гемцитабина на основе фосфорной кислоты включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли триэтиламина и соли аммония.

Неограничивающие примеры электроноакцепторных групп включают циано (-CN), галогеналкил, амид, нитро, кето (-COR), алкенил, алкинил, четвертичный амина (-N⁺R₃), сложный эфир, амидо (-C(O)NR₂), N-связанный амидо (-NR-C(=O)-R), N-связанный сульфонамидо (-NR-S(=O)₂R), сульфокси (-S(=O)₂OH), сульфонат (S(=O)₂OR), сульфонил (S(=O)₂R) и сульфонамид (-S(=O)₂-NR₂), где каждый R независимо выбран из C₁-C₆ алкильной группы, гетероциклической группы C₃-C₂₀, или C₃-C₂₀ арильной группы, причем C₁-C₆ алкильная группа может быть замещена одной или более группами, выбранными из простого эфира, амина, моно- или дизамещенного амина, циклического C₁-C₅ алкиламина, имидазолила, C₁-C₆ алкилпиперазинила, морфолино, тиола, тиоэфира, тетразола, карбоновой кислоты, сложного эфира, амида, моно- или дизамещенного амида, N-связанного амида (-NR-C(=O)-R), N-связанного сульфонамида (-NR-S(=O)₂-R), сульфокси (-S(=O)₂OH), сульфоната (S(=O)₂OR), сульфонила (S(=O)₂R), сульфокси (S(=O)OH), сульфината (S(=O)OR), сульфинила (S(=O)R), фосфонокси (-P(=O)(OH)₂), фосфата (OP(=O)(OR)₂) и сульфонамида (-S(=O)₂-NR₂), причем каждый R независимо выбран из C₁-C₆ алкильной группы, C₃-C₂₀ гетероциклической группы или C₃-C₂₀ арильной группы. В другом примере каждый R представляет собой C₁-C₆ алкильную группу (исходя из определения алкила, приведенного выше, C₁-C₆ алкильная группа включает незамещенные C₁-C₆ алкокси и замещенные C₁-C₆ алкокси группы). В другом примере каждый R представляет собой C₁-C₆ алкил, незамещенный C₁-C₆ алкокси или замещенный C₁-C₆ алкокси, причем замещенный алкил или замещенный алкокси замещены одной или более группами, выбранными из простого эфира, -ОН амина, моно- или дизамещенного амина, циклического C₁-C₅ алкиламина, имидазолила, C₁-C₆ алкилпиперазинила, морфолино, тиола, простого тиоэфира, тетразола, карбоновой кислоты, сложного эфира, амида, моно- или дизамещенного амида, N-связанного амида (-NR-C(=O)-R), N-связанного сульфонамида (-NR-S(=O)₂-R), сульфокси (-S(=O)₂OH), сульфоната (S(=O)₂OR), сульфонила (S(=O)₂R), сульфокси (S(=O)OH), сульфината (S(=O)OR), сульфинила (S(=O)R), фосфонокси (-OP(=O)(OH)₂), фосфата (OP(=O)(OR)₂) и сульфонамида (-S(=O)₂-NR₂), причем каждый R независимо выбран из C₁-C₆ алкильной группы, C₃-C₂₀ гетероциклической группы или C₃-C₂₀ арильной группы.

В настоящем документе описаны состав и вариабельность этих трех областей соединений формулы (I): триггерной, линкерной и эффекторной областей.

Триггерная область соединений формулы (I) обычно включает конъюгированный бициклический фрагмент, содержащий шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом.

Не ограничиваясь теорией, полагают, что активность соединений формулы (I) в качестве субстратов для гидроксирования, например осуществляемого CYP1B1, частично достигается за счет того, что структура триггерного фрагмента восприимчива к гидроксированию, ведущему к спонтанному распаду соединения посредством процесса элиминирования, либо 1,4-, 1,6-, либо 1,8-элиминирования, в зависимости от того, в каком положении происходит гидроксирование, как показано на фиг. 1a-1d. Кроме того, $-OCH_3$ обычно метаболизируется путем гидроксирования и последующего O-деалкилирования. Однако дейтерированный метокси может обеспечить повышенную стабильность гидроксированию на основе CYP и O-деалкилированию посредством кинетического изотопного эффекта. Соответственно, смежные ароматические связи C-H становятся участками гидроксирования на основе CYP, что приводит к спонтанному распаду соединения посредством 1,4-, 1,6- или 1,8-элиминирования.

Из структуры соединений формулы (I) следует, что благодаря конъюгации атомов углерода, может иметь место любой из трех механизмов спонтанного распада соединения независимо от типа заместителей в триггерной области. Таким образом, можно допустить большое разнообразие типов этой области соединений формулы (I), как рассмотрено ниже.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I), Y^2 представляет собой C, а Y^3 представляет собой C(H). В другом варианте осуществления соединения формулы (I), каждый из Y^3 и Y^4 представляет собой C(H). В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^2 представляет собой C, а Y^3 и Y^4 представляют собой C(H). В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^2 представляет собой C, а Y^1 , Y^3 и Y^4 представляют собой C(H).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой N, Y^2 представляет собой C, Y^3 представляет собой C(H), Y^4 представляет собой C(H), и Y^5 представляет собой S. В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой N, Y^2 представляет собой N, Y^3 представляет собой C(H), Y^4 представляет собой C(H), и Y^5 представляет собой C(H). В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой C(H), Y^2 представляет собой C, Y^3 представляет собой C(H), Y^4 представляет собой C(H), и Y^5 представляет собой N(CH₃). В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой C(H), Y^2 представляет собой N, Y^3 представляет собой C(H), Y^4 представляет собой C(H), и Y^5 представляет собой N. В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой N, Y^2 представляет собой N, Y^3 представляет собой C(H), Y^4 представляет собой C(H), и Y^5 представляет собой N. В

другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой С, Y^2 представляет собой С, Y^3 представляет собой С(Н), Y^4 представляет собой С(Н), и Y^5 представляет собой S. В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой N, Y^2 представляет собой С, Y^3 представляет собой С(Н), Y^4 представляет собой С(Н), и Y^5 представляет собой O. В другом варианте осуществления соединения формулы (I), Y^1 представляет собой С(Н), Y^2 представляет собой С, Y^3 представляет собой С(Н), Y^4 представляет собой С(Н), и Y^5 представляет собой O.

Заместители Z^1 , Z^2 и Z^4 могут быть такими, как описано в настоящем документе. Однако, по крайней мере, один из этих фрагментов представляет собой атом водорода с тем, чтобы обеспечить место для гидроксирования соединения. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), Z^2 или Z^4 представляет собой водород. В других вариантах осуществления, Z^2 и Z^4 представляют собой водород. В любом из этих вариантов осуществления, в котором Z^2 или Z^4 представляет собой атом водорода или в котором оба Z^2 и Z^4 представляют собой атомы водорода, или в котором ни Z^2 , ни Z^4 не представляют собой атом водорода, Z^1 может представлять собой атом водорода. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), каждый из Z^1 , Z^2 и Z^4 представляет собой атом водорода.

В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 выбран из гидроалкила, дейтерированного алкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, галогена, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, амина, гидрокси, тио, карбокси, формила, нитро и циано, где каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагменты независимо необязательно замещены 1-3 атомами галогена. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 представляет собой метокси. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 представляет собой бром.

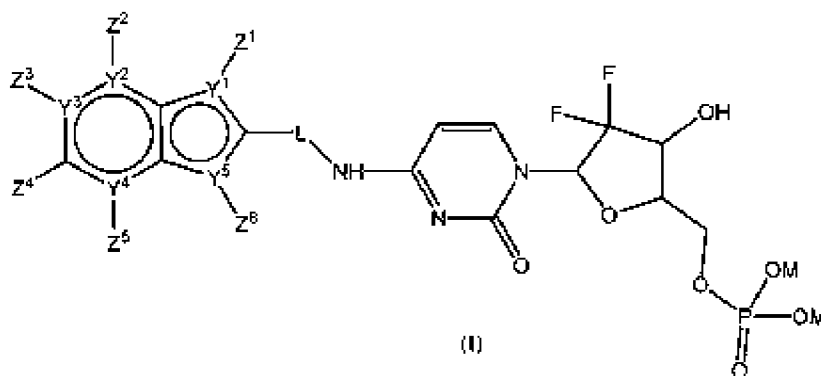
В другом варианте осуществления формулы (I), Z^5 выбран из гидроалкила, дейтерированного алкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, галогена, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, амина, гидрокси, тио, карбокси, формил, нитро и циано. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^5 представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^5 представляет собой метокси. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^5 представляет собой бром.

В другом варианте осуществления формулы (I), каждый из Z^3 и Z^5 выбран из гидроалкила, дейтерированного алкила, C_1-C_6 алкокси, дейтерированного C_1-C_6 алкокси, галогена, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси,

аралкилтиокси, amino, гидроксид, тио, галоген, карбоксид, формил, нитро и циано, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкоксид и арильный фрагмент независимо необязательно замещены 1-3 атомами галогена. В другом варианте осуществления формулы (I), каждый из Z^3 и Z^5 выбран из алкила, дейтерированного алкила, C_1-C_6 алкоксид, дейтерированного C_1-C_6 алкоксид, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилоксид, алкенилоксид, алкинилоксид, арилоксид, аралкилоксид, алкилтиоксид, алкенилтиоксид, алкинилтиоксид, арилтиоксид, аралкилтиоксид, amino, гидроксид, тио, галогена, карбоксид, формил, нитро и циано, где каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкоксид и арильный фрагменты независимо необязательно замещены 1-3 атомами галогена. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой дейтерированный C_1-C_6 алкоксид. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой C_1-C_6 алкоксид. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой C_1-C_3 алкоксид. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой C_1-C_3 алкил. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой водород. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой галоген. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой бром. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой дейтерированный метоксид. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой метоксид. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой $-OCD_3$. В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой $-OCD_3$.

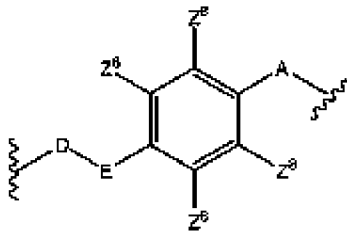
В другом варианте осуществления формулы (I), Z^3 и Z^5 , каждый, независимо выбраны из галогена, метила, метоксид или дейтерированного метоксид.

Один из аспектов по изобретению относится к соединению формулы (I):

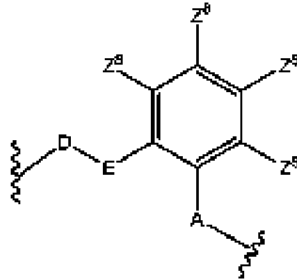


или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, сольвату или стереоизомеру, где:

-L- определен как: $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)-$, $-(C_3-C_5)$ алкенилен- $O-$,



ИЛИ



A представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)-$;

E представляет собой $-O-$, $-O-C(O)N(H)-$, $-O-C(S)N(H)-$, $-S-$ или $-S-C(O)N(H)-$;

D представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- или $-(C_3-C_5)$ алкенилен-;

Y^1 представляет собой $C=C$, углерод или азот, причем, если Y^1 представляет собой азот, Z^1 отсутствует;

Каждый из Y^4 и Y^5 независимо представляет собой углерод или азот, причем, если Y^3 представляет собой азот, Z^3 отсутствует, и если Y^4 представляет собой азот, Z^5 отсутствует;

Y^2 представляет собой C или N, причем, если Y^2 представляет собой азот, Z^2 отсутствует;

Y^5 представляет собой атом кислорода, углерода, азота или серы, причем Z^6 отсутствует, если Y^5 представляет собой атом кислорода или серы;

Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый независимо выбран из водорода, алкила, дейтерированного алкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, амина, гидрокси, тио, галогена, карбокси, формила, нитро и циано, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

при условии, что, по крайней мере, один из Z^1 , Z^2 или Z^4 представляет собой H;

Z^6 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила и аралкила, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Каждый Z^8 независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный C_1-C_6 алкокси, незамещенный дейтерированный C_1-C_6 алкокси, замещенный C_1-C_6 алкокси и замещенный дейтерированный C_1-C_6 алкокси, где замещенный алкил, алкокси и дейтерированный алкокси замещены одной или более

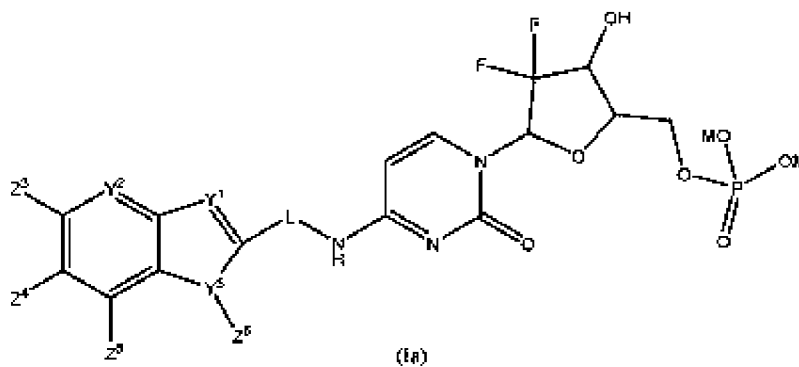
группами, выбранными из amino, моно- или дизамещенного amino, циклического C₁-C₅ алкиламино, имидазолила, C₁-C₆ алкилпиперазинила, морфолино, тиола, тиоэфира, тетразола, карбоновой кислоты, сложного эфира, амидо, моно- или дизамещенного амидо, N-связанного амида, N-связанного сульфонида, сульфокси, сульфоната, сульфонила, сульфокси, сульфината, суфинила, фосфонокси, фосфата или сульфонида, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси и арил необязательно замещены 1-3 атомами галогена; и

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, каждый из Y³ и Y⁴ представляет собой атом углерода.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, Z³, Z⁴ и Z⁵, каждый, выбран из галогена, незамещенного C₁-C₃ алкила, замещенного C₁-C₃ алкила, незамещенного C₁-C₃ алкокси, замещенного C₁-C₃ алкокси, незамещенного дейтерированного C₁-C₃ алкокси или замещенного C₁-C₃ алкокси, причем каждый алкильный и алкокси фрагмент может быть независимо замещен 1-3 атомами галогена.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, Z³, Z⁴ и Z⁵, каждый, выбран из брома, хлора, фтора, метила, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена, дейтерированного метила, метокси, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена, или дейтерированного метокси.

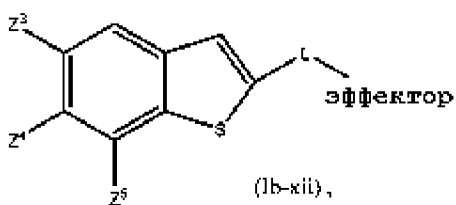
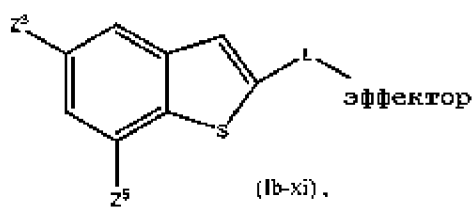
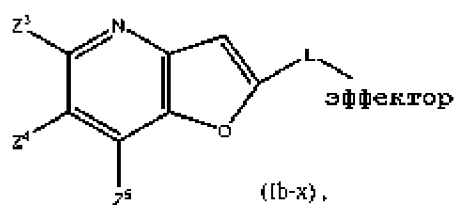
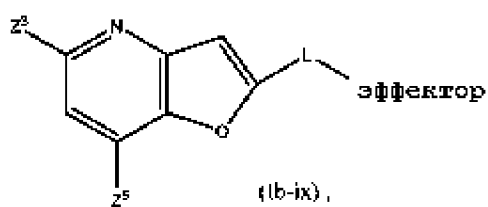
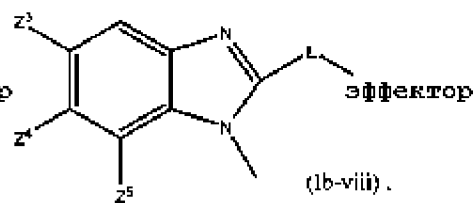
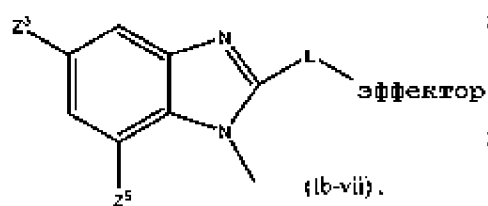
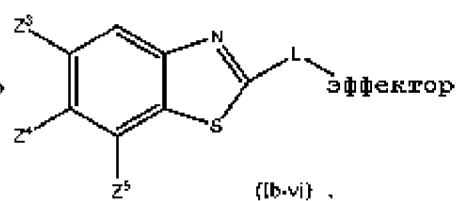
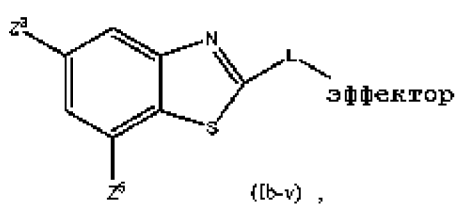
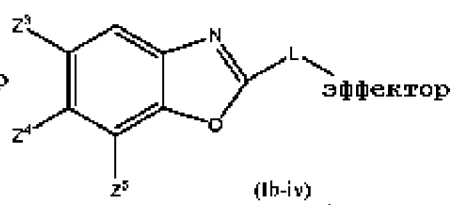
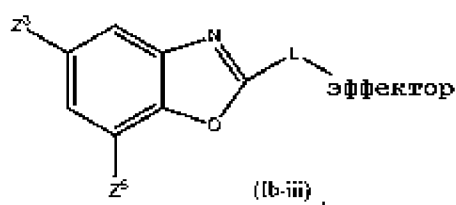
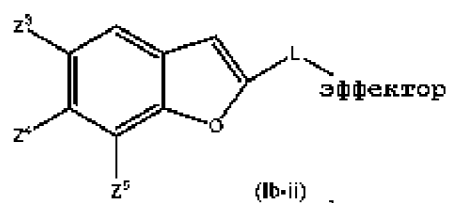
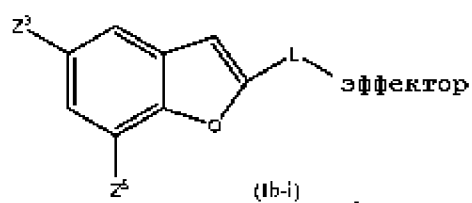
Другой вариант осуществления формулы (I) относится к соединению формулы (Ia):

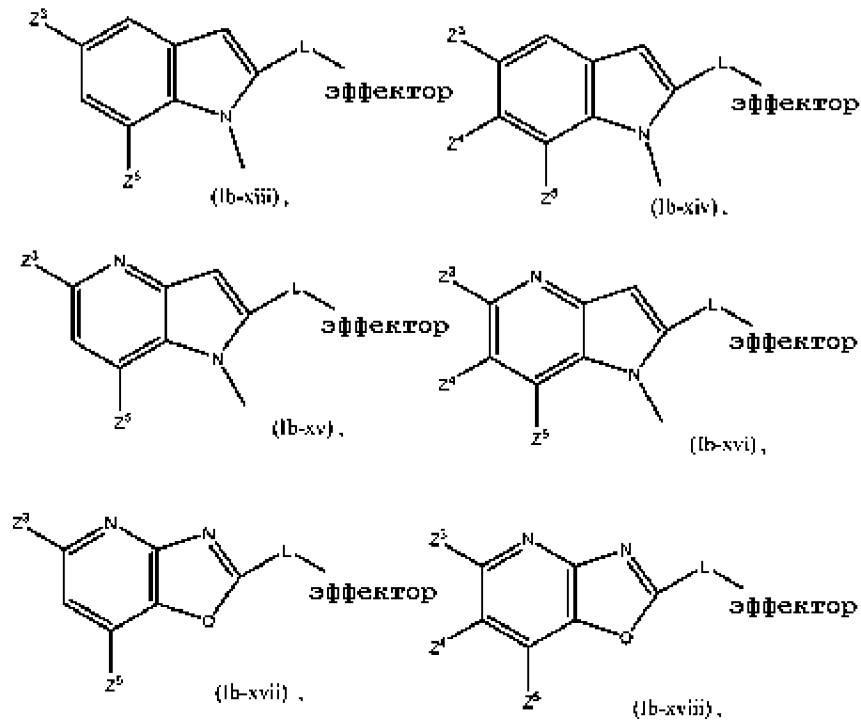


или его фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, сольвату или стереоизомеру,

где L, Y¹, Y², Y⁵, Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ являются такими, как определено в любом из вариантов осуществления формулы (I).

Другие варианты осуществления формулы (I) и (Ia) относятся к соединению, имеющему одну или более формул (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii):



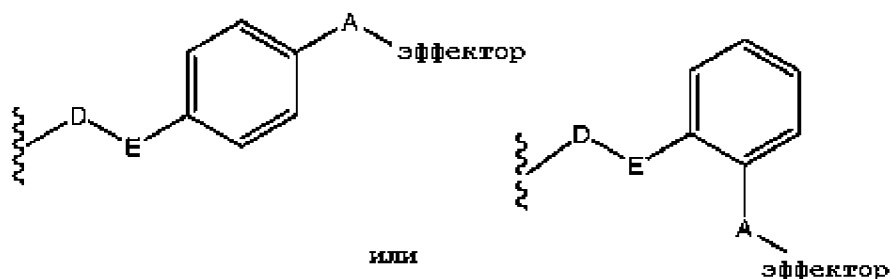


или фармацевтически приемлемой соли, сложному эфиру, сольвату или стереоизомеру любой из приведенных выше формул, где:

Z^3 и Z^5 , каждый, представляет собой независимо галоген, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси;

Z^4 , если присутствует, представляет собой галоген, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси;

-L-эффектор представляет собой: $-(C_1-C_3)\text{алкилен-O-C(O)-эффектор}$,



D представляет собой $-(C_1-C_3)\text{алкилен-}$;

E представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{O-C(O)N(H)-}$, $-\text{O-C(S)N(H)-}$, $-\text{S}-$ или $-\text{S-C(O)N(H)-}$;

A представляет собой $-\text{C(H)}_2\text{-O-C(O)-}$; и

Эффектор является частью (i) производного фосфорной кислоты гемцитабина или (ii) солевой формы производного фосфорной кислоты гемцитабина.

В других вариантах осуществления соединений, имеющих формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii),

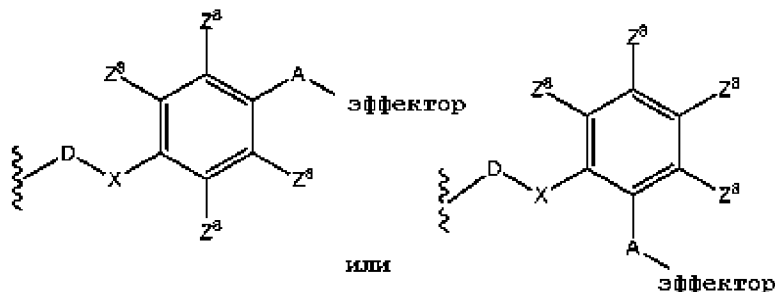
(Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), или их фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, линкерная область (L) представляет собой $-C(H)_2-O-C(O)-$.

L представляет собой связывающую область, которая более подробно описана ниже. Каждый из следующих вариантов осуществления L (связывающей области) может быть отдельными вариантами осуществления для каждой из триггерных областей и эффекторов, включая любые сочетания триггерных областей и эффектора, где это химически возможно. В настоящем документе описаны различные варианты осуществления линкерной области.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)-$.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii), или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой $-(C_3-C_5)$ алкенилен- $O-C(O)-$.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой



где:

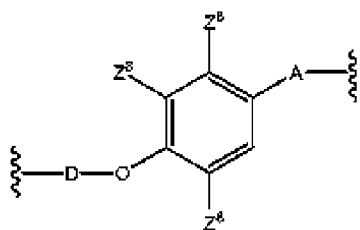
A представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)$;

X представляет собой $-O-$;

D представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- или $-(C_3-C_5)$ алкенилен-;

и каждый Z^{δ} является таким, как определено в любом из вариантов осуществления в настоящем описании.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой



где:

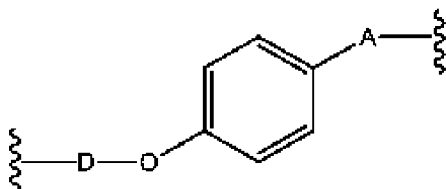
A представляет собой $-(C_1-C_2)$ алкилен- $O-C(O)-$;

X представляет собой $-O-$;

D представляет собой $-(C_1-C_2)$ алкилен- или $-(C_3-C_4)$ алкенилен-;

и каждый Z^a является таким, как определено в любом из вариантов осуществления в настоящем описании.

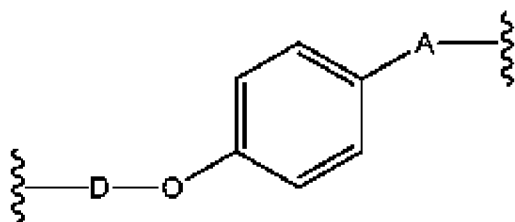
В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой



где:

A представляет собой $-(C_1-C_2)$ алкилен- $O-C(O)-$;

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления каждой из этих формул, описанных выше, линкерная область (L) представляет собой



где

A представляет собой $-(C_1-C_2)$ алкилен- $O-C(O)-$; и

D представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2-C(H)=C(H)-$.

В других вариантах осуществления любой из формул (Ic-i), (Ic-ii), (Ic-iii), (Ic-iv), (Ic-v), (Ic-vi), (Ic-vii), (Ic-viii), (Ic-ix), (Ic-x), (Ic-xi), (Ic-xii), (Ic-xiii), (Ic-xiv), (Ic-xv), (Ic-xvi), (Ic-xvii), (Ic-xviii), (Ic-xix) или (Ic-xx), или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера:

R^b представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или алкоксиарилом;

R^z представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или арилом; и

М представляет собой $-O^- Na^+$, $-O^- Et_3NH^+$, $-O^- K^+$ или $-O^- NH_4^+$.

В других вариантах осуществления любой из формул (Ic-i), (Ic-ii), (Ic-iii), (Ic-iv), (Ic-v), (Ic-vi), (Ic-vii), (Ic-viii), (Ic-ix), (Ic-x), (Ic-xi), (Ic-xii), (Ic-xiii), (Ic-xiv), (Ic-xv), (Ic-xvi), (Ic-xvii), (Ic-xviii), (Ic-xix) или (Ic-xx), или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера:

R^b представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или алкоксиарилом;

R^z представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или арилом; и

М представляет собой Et_3NH^+ .

В других вариантах осуществления любой из формул (Ic-i), (Ic-ii), (Ic-iii), (Ic-iv), (Ic-v), (Ic-vi), (Ic-vii), (Ic-viii), (Ic-ix), (Ic-x), (Ic-xi), (Ic-xii), (Ic-xiii), (Ic-xiv), (Ic-xv), (Ic-xvi), (Ic-xvii), (Ic-xviii), (Ic-xix) или (Ic-xx), или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера:

R^b представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или алкоксиарилом;

R^z представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкил, необязательно замещенный гетероциклоалкилом или арилом; и

М представляет собой $-O-(C_1-C_5)$ алкил-гетероциклоалкил.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii), (Ib-xviii), включая подварианты осуществления соединения каждой из этих формул, описанных выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, причем Z^3 , Z^5 и Z^4 , если присутствуют, каждый представляет собой метокси или дейтерированный метокси.

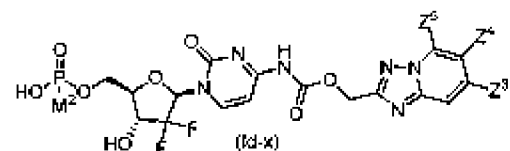
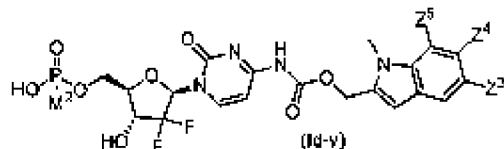
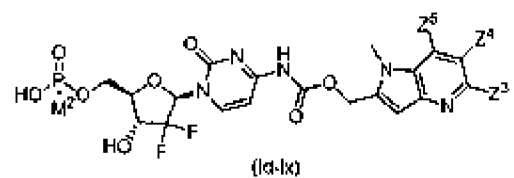
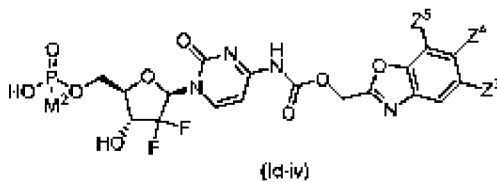
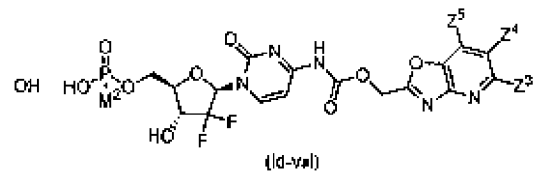
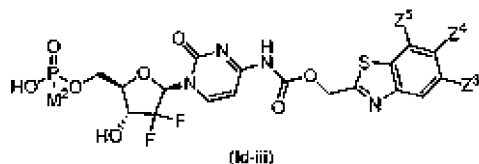
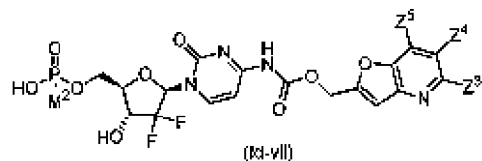
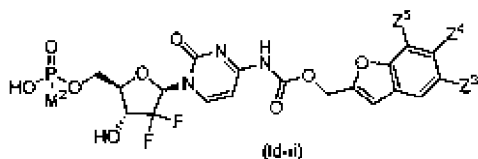
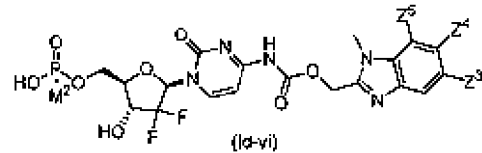
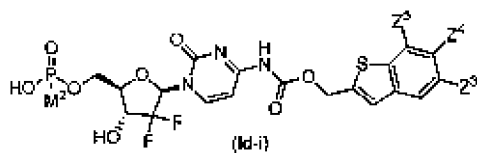
В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii), включая подварианты осуществления соединения каждой из этих формул, описанных выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, Z^3 , Z^5 и Z^4 , если присутствуют, каждый представляет собой метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси, при этом эффектор является таким, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных в описании.

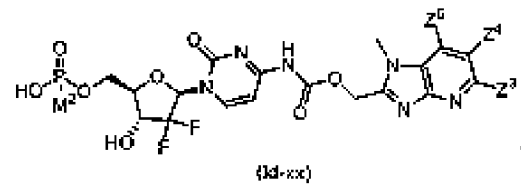
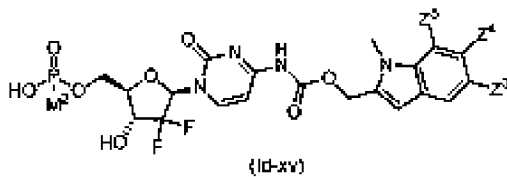
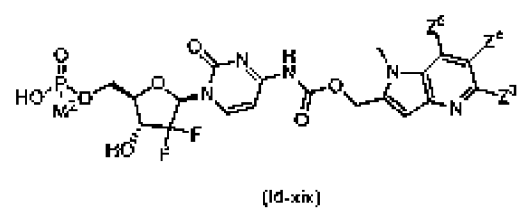
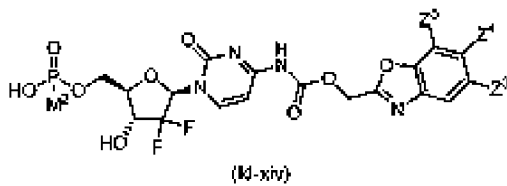
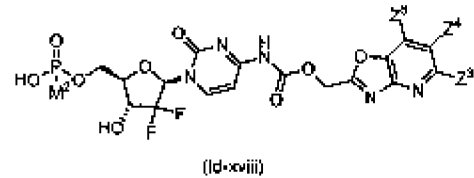
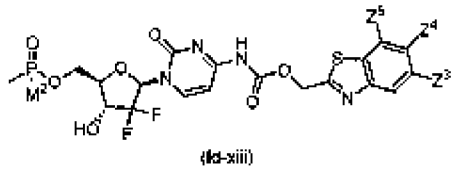
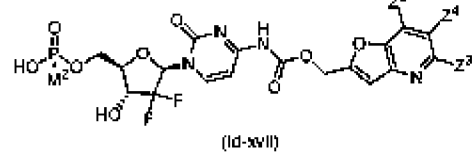
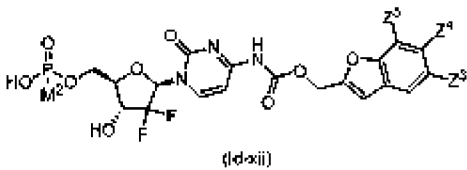
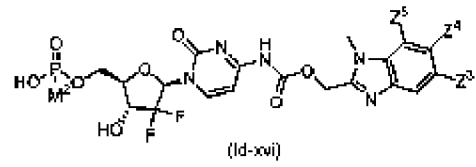
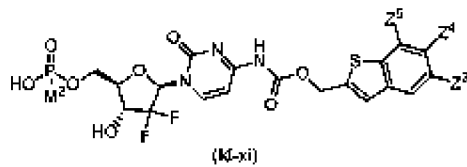
В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii), (Ib-xviii), включая подварианты осуществления соединения каждой из этих

формул, описанных выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой независимо бром или фтор, и Z^4 , если присутствует, представляет собой метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси.

В других вариантах осуществления формулы (I), (Ia), (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii), (Ib-xviii), включая подварианты осуществления соединения каждой из этих формул, описанных выше, или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида, сольвата или стереоизомера, Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой независимо бром или фтор; Z^4 , если присутствует, представляет собой метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси; и эффектор является таким, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных в описании.

Другие варианты осуществления соединений формулы (I), относящихся к любой одной или более из следующих формул (Id-i), (Id-ii), (Id-iii), (Id-iv), (Id-v), (Id-vi), (Id-vii), (Id-viii), (Id-ix), (Id-x), (Id-xi), (Id-xii), (Id-xiii), (Id-xiv), (Id-xv), (Id-xvi), (Id-xvii), (Id-xviii), (Id-xix) или (Id-xx):



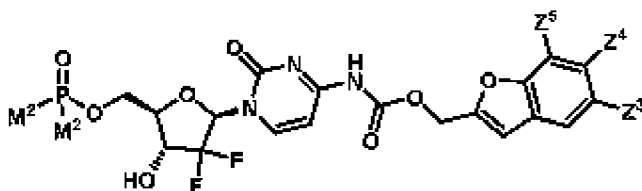


или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, сольвата или стереоизомера соединения любой из вышеуказанных формул, где:

Z^3 , Z^4 и Z^5 , каждый независимо, представляют собой метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, галоген, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси; и

M^2 представляет собой $-O^- Na^+$, $-O^- Et_3NH^+$, $-O^- K^+$, $-O^- NH_4^+$.

В настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, предусмотрено соединение, имеющее формулу (Id-ii-1)



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер

где:

Z^3 , Z^4 и Z^5 , каждый независимо, представляет собой водород, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, галоген, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси; и

каждый M^2 независимо выбран из группы, состоящей из OH и O^- ($M1$), причем (M^1) в каждом случае независимо представляет собой катион металла, аммоний, катион алкиламмония или катион аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления (Id-ii-1), в одном случае M^2 представляет собой OH ; а в другом случае M^2 представляет собой O^- (M^1).

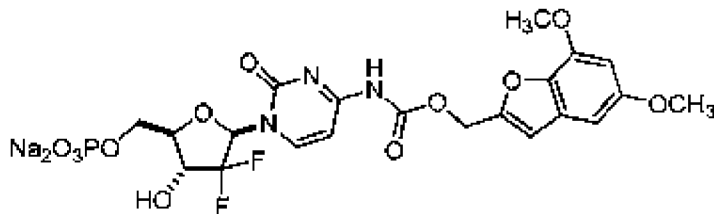
В некоторых других вариантах осуществления, в одном случае M^2 представляет собой независимо выбранный O^- ($M1$).

В некоторых вариантах осуществления (Id-ii-1), (M^1) выбран из группы, состоящей из Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , NH_4^+ , $(HNEt_3)^+$, меглумин- H^+ , трометамин- H^+ , диэтаноламин- H^+ , лизин- H^+ и аргинин- H^+ . В некоторых вариантах осуществления, (M^1) представляет собой Na^+ .

В некоторых вариантах осуществления (Id-ii-1), каждый из Z^5 и Z^3 независимо представляет собой метокси.

В некоторых вариантах осуществления (Id-ii-1), Z^4 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления (Id-ii-1), соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер.

Другой вариант осуществления соединений формулы (I) представляет собой одно или более соединений, описанных в приведенных в настоящем документе примерах, или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер любого одного или более соединений 1-5.

Гемцитабиновая часть соединений формулы (I) представляет собой фрагмент, который обеспечивает желаемое направленное действие в клетках, типично в клетках, в которых экспрессируется CYP1B1. Во всех вариантах осуществления формулы (I), линкерная часть формулы (I) присоединена непосредственно к аминокислотной основной части эффекторного компонента формулы (I). При высвобождении эффекторная молекула оказывает заметное фармакологическое действие на клетки, в которых она высвобождается.

Эффекторная молекула, оказывает цитостатическое или цитотоксическое действие на клетку, что служит причиной ее высвобождения (например, CYP1B1-экспрессирующие клетки). Как известно, цитотоксической молекулой является молекула, которая токсична для клеток, тогда как цитостатическое вещество представляет собой вещество, подавляющее рост и/или репликацию клеток.

Для применения в соответствии с настоящим изобретением, соединения или их физиологически приемлемая соль, сольват, сложный эфир или амид, описанные в

настоящем документе, могут быть представлены в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение или его физиологически приемлемую соль, сложный эфир, амид или другое физиологически функциональное производное, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями для них и необязательно другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами. Любой носитель(и) является приемлемыми в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и не являются вредными для их реципиента.

Примеры физиологически приемлемых солей соединений в соответствии с изобретением включают соли присоединения кислоты, образованные с органическими карбоновыми кислотами, такими как уксусная, молочная, винная, малеиновая, лимонная, пировиноградная, щавелевая, фумаровая, щавелевоуксусная, изэтионовая, лактобионовая и янтарная кислоты; органические сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты, и неорганические кислоты, такие как соляная, серная, фосфорная и сульфаминовая кислоты.

Определение физиологически приемлемых сложных эфиров или амидов, в частности сложных эфиров, находится в компетенции специалистов в данной области техники.

Может быть целесообразно или желательно приготовить, очистить и/или обработать соответствующий сольват соединений, описанных в настоящем документе, который можно использовать в любом из описанных применений/методов. Термин “сольват” используется в настоящем документе для обозначения комплекса растворенного вещества, такого как соединение или соль соединения, и растворителя. Если растворителем является вода, сольват можно называть гидратом, например, моногидратом, дигидратом, тригидратом и так далее, в зависимости от количества присутствующих молекул воды на каждую молекулу субстрата.

Должно быть ясно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных стереоизомерных формах, и соединения по настоящему изобретению, как определено выше в настоящем документе, включают все стереоизомерные формы и их смеси, включая энантиомеры и рацемические смеси. В объем настоящего изобретения включено применение любой такой стереоизомерной формы или смеси стереоизомеров, включая отдельные энантиомеры соединений формулы (I), а также полностью или частично рацемические смеси таких энантиомеров.

Специалисту в данной области также будет понятно, что противоопухолевые SMDC, например, описанные в настоящем документе, могут быть специфичными в отношении конкретных опухолей при присоединении опухоль-специфичного фрагмента, такого как опухоль-специфичный пептид, например, небольшие пептиды, идентифицированные путем разработки пептидных библиотек в фаговом дисплее. Такие пептиды или другие фрагменты могут способствовать нацеливанию конъюгатов, которые их содержат, на конкретную злокачественную опухоль, в частности солидную опухоль. Соответственно, обеспечение таких конъюгатов, то есть соединения по изобретению,

конъюгированного с опухоль-специфичным фрагментом, образует дополнительный аспект настоящего изобретения, как и описанные в настоящем документе композиции, применения и способы, которые включают или охватывают использование таких конъюгатов.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием методов и реагентов, легко доступных в данной области, и/или иллюстративных способов, описанных ниже. Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению демонстрируют цитотоксичность в отношении клеток, экспрессирующих фермент CYP1B1, но по существу нетоксичны для нормальных клеток, которые не экспрессируют CYP1B1. Соединения по изобретению также могут демонстрировать цитотоксичность в отношении клеток, экспрессирующих фермент CYP1A1. Таким образом, практически соединения по настоящему изобретению являются нетоксичными пролекарствами, которые превращаются (типично посредством CYP1B1) в цитотоксические вещества.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению имеют значение IC_{50} для цитотоксичности, определенное ниже, или меньше, чем 10 мкМ, предпочтительно меньше, чем 5 мкМ, например, меньше, чем 1,0 мкМ или 0,5 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления, цитотоксичность соединения по настоящему изобретению можно быть определена путем инкубации соединения при различных серийных разведениях с клетками, сконструированными для экспрессии CYP1B1. Соответственно, указанные клетки могут быть клетками яичника китайского хомячка (СНО), которые могут содержать рекомбинантный CYP1B1 и цитохром Р-450 редуктазу (CPR). Высокие уровни функционального фермента при совместной экспрессии с редуктазой Р-450 человека могут быть достигнуты посредством амплификации гена дигидрофолатредуктазы (DHFR). Обычно сконструированные клетки можно инкубировать с соединением и, после истечения соответствующего периода времени (например, 96 часов), дополнительно инкубировать (например, в течение 1,5 часов) с подходящим реагентом для анализа, чтобы обеспечить индикацию количества живых клеток в культуре. Подходящим реагентом для анализа является MTS (5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4,5-диметилтиазолил)-3-(4-сульфофенил)тетразолиум) (см. ниже), который биологически восстанавливается клетками до продукта формазана, растворимого в среде для культивирования тканей. Поглощение формазанового продукта можно непосредственно определить при 510 нм, причем количество формазанового продукта, определенное по величине поглощения при 490 нм или 510 нм, прямо пропорционально количеству живых клеток в культуре. Подробные методы определения значения IC_{50} соединения согласно изобретению описаны в примере 3 ниже.

Для сравнения, значения IC_{50} соединений по настоящему изобретению также можно определить в клетках (например, клетках яичника китайского хомячка), которые не содержат CYP1B1, например, в клетках СНО дикого типа. Соединения по настоящему изобретению могут соответствующим образом иметь кратность селективности для экспрессирующих CYP1B1 клеток, равную, по меньшей мере, 200, где “кратная

селективность” определяется как соотношение значения IC_{50} данного соединения в клетках, не экспрессирующих CYP1, и значения IC_{50} для то же самого соединения в клетках, экспрессирующих CYP1B1.

В некоторых вариантах осуществления, цитотоксичность соединения по настоящему изобретению также можно измерить путем инкубации соединения при различных серийных разведениях с первичными опухолевыми клетками головы и шеи, полученными от пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, как описано в примере 5.

В некоторых вариантах осуществления, *in vivo* эффективность соединения по настоящему изобретению может быть измерена путем имплантации первичных опухолевых клеток плоскоклеточного рака головы и шеи, которые конститутивно экспрессируют CYP1B1, подкожно в бок “голой” мыши для создания модели ксенотрансплантата первичной опухоли у человека и определения эффекта лечения посредством SMDC в отношении роста опухоли.

В некоторых вариантах осуществления, фармакокинетические параметры *in vivo* (AUC, концентрация, t_{max} , $t_{1/2}$) соединения по настоящему изобретению можно измерить в плазме и тканях грызунов и других видов, не относящихся к грызунам, включая мышь, крысу, собаку и обезьяну.

Таким образом, настоящее изобретение также охватывает использование одного или более соединений по изобретению, включая вышеуказанные фармацевтически приемлемые сложные эфиры, амиды, соли, сольваты и SMDC, для применения в лечении организма человека или животного посредством терапии, в частности, в лечении или профилактике пролиферативных состояний, таких как, например, пролиферативные расстройства или заболевания, у человека и животного, не являющегося человеком, включая пролиферативные состояния, которые, в некоторых вариантах осуществления изобретения, характеризуются клетками, экспрессирующими CYP1B1. Более конкретно, изобретение охватывает применение одного или более соединений по изобретению для лечения злокачественных опухолей, характеризующихся, в некоторых вариантах осуществления изобретения, экспрессией CYP1B1.

Под “пролиферативным состоянием” в настоящем документе подразумевается заболевание или нарушение, которое характеризуется нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферацией избыточных или атипичных клеток, которая является нежелательной, например, неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro*, так и *in vivo*. Примерами пролиферативных состояний являются предзлокачественная и злокачественная клеточная пролиферация, включая злокачественные новообразования и опухоли, злокачественные опухоли, лейкемии, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительной ткани) и атеросклероз.

Указанное пролиферативное состояние может быть охарактеризовано, в некоторых вариантах осуществления изобретения, клетками, экспрессирующими CYP1B1.

Указанное пролиферативное состояние может быть выбрано из злокачественной опухоли мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легких, печени, яичников, предстательной железы и кожи. В некоторых вариантах осуществления, указанное пролиферативное состояние может включать солидную опухоль.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения или профилактики пролиферативного состояния, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически или профилактически эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I), включая все варианты осуществления формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата, где пролиферативным состоянием является злокачественная опухоль мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почек, легких, печени, яичников, простаты и кожи.

Под “лечением” в настоящем документе подразумевается лечение путем терапии человека или животного, не являющегося человеком (например, в ветеринарии), при котором достигается некоторый желаемый терапевтический эффект в отношении пролиферативного состояния; например, сдерживание прогрессирования расстройства, включая снижение скорости прогрессирования, прекращение прогрессирования, уменьшение интенсивности расстройства или излечение состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры. Ссылки в настоящем документе на “предупреждение” или “профилактику” не обозначают и не подразумевают полное предупреждение состояния; альтернативно, проявление заболевания может быть уменьшено или отсрочено путем профилактики или предупреждения в соответствии с настоящим изобретением. Под “терапевтически эффективное количество” в настоящем документе подразумевается количество одного или более соединений по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое одно или более соединений, которое соответствует получению такого терапевтического эффекта, соизмеримого с разумным соотношением выгода/риск.

Следовательно, соединения по настоящему изобретению можно применять в качестве противоопухолевых средств. Под термином “противоопухолевое средство” в настоящем документе подразумевается соединение, которое лечит злокачественную опухоль (то есть соединение, которое применяется в лечении злокачественной опухоли). Противоопухолевый эффект соединений по настоящему изобретению может возникать посредством одного или более механизмов, включая регуляцию пролиферации клеток, ингибирование ангиогенеза, ингибирование метастазирования, ингибирование инвазии или стимулирование апоптоза.

Следует отметить, что соответствующие дозировки соединений по изобретению могут изменяться в зависимости от пациента. Определение оптимальной дозировки обычно включает нахождение оптимального сочетания уровня терапевтической пользы с любым риском или вредными побочными эффектами лечения по настоящему

изобретению. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного соединения, способ введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие используемые лекарственные средства, соединения или вещества, применяемые в сочетании, а также возраст, пол, масса, состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента. Количество соединения(ий) и способ введения в конечном итоге будут определяться врачом, хотя обычно дозировка должна быть такой, чтобы достичь локальной концентрации в месте действия с получением желаемого эффекта.

Введение *in vivo* можно осуществлять одной дозой, непрерывно или периодически на протяжении всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозировки введения хорошо известны специалисту в данной области и будут изменяться в зависимости от композиции, используемой для терапии, цели терапии, целевой клетки, подвергаемой лечению, и субъекта, которого лечат. Можно осуществлять однократное или многократное введение, уровень дозы и схему приема выбирает лечащий врач.

Фармацевтические композиции включают композиции, которые подходят для перорального, местного (включая кожный, буккальный и сублингвальный способ введения), ректального или парентерального (включая подкожное, внутрикожное, внутримышечное и внутривенное введение), назального и пульмонального введения, например, путем ингаляции. При необходимости композиция может быть представлена в виде дискретных дозированных единиц и может быть получена любым из способов, хорошо известных в области фармации. Способы обычно включают стадию объединения активного соединения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с ними обоими, а затем, при необходимости, придание продукту желаемой лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, в которых носитель представляет собой твердое вещество, наиболее предпочтительно представлены в стандартных лекарственных формах, таких как болюсы, капсулы или таблетки, каждая из которых содержит определенное количество активного соединения. Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящем устройстве активного соединения в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со связующим веществом, скользящим веществом, инертным разбавителем, смазывающим веществом, поверхностно-активным веществом или диспергирующим веществом. Формованные таблетки могут быть получены путем формования активного соединения с инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты оболочкой и, если они не покрыты, необязательно могут иметь насечки. Капсулы можно получить путем заполнения капсульной оболочки активным соединением либо отдельно, либо в смеси с одним или более вспомогательными ингредиентами, с последующим герметичным закрытием обычным способом. Облатки аналогичны капсулам, в которых активное

соединение вместе с любым дополнительным ингредиентом(ами) герметизируется в оболочке из рисовой бумаги. Активное соединение также может быть получено в виде диспергируемых гранул, которые, например, можно суспендировать в воде перед введением или которыми можно посыпать пищу. Гранулы могут быть упакованы, например, в саше. Композиции, подходящие для перорального введения, в которых носитель представляет собой жидкость, могут быть представлены в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или в виде жидкой эмульсии типа “масло в воде”.

Композиции для перорального введения включают лекарственные формы с контролируемым высвобождением, например таблетки, в которых активное соединение включено в соответствующую матрицу, контролирующую высвобождение, или покрыто подходящей пленкой, контролирующей высвобождение. Такие композиции могут в частности применяться для профилактики.

Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, в которых носитель является твердым веществом, наиболее предпочтительно представлены в виде суппозитория с единичной дозой. Подходящие носители включают масло какао и другие вещества, обычно используемые в данной области. Суппозитории можно надлежащим образом получать путем смешивания активного соединения с размягченным или расплавленным носителем(ями) с последующим охлаждением и формованием в заливочных формах.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают стерильные растворы или суспензии активного соединения в водных или масляных носителях.

Инъцируемые препараты могут быть адаптированы для болюсной или непрерывной инфузии. Такие препараты надлежащим образом представлены в однодозных контейнерах или в многодозных контейнерах, которые герметически закрывают после введения композиции до тех пор, пока они не потребуются для применения. Альтернативно, активное соединение может быть в форме порошка, которое перед применением смешивается с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Активное соединение также может быть получено в виде депо-препаратов пролонгированного действия, которые можно вводить посредством внутримышечной инъекции или имплантации, например, подкожно или внутримышечно. Депо-препараты могут включать, например, подходящие полимерные или гидрофобные вещества или ионообменные смолы. Такие препараты пролонгированного действия, в частности, удобны для профилактического применения.

Композиции, подходящие для пульмонального введения через буккальную полость, представлены таким образом, что частицы, содержащие активное соединение и желателно имеющие диаметр в диапазоне от 0,5 до 7 микрон, доставляются в бронхиальное дерево реципиента.

В качестве одного из вариантов, такие композиции находятся в форме тонко измельченных порошков, которые могут быть надлежащим образом представлены либо в прокальваемой капсуле, соответственно, например, из желатина, для использования в ингаляционном устройстве, либо, альтернативно, в виде распыляемые композиции, содержащей активный соединение, подходящий жидкий или газообразный пропеллент и, необязательно, другие ингредиенты, такие как поверхностно-активное вещество и/или твердый разбавитель. Подходящий жидкий пропеллент включает пропан и хлорфторуглероды, а подходящий газообразный пропеллент включает диоксид углерода. Также могут использоваться распыляемые композиции, в которых активное соединение распределяется в форме капель раствора или суспензии.

Такие распыляемые композиции аналогичны композициям, известным в данной области, и могут быть получены с использованием стандартных процедур. Соответствующим образом они представлены в контейнере, снабженном управляемым вручную или автоматически клапаном, имеющим желаемые характеристики распыления; предпочтительно клапаном дозирующего типа, обеспечивающим подачу фиксированного объема, например, от 25 до 100 микролитров, при каждом срабатывании.

В качестве дополнительного варианта, активное соединение может быть в форме раствора или суспензии для использования в аэрозольном ингаляторе или небулайзере, посредством которого формируется ускоренный воздушный поток или ультразвуковое перемешивание для получения мелких капелек аэрозоля для ингаляции.

Композиции, подходящие для назального введения, включают препараты, в целом аналогичные описанным выше для пульмонального введения. При распылении такие композиции предпочтительно должны иметь диаметр частиц в диапазоне от 10 до 200 микрон для обеспечения удержания в носовой полости; это может быть достигнуто, при необходимости, путем использования порошка с подходящим размером частиц или выбором подходящего клапана. Другие подходящие композиции включают крупнодисперсные порошки с диаметром частиц в диапазоне от 20 до 500 микрон для введения путем быстрого вдыхания через носовой канал из контейнера, расположенного близко к носу, и назальные капли, содержащие от 0,2 до 5% масса/об. активного соединения в водном или масляном растворе или суспензии.

Также следует понимать, что помимо вышеуказанных ингредиентов носителя, фармацевтические композиции, описанные выше, могут включать соответствующий один или более дополнительных ингредиентов носителя, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие, поверхностно-активные вещества, загустители, скользящие вещества, консерванты (включая антиоксиданты) и т.п., а также вещества, включенные с целью придания композиции изотоничности с кровью предполагаемого реципиента.

Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам в данной области и включают, но ими не ограничиваясь, 0,1М и предпочтительно 0,05М фосфатный буфер или 0,8% физиологический раствор. Кроме того, фармацевтически приемлемые носители могут быть водными или неводными растворами, суспензиями и

эмульсиями. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и забуференные среды. Парентеральные носители включают раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, раствор Рингера с лактатом или нелетучие масла. Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, противомикробные средства, антиоксиданты, хелатирующие вещества, инертные газы и тому подобное.

Могут быть предусмотрены композиции, подходящие для местного применения, например, в виде гелей, кремов или мазей.

Также могут быть предусмотрены жидкие или порошкообразные композиции, которые можно распылять или разбрызгивать непосредственно на обрабатываемый участок, например, рану или язву. Альтернативно, носитель, такой как повязка, марля, сетка и т.п., можно распылять или опрыскивать композицией, а затем наносить на обрабатываемый участок.

Терапевтические композиции для ветеринарного применения могут быть в форме порошка или жидкого концентрата. В соответствии со стандартной практикой получения лекарственных средств для ветеринарного применения, обычные водорастворимые наполнители, такие как лактоза или сахароза, могут быть включены в порошки для улучшения их физических свойств. Таким образом, особенно подходящие порошки по настоящему изобретению содержат от 50 до 100% по массе, предпочтительно от 60 до 80% по массе активного(ых) ингредиента(ов), и от 0 до 50% по массе и предпочтительно от 20 до 40% по массе вспомогательных веществ для ветеринарного применения. Указанные порошки можно добавлять в корма для животных, например, в виде промежуточной заранее приготовленной смеси, или разбавлять их питьевой водой для животных.

Жидкие концентраты по настоящему изобретению надлежащим образом содержат соединение, его производное или соль и могут необязательно включать ветеринарно приемлемый смешивающийся с водой растворитель, например пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, глицеринформаль или указанный растворитель, смешанный с этанолом в количестве до 30% об./об. Жидкие концентраты можно вводить с питьевой водой для животных.

В общем случае, подходящая доза одного или более соединений по изобретению может находиться в диапазоне от около 1 мкг до около 5000 мкг/кг массы тела субъекта в сутки, например 1, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 1000, 2500 или 5000 мкг/кг в сутки. Когда соединение(ия) представляет(ют) собой соль, сольват, SMDC или т.п., вводимое количество может быть определено на основе исходного соединения, и, таким образом, фактическая масса, которая будет использоваться, может быть пропорционально увеличена.

В некоторых вариантах осуществления, одно или более соединений по настоящему изобретению можно применять в комбинированной терапии для лечения пролиферативных состояний описанного выше типа, то есть в сочетании с другими терапевтическими средствами. Примеры таких других терапевтических средств включают, но ими не ограничиваются, ингибиторы топоизомеразы, алкилирующие агенты, антиметаболиты, связывающиеся с ДНК вещества и ингибиторы микротрубочек (тубулин-нацеленные вещества), такие как цисплатин, циклофосфамид, этопозид, иринотекан, флударабин, 5ФУ, таксаны или митомицин С. Другие терапевтические средства будут очевидны специалистам в данной области. В случае сочетания активных соединений с другими терапевтическими средствами, два или более средств лечения могут быть представлены с индивидуально изменяющимися режимами дозирования и вводиться разными способами.

Выбор сочетания вышеуказанных веществ с соединением по настоящему изобретению будет осуществляться по усмотрению врача, который выберет дозировки, используя свои общие знания, и режимы дозирования, известные квалифицированному практикующему врачу.

Когда введение соединения по изобретению осуществляется при комбинированной терапии с одним, двумя, тремя, четырьмя или более, предпочтительно одним или двумя другими терапевтическими средствами, предпочтительно одним другим терапевтическим средством, соединения можно вводить одновременно или последовательно. При последовательном введении их можно вводить с короткими интервалами (например, в течение периода, составляющего 5-10 минут) или с более длительными интервалами (например, с интервалом, составляющим 1, 2, 3, 4 или более часов или даже с более длительным интервалом, при необходимости), при этом точный режим дозирования зависит от свойств терапевтического средства(средств).

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в сочетании с нехимиотерапевтическими терапиями, такими как лучевая терапия, фотодинамическая терапия, генная терапия, хирургия и контролируемые диеты.

Другой аспект изобретения относится к способу выявления у пациента опухолевых клеток, экспрессирующих фермент СYP1B1, включающему (a) введение пациенту одного или более соединений по изобретению; (b) определение количества соответствующего гидроксированного метаболита, который впоследствии продуцируется; и, (c) соотношение количества с присутствием или отсутствием опухолевых клеток у пациента.

Другой аспект изобретения относится к способу (1) выявления наличия опухоли у пациента; и (2) лечения пациента, идентифицированного как нуждающегося в лечении, путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата. В одном из вариантов осуществления, опухоль может быть идентифицирована с использованием биомаркера опухоли. Опухолевые биомаркеры также могут использоваться при постановке конкретного диагноза, например, для

определения того, являются ли опухоли первичными или метастатическими. Чтобы установить это различие, хромосомные изменения, обнаруженные в клетках, расположенных в первичном участке опухоли, могут быть сравнены с изменениями, обнаруженными во вторичном участке. Если изменения совпадают, вторичная опухоль может быть идентифицирована как метастатическая; тогда как, если изменения различаются, вторичная опухоль может быть идентифицирована как отдельная первичная опухоль.

В другом варианте осуществления, опухоль можно идентифицировать с помощью биопсии. Неограничивающие примеры биопсии, которые можно использовать, включают тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию, пункционную биопсию, вакуумную биопсию, биопсию под визуальным контролем, хирургическую биопсию, эксцизионную биопсию, эндоскопическую биопсию, трепанобиопсию.

В другом варианте осуществления, идентификация опухоли может быть осуществлена с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), представляющей собой исследование, в котором магнитные поля используются для получения подробных изображений организма.

В другом варианте осуществления, идентификация опухоли может быть осуществлена с помощью остеосцинтиграфии. В другом варианте осуществления, идентификация опухоли может быть осуществлена с помощью компьютерной томографии (СТ), также называемой компьютерной аксиальной томографией.

В другом варианте осуществления, идентификация опухоли может быть осуществлена с помощью интегрированного ПЭТ-КТ сканирования, объединяющего изображения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (СТ), которые были выполнены одновременно с использованием одного и того же устройства.

В другом варианте осуществления, идентификация опухоли может быть осуществлена посредством ультразвуковой томографии, которая представляет собой диагностическую визуализацию, в которой используются высокочастотные звуковые волны для определения местонахождения опухоли внутри организма.

В более конкретных вариантах осуществления, сопутствующие диагностические средства, которые могут использоваться для лечения пациентов в качестве формы индивидуально подобранной терапии, могут быть получены от компании Ventana Medical Systems, Inc., входящую в группу компаний Roche, расположенной по адресу: 1910 Innovation Park Drive, Tuscon, AZ. 85755.

В приведенных ниже примерах и схеме показана общая процедура синтеза, описанных в настоящем документе соединений. Синтез описанных в настоящем документе соединений не ограничивается указанными примерами и схемами. Специалист в данной области техники поймет, что для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, можно использовать другие процедуры, и что процедуры, описанные в примерах и схемах, представляют собой только одну из таких процедур. В

нижеследующем описании, рядовой специалист в данной области поймет, что конкретные условия реакции, добавляемые реагенты, растворители и температуры реакции могут быть изменены для синтеза конкретных соединений, которые включены в объем настоящего изобретения.

Получение соединений

Общий способ

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали в указанном растворителе на спектрометре Bruker Avance DPX 400 МГц. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д.). Рисунки расщепления сигнала описываются как синглет (с), уширенный синглет (ушир. с), дублет (д), триплет (т), квартет (кв), мультиплет (м) или их сочетание. Масс-спектры с электрораспылением (ES) низкого разрешения регистрировали на масс-спектрометре Bruker MicroTof, работающем в режим определения положительных ионов, с использованием либо смеси метанол/вода (95:5), либо смеси вода/ацетонитрил (1:1) + 0,1% муравьиная кислота в качестве подвижной фазы. Измерения методом ионизации электрораспылением высокого разрешения проводили на масс-спектрометре Bruker Microtof. ЖХ-МС анализ выполняли с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1100 (Phenomenex Gemini Column $5\mu\text{ C18 } 110\text{\AA } 50 \times 3,0$ мм, элюируя смесью (0-20% MeOH/H₂O) и детектора на диодной матрице последовательно с помощью масс-спектрометра Bruker Microtof. Колоночную хроматографию осуществляли с использованием силикагеля (230-400 меш) или на колонках RediSep® с силикагелем 4, 12, 40 или 80 г. Все исходные материалы являются коммерчески доступными и использовались без дополнительной очистки. Все взаимодействия осуществляли в сухих условиях и в атмосфере инертного газа, если не указано иное.

Способы получения и/или разделения и выделения отдельных стереоизомеров из рацемических смесей или нерацемических смесей стереоизомеров хорошо известны в данной области. Например, оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделением с использованием обычных методик. Энантиомеры (R- и S-изомеры) могут быть разделены методами, известными рядовому специалисту в данной области, например: путем образования диастереоизомерных солей или комплексов, которые можно разделить, например, кристаллизацией; путем образования диастереоизомерных производных, которые можно разделить, например, кристаллизацией, избирательной реакцией одного энантиомера с энантиомер-специфическим реагентом, например ферментативным окислением или восстановлением, с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газо-жидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например, на хиральной подложке, такой как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Следует отметить, что если желаемый энантиомер превращается в другое химическое соединение с помощью одной из описанных выше процедур разделения, может потребоваться дополнительная стадия для высвобождения желаемой энантиомерной

формы. Альтернативно, конкретный энантиомер может быть синтезирован асимметричным синтезом с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или путем превращения одного энантиомера в другой путем асимметричного превращения. В отношении смеси энантиомеров, обогащенных конкретным энантиомером, основной входящий в состав энантиомер может быть дополнительно обогащен (с сопутствующей потерей выхода) путем перекристаллизации.

В приведенных ниже примерах представлена общая процедура синтеза описанных в настоящем документе соединений. Синтез описанных в настоящем документе соединений не ограничивается этими примерами и схемами. Специалисту в данной области техники будет понятно, что для синтеза соединений, описанных в настоящем документе, можно использовать другие процедуры, и что процедуры, описанные в примерах и схемах, являются только одной из таких процедур. В нижеследующем описании, рядовой специалист в данной области поймет, что конкретные условия реакции, добавляемые реагенты, растворители и температуры реакции могут быть изменены для синтеза конкретных соединений, которые включены в объем настоящего описания. Если не указано иное, промежуточные соединения в ниже приведенных примерах, в которых не содержится описание получения этих соединений, являются коммерчески доступными для специалиста в данной области или могут быть синтезированы квалифицированным специалистом с использованием коммерчески доступных молекул-предшественников и способов синтеза, известных в данной области.

Если не указано иное, промежуточные соединения в ниже приведенных примерах, которые не содержат описание получения этих соединений, либо коммерчески доступны для специалиста в данной области, либо могут быть синтезированы другим способом специалистом в данной области с использованием

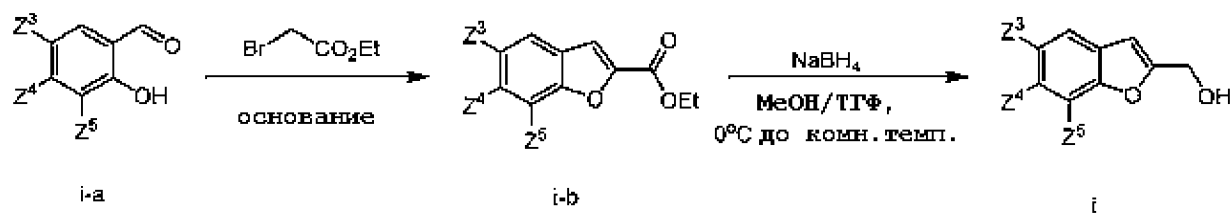
ОБЩИЕ ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИГГЕРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Триггерные молекулы-предшественники для соединений по настоящему изобретению могут быть получены с помощью следующих схем синтеза и путем внесения любых необходимых модификаций в исходные вещества, реагенты и/или условия реакции, известные квалифицированному специалисту в области химии лекарств, для получения соединений по настоящему изобретению. Синтетические молекулы-предшественники для этих схем либо являются коммерчески доступными, либо их получение известно в данной области.

Пример получения 1

Бензофурановые триггерные предшественники

Бензофурановые триггерные предшественники (i), где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены в соответствии со следующей схемой:



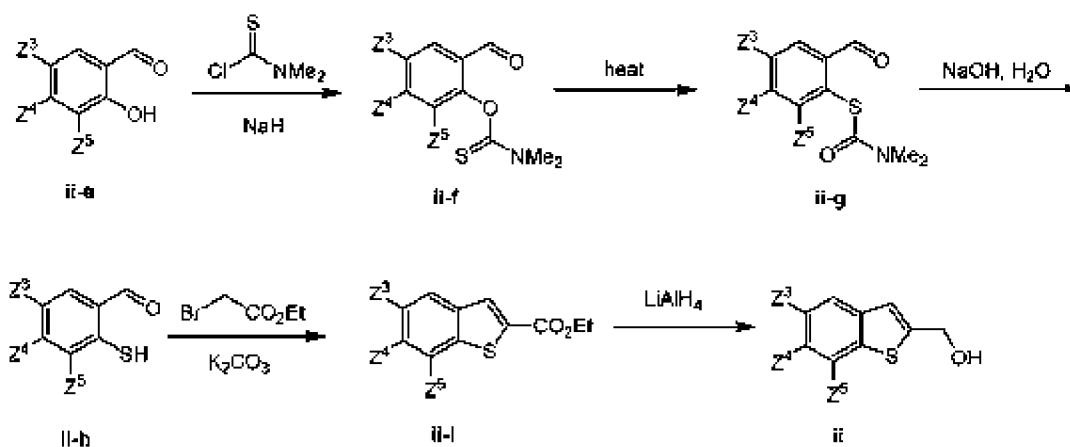
Синтез бензофуран-2-карбоксилатов широко известен и существует множество способов синтеза промежуточных соединений, таких как (i-b). Фактически, соответствующим образом замещенные исходные салицилальдегидные вещества (i-a) могут взаимодействовать с галогенацетатом, таким как этил-2-бромацетат, с последующей циклизацией промежуточных соединений производных формилфеноксиуксусной кислоты [см.: Н. Dumont and S. Kostanecki, "Zur kenntnis der cumaron-gruppe," *Chemische Berichte*, vol. 42, no. 1, pp. 911-915, 1909]. Циклизации могут осуществляться в спиртовом растворе в присутствии основного катализатора, такого как этанолат натрия, 1,8-дiazобидцикло-[5.4.0]-7-ундекан или карбонат калия. Затем полученные сложные эфиры могут быть дополнительно функционализированы или преобразованы в желаемый триггерный предшественник известным способом восстановления сложного эфира карбоксилата до первичного спирта, например, с использованием восстанавливающего вещества - гидрида металла (LiAlH_4 , LiEt_3H или NaBH_4).

Пример получения 2

Бензо[b]тиофеновые триггерные предшественники

Бензо[b]тиофеновые триггерные предшественники (iii), где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены с использованием одной из следующих схем.

Схема (ii)



Альтернативно, бензотиофен-2-иловые спирты формулы (ii) могут быть легко получены из замещенных салицилальдегидных производных формулы (ii-e) (см. схему выше). Алкилирование диметилтиокарбамилхлоридом и последующая перегруппировка Ньюмана-Кварта дает промежуточные соединения формулы (ii-g). Щелочная обработка позволяет получить свободный тиофенол формулы (ii-h), который может подвергаться

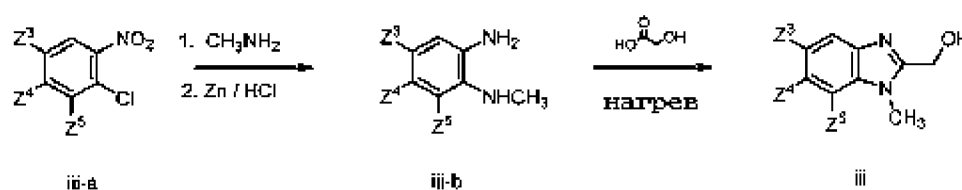
реакции алкилирования/циклизации с использованием стандартных процедур. Промежуточный сложный эфир (ii-i) затем можно восстановить до спиртов (ii), используя методы, обычно применяемые для восстановления карбоксилных сложных эфиров до первичных спиртов, например, посредством ЛАН в тетрагидрофуране.

Пример получения 3

1Н-бензо[d]имидазольные триггерные предшественники

1Н-бензо[d]имидазольные триггерные предшественники, где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены в соответствии со следующей схемой, аналогичной описанной Borchardt с соавторами в “Preparation of tetrahydropyranones as hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase inhibitors”, WO 2004/074270.

Схема (iii)



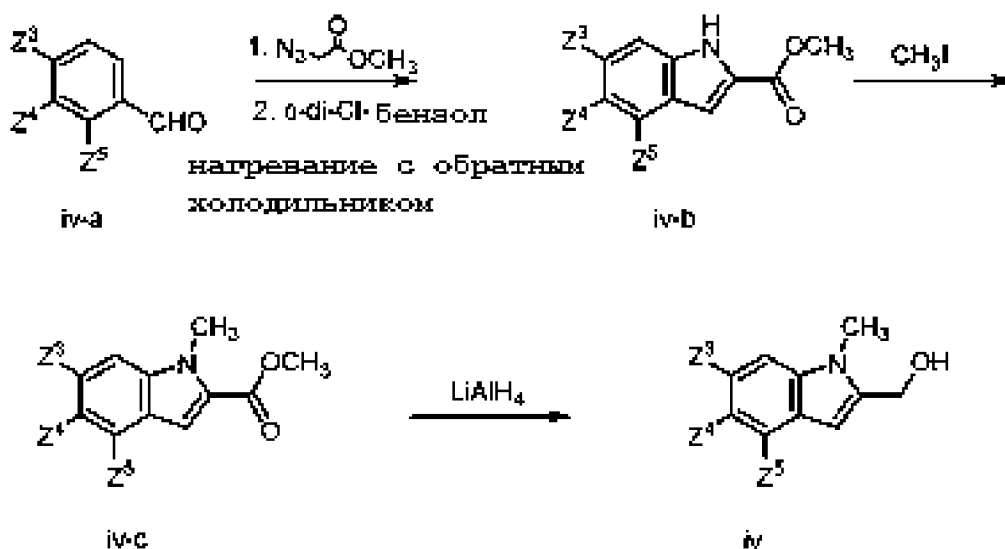
Соответствующим образом замещенный 2-галоген-нитробензол (iii) может взаимодействовать с метиламином с образованием промежуточного амино-нитро соединения, которое затем может быть восстановлено известными методами превращения нитроаренов в анилины, например, с использованием цинка и источника кислоты, например, HCl, с получением соединения (iii-b). Потом соединение (iii-b) можно превратить в целевой спирт (vi) путем нагревания с реагентом, таким как гидроксуксусная кислота.

Пример получения 4

1Н-индольные триггерные предшественники

1Н-индольные триггерные предшественники, где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены в соответствии со следующей схемой, аналогичной описанной Condie с соавторами в Tetrahedron, (2005), 61(21), 4989-5004.

Схема (iv)

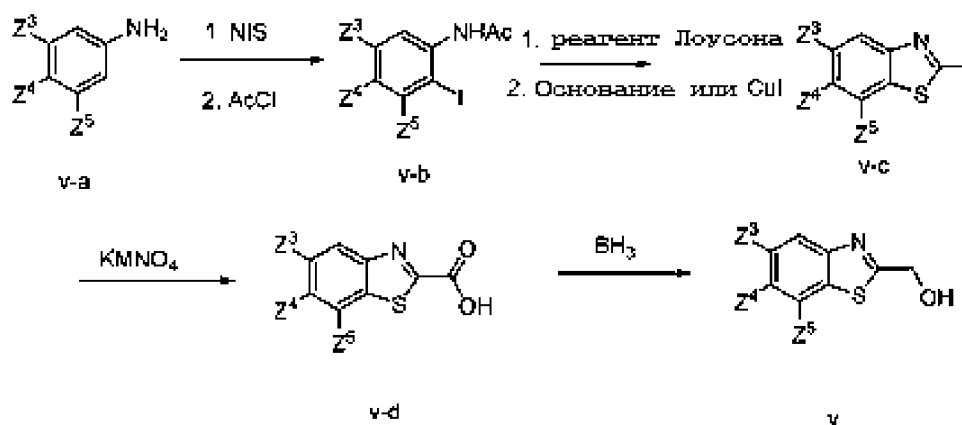


Подходящим образом замещенное бензальдегидное исходное вещество (iv-a) может быть подвергнуто взаимодействию с 2-азидоацетатным реагентом, затем нагреванию при повышенных температурах в инертном растворителе, таком как ортодихлорбензол, с получением промежуточного соединения сложного эфира индола (iv-b). Индол (iv-b) потом может быть алкилирован алкилгалогенидом, таким как метилиодид, в присутствии подходящего основания, такого как NaH, для получения предпоследнего триггера (iv-c), который затем может быть восстановлен до первичных целевых спиртов (vii) методами, обычно используемыми для восстановления сложных эфиров карбоновых кислот до первичных спиртов, например, с использованием алюмогидрида лития в тетрагидрофуране.

Пример получения 5

Бензотиазольные триггерные предшественники

Бензотиазольные триггерные предшественники, где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены в соответствии с любой из следующих схем.



Соответствующим образом замещенные анилины могут быть подвергнуты иодированию, а затем ацилированию до промежуточных соединений (v-b) стандартными

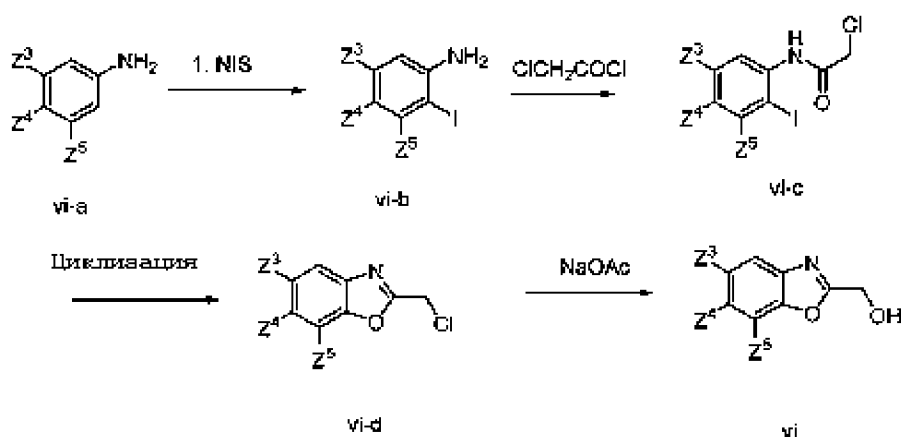
методами, известными для осуществления таких превращений, например, с использованием N-иодсукцинимиды, с последующим взаимодействием с ацетилхлоридом. Ацетамиды (v-b) могут быть преобразованы в соответствующие тиоацетамиды с использованием реагента, такого как реагент Лоусона, затем циклизованы с использованием основания или иодида меди (I) для получения тиазолов (v-c).

Затем 2-метильная группа может быть окислена до соответствующей карбоновой кислоты (v-d) с использованием окислителя, такого как перманганат калия. Последующее превращение в первичные спирты (ix) можно осуществлять в описанных выше условиях.

Пример получения б

Бензоксазольные триггерные предшественники

Бензоксазольные триггерные предшественники, где Z^3 , Z^4 и Z^5 определены в описании, могут быть получены в соответствии с любой из схем.

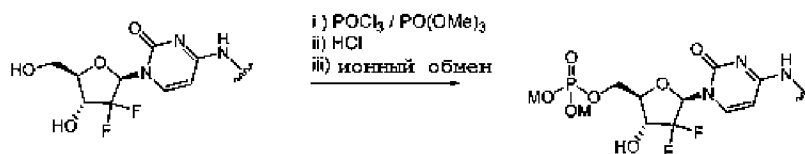


Соответствующим образом замещенные анилины могут быть иодированы, а затем ацилированы до промежуточных соединений (vi-b) с использованием стандартных способов, известных для осуществления таких превращений, например, с использованием N-иодсукцинимиды, с последующим взаимодействием с ацетилхлоридом. Ацетамиды (vi-c) можно циклизовать с получением оксазолов (vi-d). Последующее превращение в первичные спирты (vi) можно осуществить в условиях, описанных выше.

Примеры синтеза соединений по изобретению

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с приведенными ниже схемами синтеза I и II, и путем внесения любых необходимых изменений в исходные вещества, реагенты и/или условия реакции, известные квалифицированному специалисту в области химии лекарственных средств, для получения соединений по настоящему изобретению. Молекулы синтетических предшественников для этих схем являются либо коммерчески доступными, либо их получение известно в данной области.

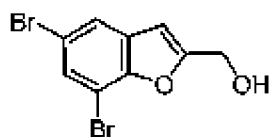
Схема синтеза I



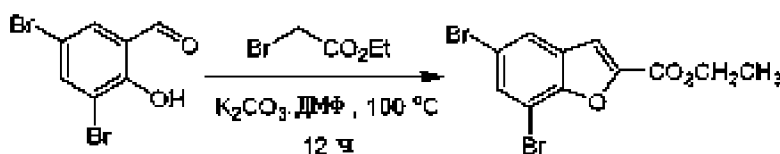
Фосфатные аналоги SMDC могут быть получены, исходя из полученных промежуточных соединений, описанных в настоящем документе, с использованием хорошо известных и описанных в литературе методов синтеза фосфатных и фосфонатных аналогов нуклеозидов (см.: Pradere et. al. Chem. Rev. **2014**, 114, 9154-9218).

Синтез промежуточных соединений

Соединение А: (5,7-дибромбензофуран-2-ил)метанол



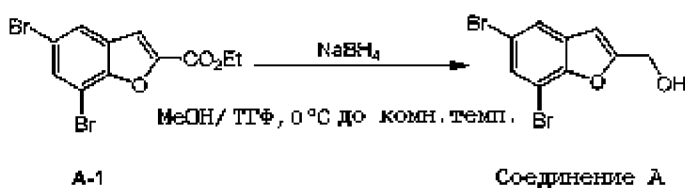
Стадия А: Синтез Int A-1



A-1

К раствору 3,5-дибром-2-гидроксибензальдегида (400 г, 1,44 моль) и этил-2-бромацетата (360 г, 2,16 моль) в ДМФА (1800 мл) добавляли безводный карбонат калия (590 г, 4,29 моль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь нагревали при 100°C и перемешивали с помощью магнитной мешалки при этой температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердые вещества удаляли фильтрацией. Осадок на фильтре промывали EtOAc (500 мл × 3) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя для удаления EtOAc. Остаток выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1, 4 л), в результате чего образовывалось твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество собирали фильтрованием и трижды промывали MeOH (200 мл). Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 240 г соединения Int A-1, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Rf=0,5 (петролейный эфир:EtOAc=20:1)

Стадия В: Синтез соединения А

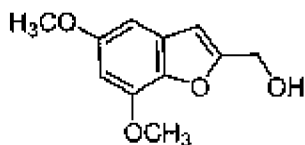


A-1

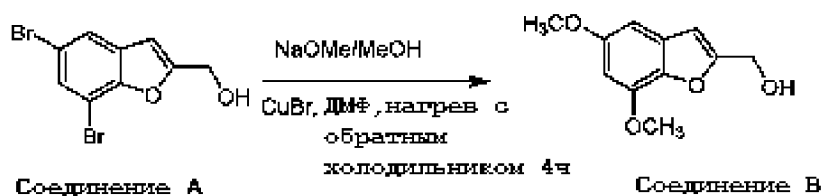
Соединение А

К охлажденному раствору Int A-1 (120 г, 0,35 моль) в MeOH (1000 мл) и ТГФ (1000 мл) добавляли NaBH₄ (52,8 г, 1,39 моль) порциями (по 5 г), чтобы поддерживать температуру реакции от 5 до 10°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем удаляли ледяную баню и обеспечивали достижение температуры реакционной смеси значения комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1, 3 л) и концентрировали с удалением большей части органических растворителей. Смесь экстрагировали EtOAc (800 мл × 3), и объединенные органические промывки экстрагировали насыщенным солевым раствором (400 мл) три раза. Органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Этот процесс повторяли, и два продукта реакции объединяли и концентрировали с получением 120 г неочищенного соединения А, которое использовали непосредственно на следующей стадии. R_f=0,4 (Петролейный эфир:EtOAc =5:1) ¹H ЯМР: 400 МГц CDCl₃ δ 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,81 (д, J=3,3 Гц, 2H), 2,12 (ушир. с, 1H).

Соединение В: (5,7-диметоксибензофуран-2-ил)метанол

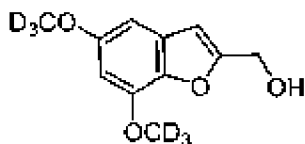


Синтез соединения В

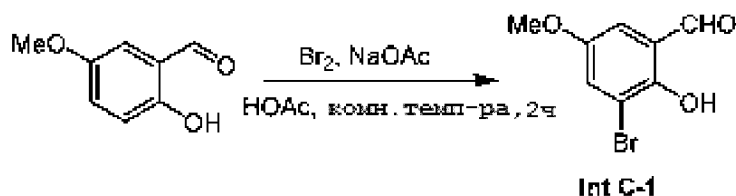


К смеси соединения А (60 г, 0,20 моль), NaOMe (600 мл, 30% по массе, приобретено у компании Alfa) и ДМФ (6 г, 0,08 моль) добавляли CuBr (8 г, 0,056 моль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем к смеси добавляли H₂O (500 мл) при 0°C. Смесь фильтровали через пад из целита, и трижды фильтрат экстрагировали DCM (500 мл). Объединенные экстракты DCM сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Этот процесс повторяли, и два продукта реакции объединяли и концентрировали с получением масла, которое очищали колоночной хроматографией (Петролейный эфир:EtOAc=от 5:1 до 0:1) с получением 60 г соединения В в виде твердого вещества желтого цвета. R_f (Петролейный эфир:EtOAc=5:1) = 0,4 ¹H ЯМР (400 МГц) CDCl₃ δ 6,62 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,77 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,86 (с, 3H).

Соединение С: (5,7-бис(метокси-d₃)бензофуран-2-ил)метанол

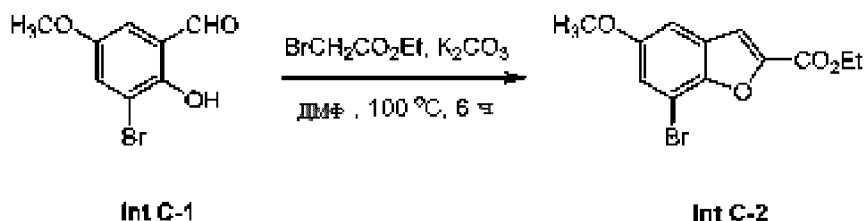


Стадия А: Синтез Int C-1



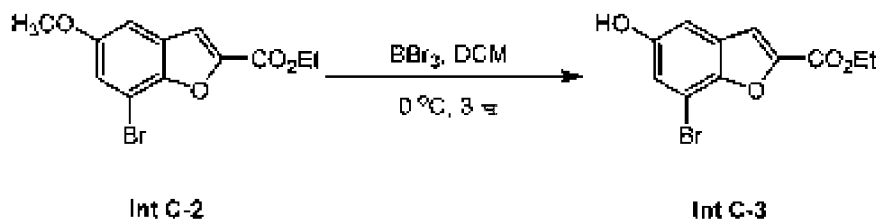
К смеси 5-метоксисалицилальдегида (200 г, 1,31 моль) и безводного NaOAc (172 г, 2,10 моль) в AcOH (1,5 л) по каплям добавляли Br₂ (270 г, 1,71 моль) посредством капельной воронки в течение 1 часа при температуре от 0 до 5° С (ледяная баня) в атмосфере азота. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 2 часа. Смесь выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1, 2 л) и перемешивали в течение 15 минут. Потом смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой (400 мл × 3), а затем сушили в вакууме (масляный насос) при 45° С в течение 2 дней с получением Int C-1 (200 г) в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХ/МС:** 230,9 [M+H]⁺. **¹H ЯМР:** (DMCO-d⁶, 400 МГц): δ 10,09 (с, 1H), 7,54 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H).

Стадия В: Синтез Int C-2



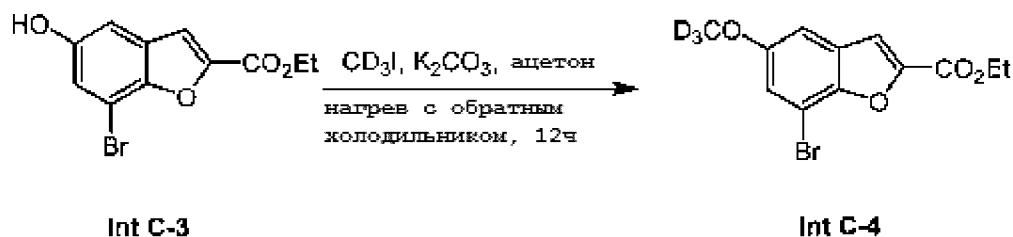
К смеси Int C-1 (200 г, 0,87 моль) и безводного K₂CO₃ (360 г, 2,61 моль) в 1000 мл сухого ДМФ добавляли 217 г (1,30 моль) этил-2-бромацетата одной порцией при комнатной температуре в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем нагревали до 100°С и перемешивали в течение 6 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток выливали в воду (1 л) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали, и фильтрат промывали водой (500 мл × 3) и сушили в вакууме (масляный насос) с получением Int C-2 (105,4 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. **ЖХ/МС:** 299,0 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (DMCO-d⁶, 400 МГц): δ 7,76 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,38 (кв, J=7 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,09 (с, 1H), 1,35 (т, J=7 Гц, 3H).

Стадия С: Синтез Int C-3



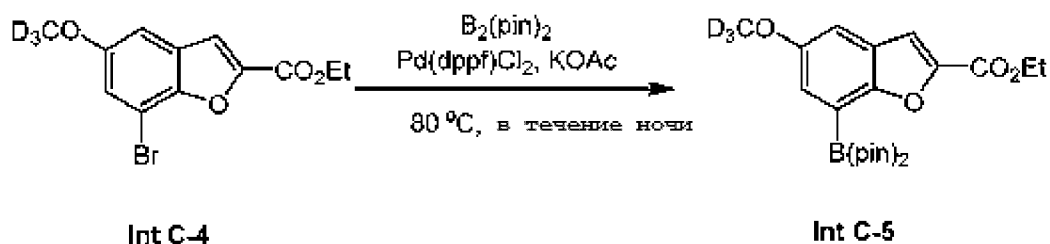
К раствору Int C-2 (120 г, 0,40 моль) в DCM (700 мл) по каплям добавляли раствор BBr_3 (350 г, 1,4 моль) в DCM (500 мл) при $-70^\circ C$ в течение периода 30 мин в атмосфере азота, в течение которого температура поддерживалась ниже $-60^\circ C$. Реакционную смесь нагревали до $0^\circ C$ и перемешивали при $0^\circ C$ в течение 3 часов. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1, 1 л) и затем экстрагировали DCM (800 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (800 мл \times 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 150 мм, диаметр: 50 мм, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=20/1, 10/1, 5/1) с получением Int C-3 (42 г) в виде белого твердого вещества. **ЖХ/МС:** 283,0 [M-H]⁺. **¹H ЯМР** (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,86 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,38 (кв, J=7 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7 Гц, 3H).

Стадия D: Синтез Int C-4



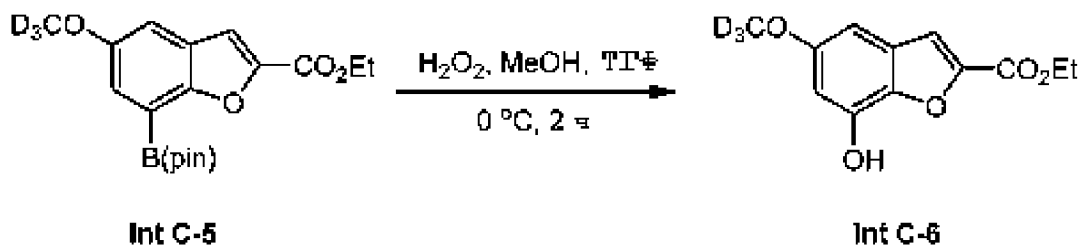
К раствору Int C-3 (95 г, 0,33 моль) в сухом ацетоне (2 л) добавляли K_2CO_3 (115 г, 0,83 моль) и CD_3I (97 г, 0,67 моль) одной порцией и нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов. Смесь охлаждали и фильтровали, и твердое вещество промывали ацетоном (300 мл \times 3). Объединенные органические слои упаривали с получением Int C-4 (81 г) в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХ/МС:** 302,0 [M+H]⁺. **¹H ЯМР** (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 7,77 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,38 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия E: Синтез Int C-5



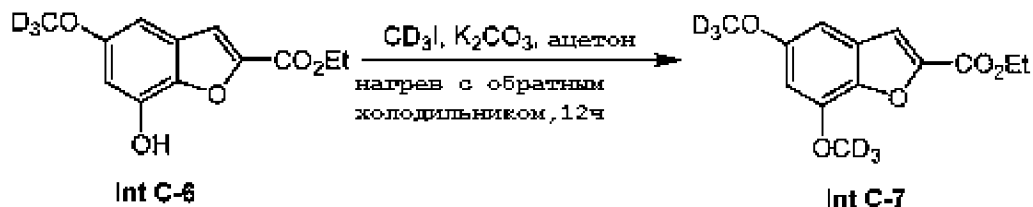
Смесь Int C-4 (70 г, 0,071 моль), бис(пинаколато)диборона (89 г, 0,35 моль), KOAc (68,6 г, 0,70 моль) и Pd(dppf)Cl₂ (16,8 г, 0,023 моль) в ДМСО (800 мл) дегазировали в течение 15 мин азотом, а затем нагревали до 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду (1,5 л) и экстрагировали EtOAc (600 мл × 3). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (800 мл × 2), сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (высота колонки: 80 мм, диаметр: 28 мм, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=20/1, 10/1, 5/1) с получением Int C-5 (53 г) в виде светлого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,28-1,32 (м, 15H).

Стадия F: Синтез Int C-6



К раствору Int C-5 (58 г, 0,17 моль) в 600 мл ТГФ/MeOH (об./об. = 1/2) добавляли 30% H₂O₂ (200 мл) при температуре 0°C одной порцией. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ (500 мл) и смесь перемешивали в течение еще 1 часа. Реакционную смесь проверяли посредством иодкрахмальной реактивной бумаги с целью увидеть, был ли распад H₂O₂. Смесь экстрагировали EtOAc (500 мл × 3) и объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным MgSO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением Int C-6 (25,4 г) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: 240,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (ДМСО, 400 МГц): δ 10,40 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,48(д, J=2,4 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

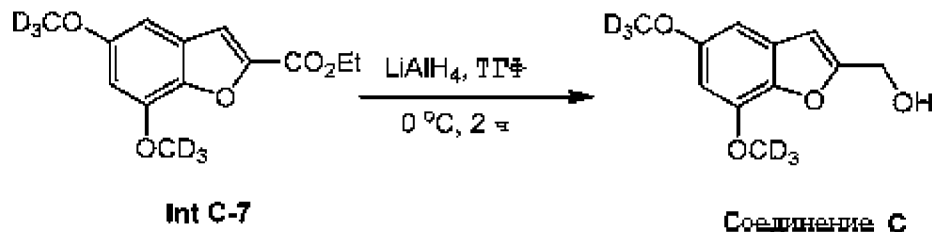
Стадия G: Синтез Int C-7



К раствору соединения Int C-6 (27 г, 0,113 моль) в ацетоне (800 мл) добавляли безводный K₂CO₃ (38,8 г, 0,282 моль) и CD₃I (32,8 г, 0,226 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч, затем охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали ацетоном (400 мл × 3) и объединенные органические

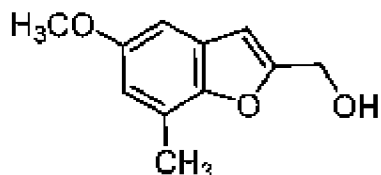
экстракты упаривали в вакууме с получением 22 г соединения **Int C-7** в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ/МС:** 257,1 [M+H]⁺. **¹H ЯМР:** (ДМСО-d⁶, 400 МГц): δ 7,60 (с, 1H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия Н: Синтез соединения С

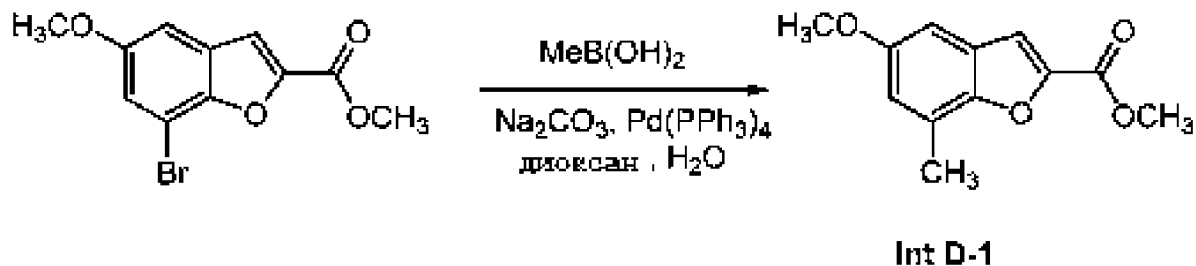


К раствору Int C-7 (16 г, 0,062 моль) в безводном ТГФ (400 мл) добавляли LiAlH₄ (4,8 г, 0,125 моль) при 0 °С в течение 10 мин в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (100 мл) и полученную суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения С (8,5 г) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ/МС:** 197,2 [M-OH]⁺, 215,2 [M+H]⁺, 237,1 [M+23]⁺. **¹H ЯМР:** (ДМСО, 400 МГц): δ 6,65 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,46 (т, J=6 Гц, 1H), 4,51 (д, J=6 Гц, 2H).

Соединение D: 5-метокси-7-метилбензофуран-2-ил)метанол



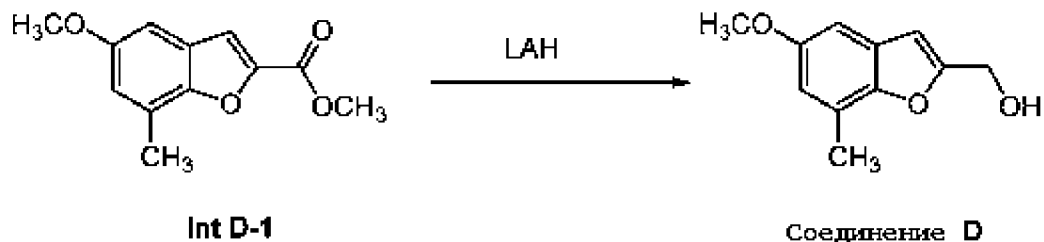
Стадия А: Синтез Int D-1



К раствору 2,0 г (7,0 ммоль) метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (полученного способом, аналогичным описанному для этилового эфира Int C-2), CH₃B(OH)₂ (0,42 г, 7,0 ммоль) и Na₂CO₃ (2,2 г, 20,7 ммоль) в диоксане (80 мл)/H₂O (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,8 г, 0,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в H₂O, экстрагировали EtOAc и органические экстракты промывали насыщенным солевым

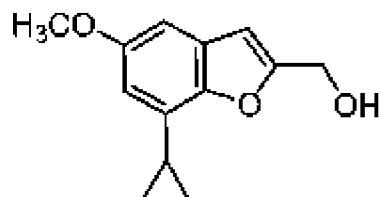
раствором и сушили над MgSO_4 . Раствор концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 320 мг соединения Int D-1.

Стадия В: Синтез соединения D

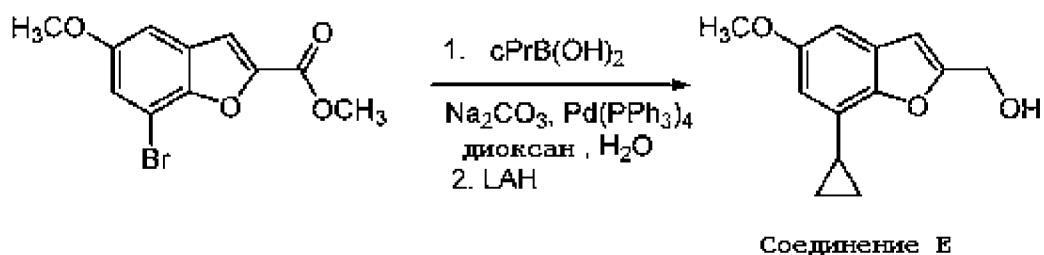


К суспензии LiAlH_4 (0,22 г, 5,79 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли раствор Int D-1 (0,32 г, 1,45 ммоль) в ТГФ (15 мл) при температуре 0°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C , затем выливали в H_2O , экстрагировали EtOAc , органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 260 мг соединения **D**. ЖХ/МС: (EI): 175,1 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 193,1 $[\text{MH}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6,92 (1H, с), 6,70 (1H, с), 6,69 (1H, с), 5,45 (1H, т, $J=11,6$ Гц), 5,54 (2H, дд, $J=0,8$ Гц, 6 Гц), 3,76 (3H, с), 2,41 (3H, с).

Соединение E: (7-циклопропил-5-метоксибензофуран-2-ил)метанол



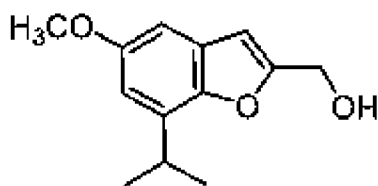
Стадия А: Синтез соединения E



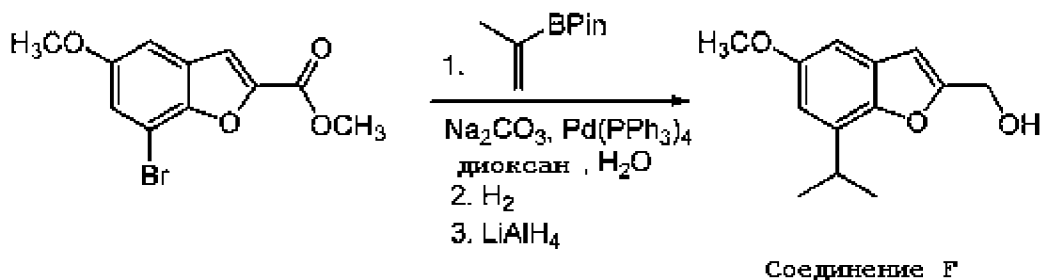
К раствору 2,0 г (7,0 ммоль) метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (полученного способом, аналогичным описанному для этилового эфира Int C-2), циклопропилбороновой кислоты (0,6 г, 8,0 ммоль) и Na_2CO_3 (2,2 г, 20,7 ммоль) в диоксане (80 мл)/ H_2O (10 мл) добавляли $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,8 г, 0,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением

остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 200 мг желаемого эфира. К суспензии LiAlH_4 (0,12 г, 3,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли раствор сложного эфира (0,20 г, 0,813 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Реакционную смесь выливали в H_2O , экстрагировали EtOAc и органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением соединения **E** (0,15 г). **ЖХ/МС**: MS (EI) для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 201,0 $[\text{M}-\text{OH}]^+$, 219,1 $[\text{MH}]^+$. **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ : 6,84 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,40 (м, 1H), 4,54 (д, $J=6\text{Гц}$, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,20-2,17 (м, 1H), 0,99-0,95 (м, 2H), 0,84-0,82 (м, 2H).

Соединение F: (7-изопропил-5-метоксибензофуран-2-ил)метанол



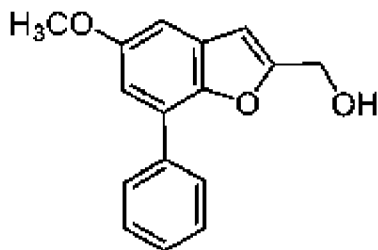
Синтез соединения F



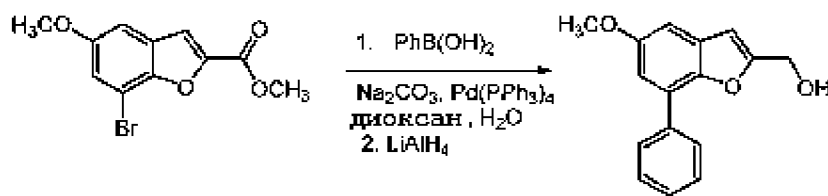
К раствору 2,0 г (7,0 ммоль) метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (полученного способом, аналогичным описанному для этилового эфира Int C-2), циклопропилбороновой кислоты (0,6 г, 8,0 ммоль) и Na_2CO_3 (2,2 г, 20,7 ммоль) в диоксане (80 мл)/ H_2O (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,8 г, 0,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 500 мг желаемого эфира. Смесь сложного эфира олефиновой кислоты (0,5 г, 2,29 ммоль) и Pd/C (0,1 г) в этаноле (20 мл) гидрировали под давлением водорода 50 фунтов на квадратный дюйм (3,4 атм) в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали и упаривали с получением 400 мг желаемого соединения. К суспензии LiAlH_4 (0,305 г, 8,04 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли раствор промежуточного эфира (0,50 г, 2,01 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc . Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением

остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 350 мг соединения **F**. **ЖХ/МС**: MS (EI) для $C_{13}H_{16}O_3$, 203,1 [M-OH]⁺, 221 [MH]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d⁶): δ 6,86 (1H, д, J=2,4Гц), 6,69 (1H, д, J=2,4Гц), 4,64 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,39-3,30 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=6,8Гц).

Соединение G: (5-метокси-7-фенилбензофуран-2-ил)метанол



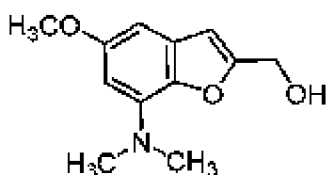
Синтез соединения G

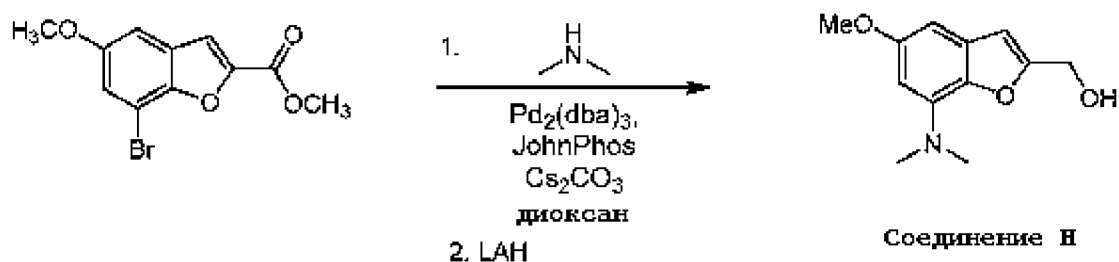


Соединение G

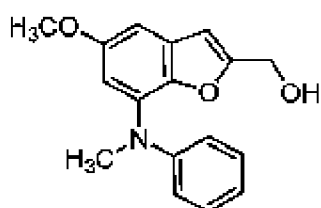
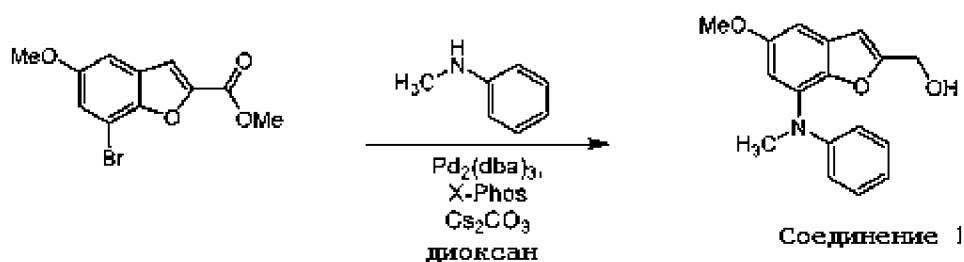
К раствору метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (1,5 ммоль), фенилборной кислоты (0,18 г, 1,5 ммоль) и Na_2CO_3 (0,48 г, 4,5 ммоль) в диоксане (20 мл)/ H_2O (5 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 г, 0,15 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O , экстрагировали $EtOAc$, и органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 200 мг сырого продукта конденсации, который повторно растворяли в 15 мл ТГФ и добавляли по каплям к суспензии $LiAlH_4$ (0,23 г, 5,96 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем выливали в воду и экстрагировали $EtOAc$ (3 × 10 мл). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором и сушили над $MgSO_4$, потом концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 300 мг соединения **G**. **ЖХ/МС**: MS (EI) для $C_{16}H_{14}O_3$, 237,1 [M-OH]⁺, 255,1 [MH]⁺, 277,1 [M+Na]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d⁶): δ 7,88-7,85 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,13 (д, J=2,8Гц, 1H), 7,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,47 (т, J=12 Гц, 1H), 4,57 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H).

Соединение H: (7-(диметиламино)-5-метоксибензофуран-2-ил)метанол



Синтез соединения *H*

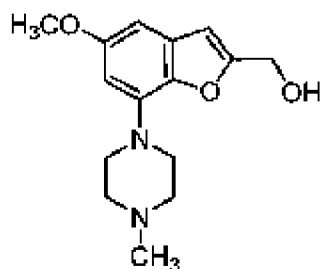
К раствору метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (3,0 г, 10 ммоль), (0,57 г, 13 ммоль) диметиламина и Cs_2CO_3 (12,3 г, 37 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,75 г, 0,82 ммоль) и 450 мг (1,50 ммоль) (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфина (JohnPhos). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N_2 , затем охлаждали. Реакционную смесь выливали в H_2O , потом экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме с получением 700 мг желаемого аминоэфира. К суспензии LiAlH_4 (0,32 г, 8,43 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли раствор вышеуказанного аминоэфира (0,70 г 2,81 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в H_2O и экстрагировали EtOAc . Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением соединения *H* (0,39 г). ЖХ/МС: MS (EI) для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$, 222,1 $[\text{MH}]^+$, 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d^6): δ . 6,57 (д, $J=0,4\text{Гц}$, 1Н), 6,54 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,76 (с, 3Н), 6,76 (с, 1Н), 2,97 (с, 6Н).

Соединение *I*: (5-метокси-7-(метил(фенил)амино)бензофуран-2-ил)метанолСинтез соединения *I*

К раствору метил-7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (3,0 г, 10 ммоль), *N*-метиланилина (1,36 г, 12 ммоль) и Cs_2CO_3 (12,3 г, 37 ммоль) в диоксане (80 мл)

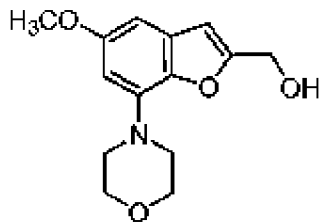
добавляли Pd₂(dba)₃ (0,75 г, 0,82 ммоль) и X-Phos (0,43, 1,44 ммоль). Смесь кипятили в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали, затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали на колонке с силикагелем с получением 1,1 г желаемого продукта конденсации C-N, который использовали непосредственно на следующей стадии. К суспензии LiAlH₄ (0,20 г, 5,77 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор описанного выше сложного эфира (0,60 г, 1,92 ммоль) в ТГФ (20 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, затем выливали в H₂O и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением соединения **I** (0,35 г) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ/МС**: MS (EI) для C₁₇H₁₇NO₃, 284,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ. 7,20-7,17 (м, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,84-6,79 (м, 3H), 6,67-6,64 (м, 1H), 6,64-6,63 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).

Соединение J: (5-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)бензофуран-2-ил)метанол



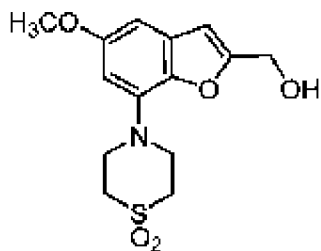
Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения **I**, с использованием N-метилпиперазина в качестве амина. **ЖХ/МС**: (EI) для C₁₅H₂₀N₂O₃, 277,2 [MH]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 6,67 (1H, с), 6,63 (1H, с), 6,37 (1H, с), 4,65 (2H, с), 3,80 (3H, с), 3,36-3,30 (4H, м), 2,70-2,68 (3H, м).

Соединение K: (5-метокси-7-морфолинобензофуран-2-ил)метанол



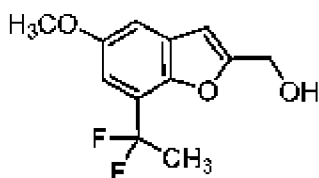
Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения **I**, с использованием морфолина в качестве амина. **ЖХ/МС**: (EI) для C₁₄H₁₇N₄O, 264,1 [MH]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 6,65 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,88-3,86 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,30-3,26 (м, 4H).

Соединение L: 4-(2-(гидроксиметил)-5-метоксибензофуран-7-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид

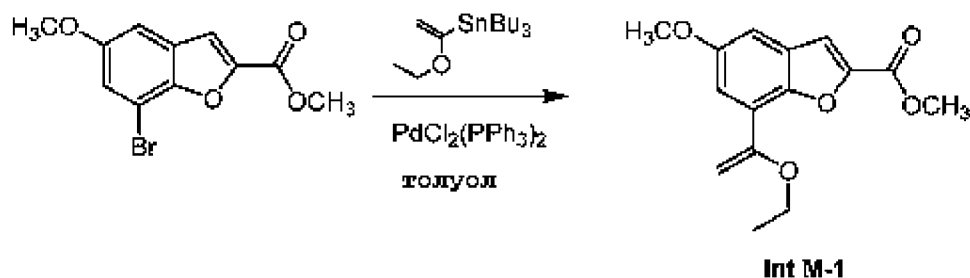


Аналогичная двухстадийная процедура, описанная для синтеза соединения I, с использованием тиоморфолина 1,1-диоксида в качестве амина. ЖХ/МС: (EI) для $C_{14}H_{17}NO_5S$, 312,0 [МН]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 6,70 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,49-5,44 (м, 1H), 4,54-4,52 (м, 2H), 3,82-0,80 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 3,27-3,24 (м, 4H).

Соединение М: (7-(1,1-дифторэтил)-5-метоксибензофуран-2-ил)метанол

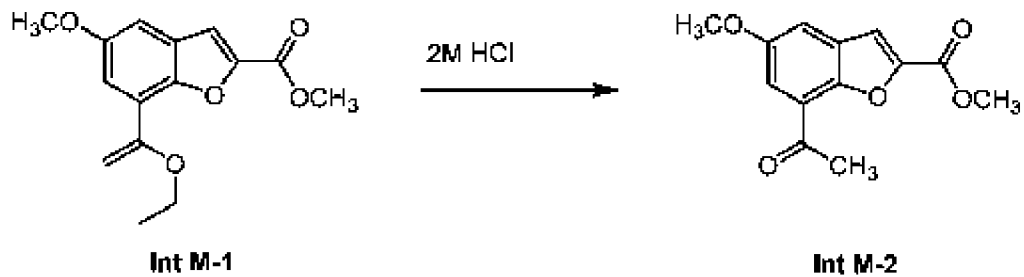


Стадия А: Получение Int M-1



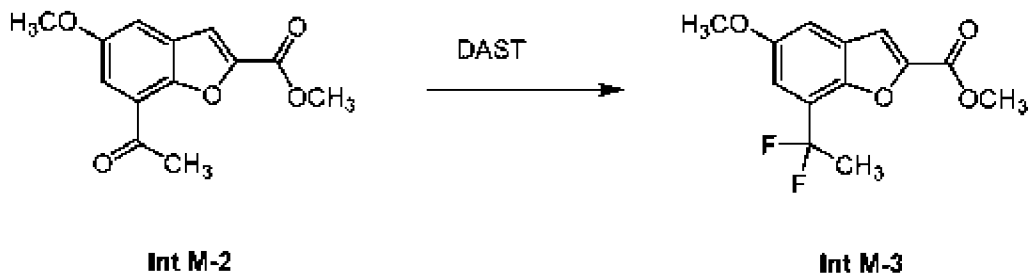
К раствору метил 7-бром-5-метоксибензофуран-2-карбоксилата (2,85 г, 10 ммоль) в (100 мл) добавляли (1-этокс)трибутилолово (6,31 г, 17,5 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,7 г, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре 50°C в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в H_2O , экстрагировали EtOAc и органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, концентрировали в вакууме с получением 2,0 г остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: Получение Int M-2



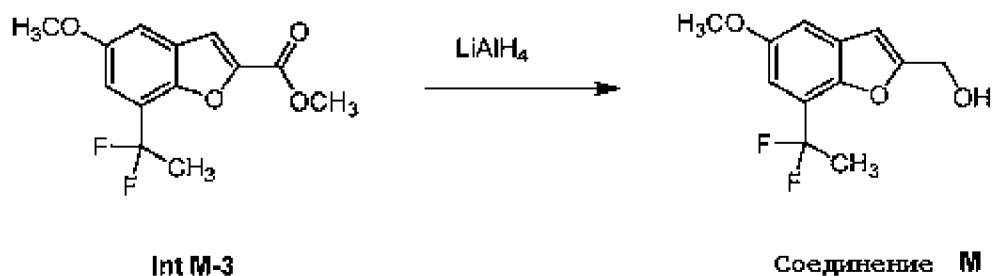
К раствору Int M-1 (2,0 г, 7,25 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли 2M HCl (9 мл, 18 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc. Органическую фазу дважды промывали насыщенным NaHCO₃, потом водой, затем насыщенным соевым раствором. Органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 1,2 г Int M-2, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия С: Получение Int M-3



Раствор Int M-2 (0,9 г, 0,88 ммоль) в DAST (6 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали и очень медленно обрабатывали 1 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл), и органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над MgSO₄. Упаривание растворителя давало 450 мг Int M-3 в виде твердого вещества бежевого цвета.

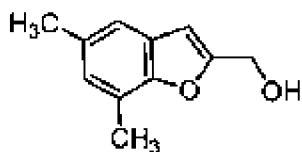
Стадия D: Получение соединения M



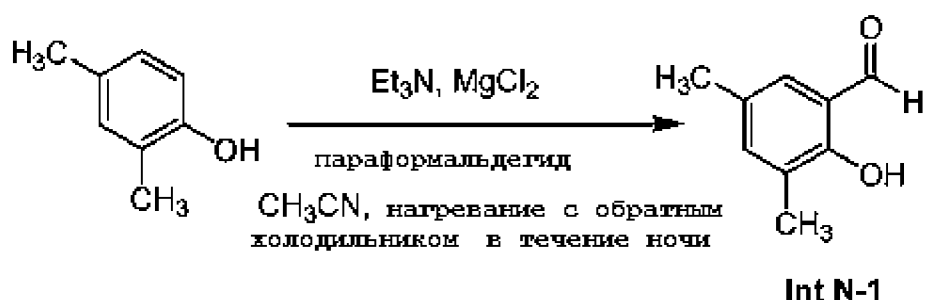
К суспензии LiAlH₄ (0,18 г, 4,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор Int M-3 (0,45 г, 1,67 ммоль) в ТГФ (20 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем выливали в H₂O и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением

соединения **M** (0,27 г) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ/МС**: MS (EI) для $C_{12}H_{12}F_2O_3$, 223,0 [M-OH]⁺. **¹H ЯМР** (400 МГц, MeOD): δ 7,16 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,10 (т, J=18,8Гц, 3H).

Соединение N: (5,7-диметилбензофуран-2-ил)метанол

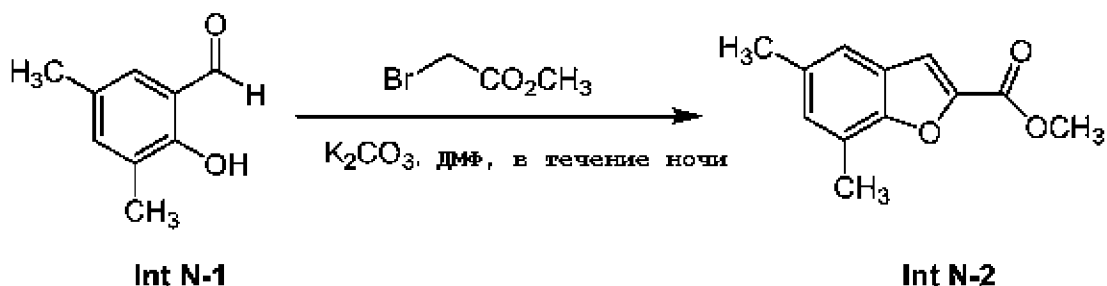


Стадия А: Получение Int N-1



К раствору 2,4-диметилфенола (80 г, 0,66 ммоль) в CH_3CN (2000 мл) добавляли Et_3N (248 г, 2,46 моль) и $MgCl_2$ (93 г, 0,99 моль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли $(CH_2O)_n$. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в перемешиваемый раствор 5% HCl (500 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 400 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (300 мл) и разделяли. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (высота колонки: 50 см, диаметр: 20 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением Int N-1 (58 г) в виде твердого вещества желтого цвета. **¹H ЯМР**: ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 10,87 (с, 1H), 9,82 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 2,29 (с, 6H).

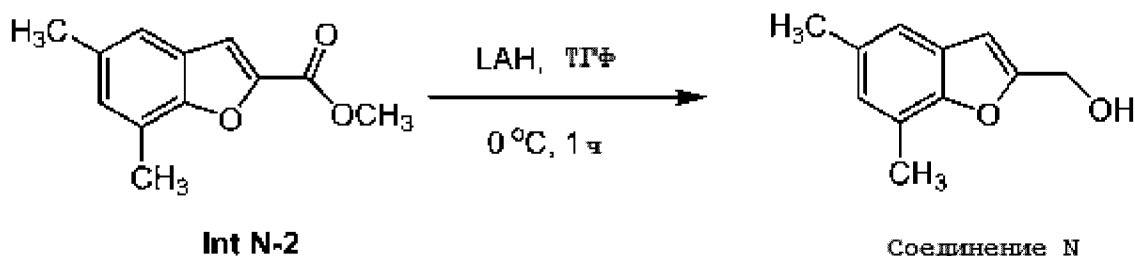
Стадия В: Получение Int N-2



К смеси Int N-1 (58 г, 0,386 моль) и K_2CO_3 (160 г, 1,16 моль) в ДМФА (1,2 л) добавляли метил 2-бромацетат (88,2 г, 0,58 моль) одной порцией при комнатной

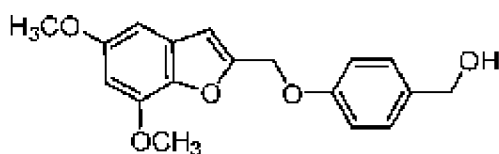
температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин, затем нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение ночи. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (500 мл \times 3) и фильтрат концентрировали с удалением большей части EtOAc. Полученный раствор ДМФ выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1) (1 л) и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Твердое вещество коричневого цвета собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) и потом сушили в высоком вакууме (вакуумная сушилка с P_2O_5 , масляный насос создавал давление <10 Па) с получением неочищенного Int N-2, который промывали PE/EA (об./об. = 5/1, 600 мл). Остаточный растворитель удаляли на роторном испарителе с получением чистого Int N-2 (40 г) в виде твердого вещества коричневого цвета. 1H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,38 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,28 (с, 3H). ЖХ/МС: MS вычислено: 204,1; MS обнаружено: 205,1

Стадия С: Получение соединения N

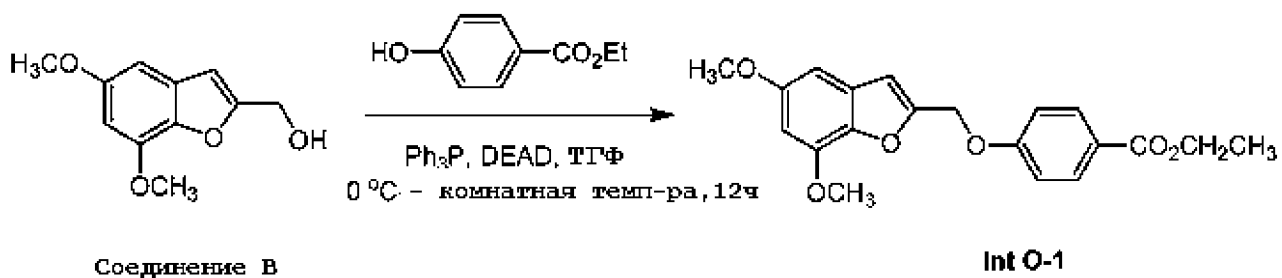


К перемешиваемой суспензии LAH (4,5 г, 118 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) по каплям добавляли Int N-2 (12 г, 60 ммоль) при $4^\circ C$ (ледяная баня) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 часа, затем смесь гасили добавлением по каплям воды (50 мл), следя за тем, чтобы внутренняя температура оставалась ниже $10^\circ C$. Суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали ТГФ (100 мл). Фильтрат концентрировали, и остаток промывали смесью петролейный эфир/EtOAc=8/1 с получением соединения N (8 г) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,30 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,74 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,37 (т, $J=13,0$ Гц, 6H), 1,92 (т, $J=6,2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: ($CDCl_3$, 100 МГц): δ 155,3, 153,7, 133,1, 130,9, 125,6, 120,8, 111,3, 103,4, 57,8, 20,1, 19,5. ЖХ/МС: чистота: 98,4%; MS вычислено: 176,1; MS обнаружено: 159,1 [M-OH].
Температура плавления: $96,4^\circ C - 97,1^\circ C$.

Соединение O: (4-((5,7-диметоксибензофуран-2-ил)метокси)фенил)метанол

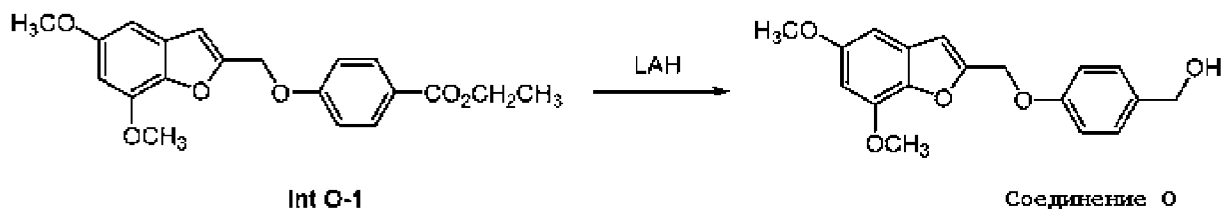


Стадия А: Синтез Int O-1



К суспензии соединения В (30,0 г, 0,144 моль), этил-4-гидроксibenзоата (28,7 г, 0,173 моль) и PPh_3 (18,8 г, 0,187 моль) в безводном ТГФ (300 мл) добавили DEAD (32,2 г, 0,187 моль) по каплям при 4°C (ледяная баня) в течение 30 мин. После завершения добавления, реакционной смеси обеспечивали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали DCM (200 мл \times 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (высота колонки: 20 см, диаметр: 5 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/ EtOAc =5/1) с получением неочищенного Int O-1 (20 г, чистота 85% ^1H ЯМР) в виде твердого вещества бежевого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,01 (д, $J=9,26$ Гц, 2 H), 7,01 (д, $J=8,82$ Гц, 2 H), 6,74 (с, 1 H), 6,60 (д, $J=2,21$ Гц, 1 H), 6,47 (д, $J=2,21$ Гц, 1 H), 5,20 (с, 2H), 4,36 (кв, $J=7,06$ Гц, 2 H), 3,92-4,06 (м, 3 H), 3,77-3,89 (м, 3 H), 1,39 (т, $J=7,28$ Гц, 3 H).

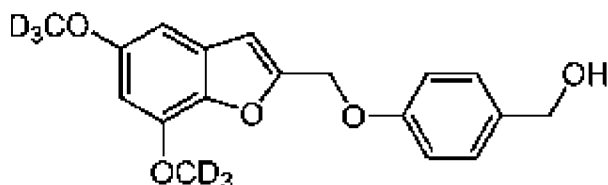
Стадия В: Синтез соединения О



К суспензии LAH (2,87 г, 0,075 моль) в безводном ТГФ (200 мл) добавляли Int O-1 (18 г, 0,050 моль) порциями при 4°C (ледяная баня) в течение 30 мин в атмосфере азота. После завершения добавления, реакционной смеси обеспечивали возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 часов. По каплям добавляли воду (3 мл) при 0°C , затем добавляли 15% водный NaOH (3 мл) и H_2O (15 мл). После перемешивания в течение 30 минут добавляли MgSO_4 (40 г) и смесь перемешивали еще 30 минут. Затем смесь отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (высота колонки: 20 см, диаметр: 5 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/ EtOAc =5:1) с получением соединения О (11 г) в виде твердого вещества кремового цвета. ЖХ/МС: 315,1 [M+H] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,24 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 7,00 (д, $J=8,03$ Гц, 2 H), 6,93 (с, 1 H), 6,93 (с, 1 H), 6,70 (с, 1 H), 6,54 (с, 1 H), 5,19 (с, 2 H), 5,05 (т, $J=5,52$ Гц, 1 H), 4,41 (д, $J=5,52$

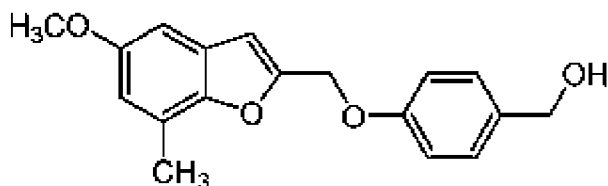
Гц, 2 Н), 3,89 (с, 3 Н), 3,76 (с, 3 Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d^6): δ 157,14, 156,98, 145,56, 139,40, 135,67, 1129,40, 128,38, 114,91, 107,67, 97,78, 96,33, 63,00, 62,56, 56,214, 56,00, 40,61, 40,41, 40,26, 39,99, 39,78, 39,57, 39,37. Температура плавления: 128,5°C - 129,5°C.

Соединение P: (4-((5,7-бис(метокси- d^3)бензофуран-2-ил)метокси)фенил)метанол



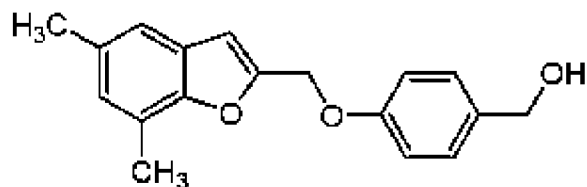
Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения O, используя соединение C в качестве исходного вещества. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 320,2; MS обнаружено: 321,1 [M+H]⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d^6): δ 7,25 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,94 (с, 1Н), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 5,20 (с, 2 Н), 5,07 (т, J=6 Гц, 1 Н), 4,42 (д, J=5,6 Гц, 2 Н). Температура плавления: 130,6°C - 131,2°C.

Соединение Q: (4-((5-метокси-7-метилбензофуран-2-ил)метокси)фенил)метанол



Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения O, используя соединение D в качестве исходного вещества. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 298,12; MS обнаружено: 321,0 [M+Na]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,29 (д, J =8,4 Гц, 2 Н), 6,99 (д, J =8,4 Гц, 2 Н), 6,82 (д, J =2,0 Гц, 1 Н), 6,71-6,68 (м, 2 Н), 5,13 (с, 2 Н), 4,61 (с, 2 Н), 3,80 (с, 3 Н), 2,47 (с, 3 Н), 1,63 (ушир, 1 Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 157,9, 155,9, 153,2, 149,5, 133,9, 128,6, 127,8, 122,3, 115,0, 114,4, 106,6, 100,8, 64,9, 63,3, 55,8, 15,2. Температура плавления: 101,6°C - 102,3°C.

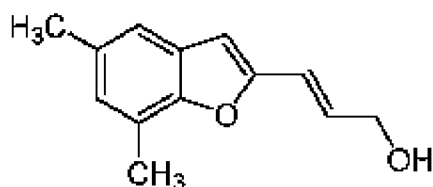
Соединение R: (4-((5,7-диметилбензофуран-2-ил)метокси)фенил)метанол



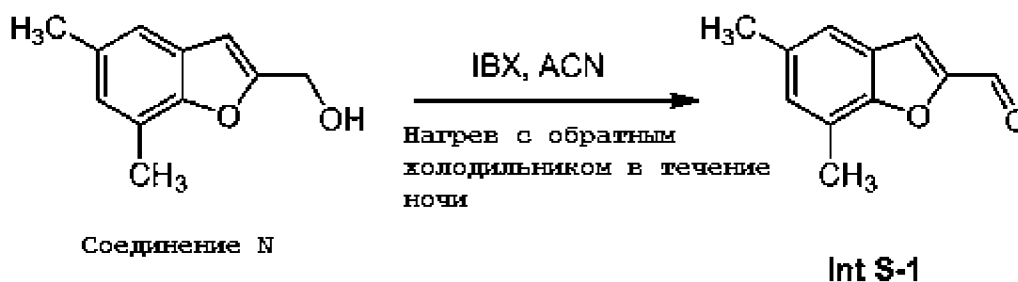
Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения N, используя соединение N в качестве исходного вещества. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 282,13; MS обнаружено: 305,0 [M+Na]. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,31 (д, J =9,2 Гц, 4 Н), 7,02 (д, J =8,4 Гц, 2 Н), 6,70 (с, 1 Н), 4,64 (д, J =3,6 Гц, 2 Н), 2,37 (д, J =12,0 Гц, 6 Н), 1,75 (с, 1

H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 157,9, 154,2, 151,9, 133,8, 131,4, 128,6, 125,8, 121,2, 115,1, 111,8, 105,9, 64,9, 63,2, 20,5, 19,9. **Температура плавления:** 133,8°C - 135,6°C

Соединение S: (E)-3-(5,7-диметилбензофуран-2-ил)проп-2-ен-1-ол

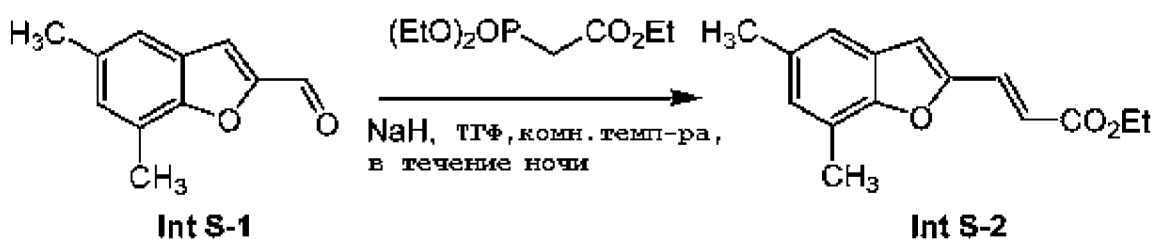


Стадия А: Получение Int S-1



К раствору соединения N (30 г, 0,170 моль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли IBX (104,3 г, 0,340 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл) и растворитель концентрировали с получением Int S-1 (27 г) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР: (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,81 (с, 1H), 7,48 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 2,39 (д, $J=18,0$ Гц, 6H).

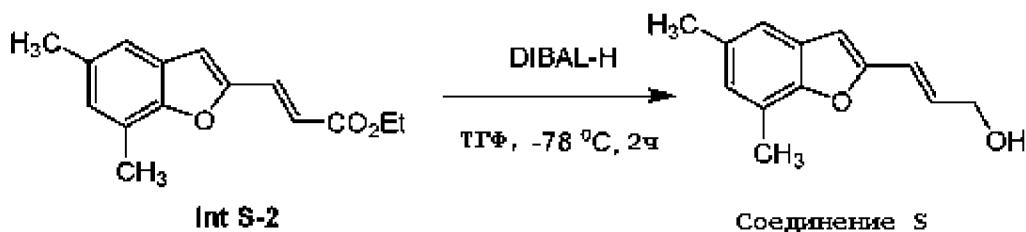
Стадия В: Получение Int S-2



К смеси NaH (3,3 г, 0,139 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтилфосфоацетат (31,2 г, 0,139 моль) при 0°C (ледяная баня). После добавления, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли раствор Int S-1 (22 г, 0,126 моль) в ТГФ (150 мл) при 0°C и смесь оставляли нагреться до температуры окружающей среды в течение ночи. Растворитель выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 16,5 г Int S-2 в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,49 (д,

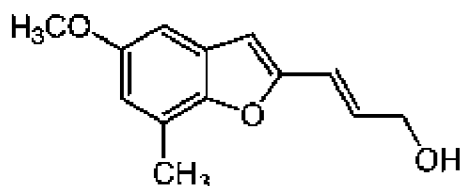
$J=16,0$ Гц, 1 Н), 7,29 (с, 1 Н), 7,23 (с, 1 Н), 6,80 (с, 1 Н), 6,49 (д, $J=16,0$ Гц, 1 Н), 4,28 (м, 2 Н), 2,32 (д, $J=18,0$ Гц, 6 Н), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3 Н).

Стадия С: Получение соединения S



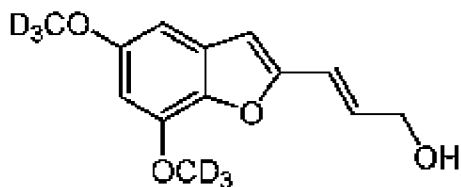
К перемешиваемому раствору Int S-2 (21 г, 0,086 моль) в безводном ТГФ (200 мл) при 4°C (ледяная баня) по каплям добавляли DIBAL-H (206 мл, 0,206 моль), чтобы поддерживать температуру реакции между -78°C и -65°C в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (20 мл) и добавляли безводный MgSO₄ (200 г), потом перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (200 мл x 2). Растворитель концентрировали с получением 10,4 г соединения S. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,31 (с, 2 Н), 6,69 (с, 1 Н), 6,57 (д, $J=16,0$ Гц, 1 Н), 6,44 (д, $J=16,0$ Гц, 1 Н), 4,98 (т, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 4,17 (т, $J=4,4$ Гц, 2 Н), 2,28(д, $J=14,8$ Гц, 6 Н). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 153,8, 153,6, 133,7, 131,3, 129,7, 126,7, 121,0, 119,3, 111,4, 104,4, 63,1, 20,5, 19,9. ЖХ/МС: MS вычислено: 202,1; MS обнаружено: 185 [М-ОН]. Температура плавления: 104,6°C - 106,3°C

Соединение Т: (E)-3-(5-метокси-7-метилбензофуран-2-ил)проп-2-ен-1-ол



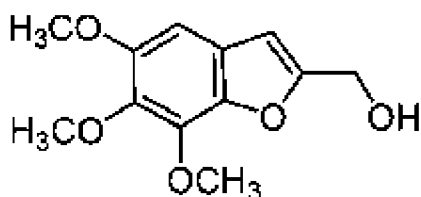
Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения S, используя соединение D в качестве исходного вещества. ¹H ЯМР: (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 6,85 (с, 1Н), 6,67 (д, $J=10,4$ Гц, 2Н), 6,56-6,43 (м, 2Н), 4,96 (т, $J=5,2$ Гц, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 2,38 (с, 3Н). ¹³C ЯМР: (ДМСО-d₆, 100 МГц): δ 156,0, 155,3, 148,4, 133,4, 129,1, 121,5, 117,5, 114,1, 104,8, 101,3, 61,8, 55,8, 15,2. ЖХ/МС: MS вычислено: 218,09; MS обнаружено: 201,1 [М-ОН+1].

Соединение U: (E)-3-(5,7-бис(метокси-d₃)бензофуран-2-ил)проп-2-ен-1-ол

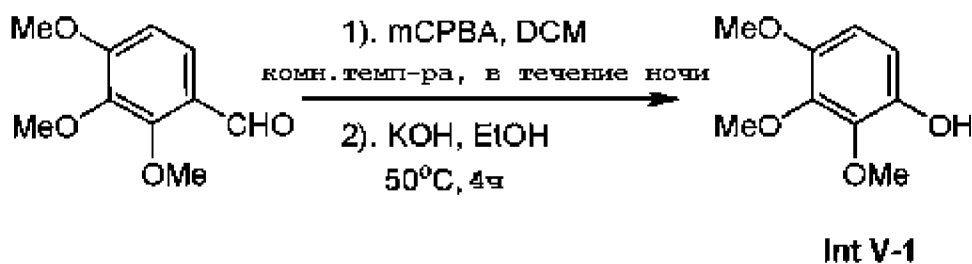


Аналогичная двустадийная процедура, описанная для синтеза соединения S, используя соединение C в качестве исходного вещества. **¹H ЯМР:** (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 6,74 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,64-6,55 (м, 1H), 6,55-6,48 (м, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,15 (д, J=4 Гц, 2H). **¹³C ЯМР:** (ДМСО-d₆, 100 МГц): δ 156,9, 155,3, 145,2, 138,7, 133,6, 130,4, 117,3, 104,8, 97,6, 95,1, 61,2. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 240,13; MS обнаружено: 223,1 [M. OH], 241,1 [M+1], 263,0 [M+Na]. **Температура плавления:** 86,5°C - 87,0°C

Соединение V: (5,6,7-триметоксибензофуран-2-ил)метанол



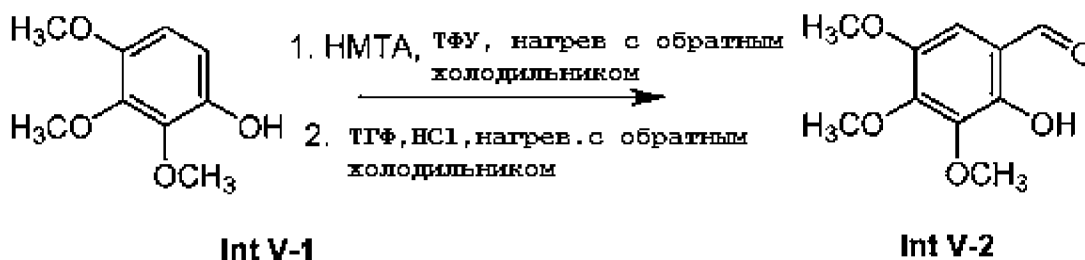
Стадия A: Синтез Int V-1



К раствору, содержащему 150,0 г (0,77 моль) 2,3,4-триметоксибензальдегида в 1000 мл DCM, добавляли 300,0 г (1,74 моль) m-CPBA пятью порциями (по 30 г каждая) при 0°C - 10°C (ледяная баня). После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали с удалением твердого вещества, и фильтрат промывали водным раствором NaHCO₃ (400 мл × 3), водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением масла темно-желтого цвета, которое растворяли в EtOH (600 мл) и обрабатывали 10% водным раствором KOH (500 мл) одной порцией. Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Затем смесь охлаждали и подкисляли до pH=1 с помощью 1M HCl и экстрагировали DCM (500 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и потом фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 50 см, диаметр: 20 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=30/1, 20/1, 15/1, 10/1) с получением Int V-1 (79,0 г) в

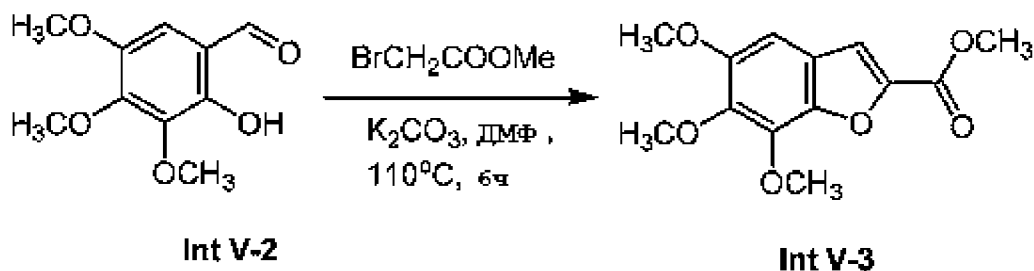
виде масла желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$: (CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,63 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,38 (ушир. с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

Стадия В: Синтез Int V-2



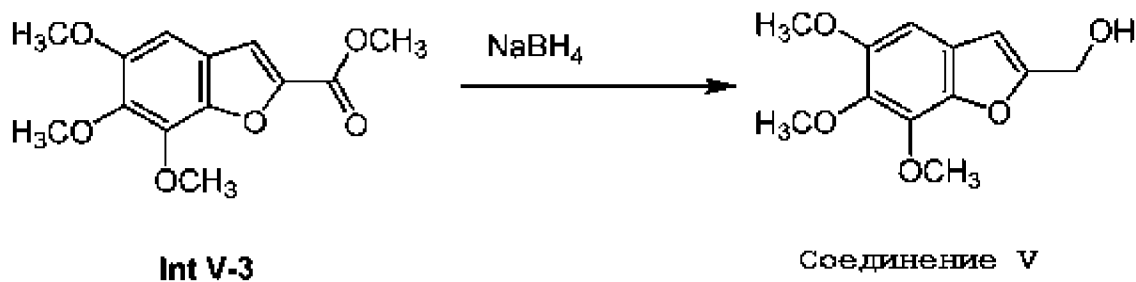
Смесь Int V-1 (74 г, 400 ммоль), HMTA (67,6 г, 480 ммоль) и ТФУ (500 мл) кипятили в атмосфере N_2 в течение 20 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли толуол (200 мл) и раствор дополнительно концентрировали для удаления следовых количеств ТФУ. Остаточное масло обрабатывали ТГФ (300 мл) и 2М HCl (300 мл), а затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали DCM (300 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 50 см, диаметр: 20 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=30/1, 20/1, 15/1, 10/1) с получением Int V-2 (36,0 г) в виде твердого вещества желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$: (CDCl_3 , 400 МГц): δ 10,96 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H).

Стадия С: Синтез Int V-3

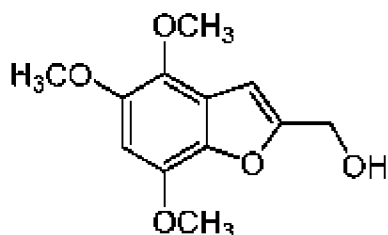


К раствору Int V-2 (36 г, 0,17 моль) в безводном ДМФА (200 мл) добавляли K_2CO_3 (46,9 г, 0,34 моль) и метилбромацетат (28,4 г, 0,19 моль) при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 6 часов. Суспензию охлаждали и фильтровали через пад из целита. Осадок на фильтре промывали EtOAc (500 мл) и фильтрат концентрировали. Остаточное масло очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 30 см, диаметр: 10 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=15/1, 10/1, 5/1) с получением Int V-3 (14 г) в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H ЯМР}$: (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,41 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

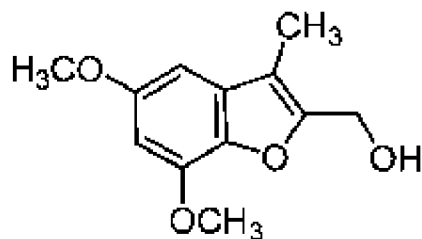
Стадия D: Синтез соединения V



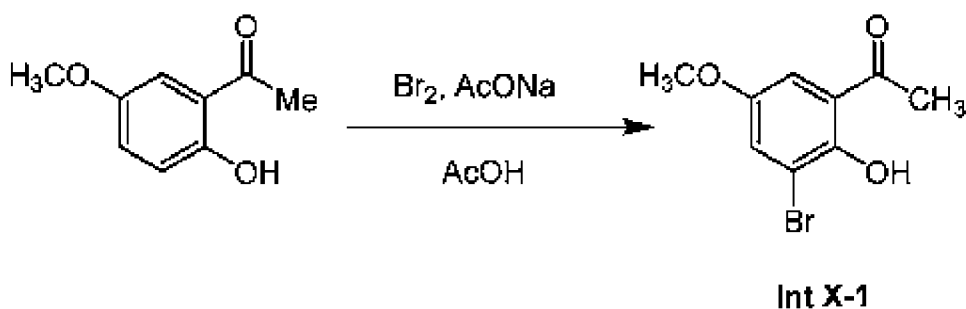
К раствору соединения Int V-3 (14 г, 52,63 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) добавляли NaBH₄ (10 г, 263,16 ммоль) десятью порциями (1 г на каждую порцию) при температуре 0-10°C (ледяная баня), и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 10,6 г соединения V в виде твердого вещества белого цвета. Температура плавления: 68,2°C - 68,7°C. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 238,08, [M+H]⁺ = 239,1. **¹H ЯМР:** (CDCl₃, 400 МГц): δ 6,74 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,77 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,91(д, J=5,3 Гц, 6H), 1,95(т, J=6,4 Гц, 1H).

Соединение W: (4,5,7-триметоксибензофуран-2-ил)метанол

Трехстадийная процедура, аналогичная описанной для синтеза соединения V, с использованием 2,4,5-триметоксибензальдегида в качестве исходного вещества. **ЖХ/МС:** MS вычислено: 238,08, [M+H]⁺ = 239,1. **¹H ЯМР:** (CDCl₃, 400 МГц): δ 6,77 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,76 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,92(с, 3H), 2,13(т, J=6 Гц, 1H). **¹³C ЯМР:** (CDCl₃, 100 МГц): δ 157,2, 146,8, 140,6, 139,7, 135,5, 123,2, 101,8, 96,7, 60,9, 57,9, 57,7, 56,8.

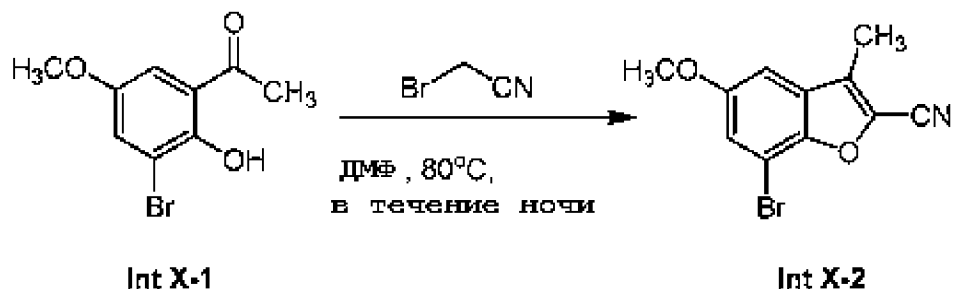
Соединение X: (5,7-диметокси-3-метилбензофуран-2-ил)метанол

Стадия A: Синтез Int X-1



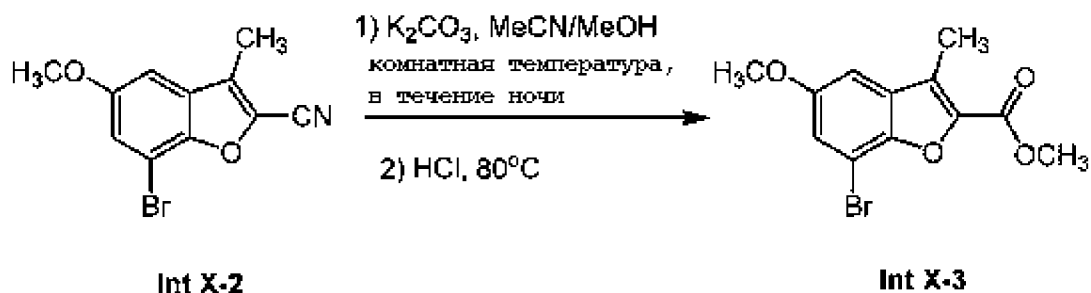
2-Гидрокси-5-метоксиацетофенон (200 г, 1200 ммоль) и безводный NaOAc (104 г, 1264 ммоль) добавляли к 2000 мл AcOH одной порцией при комнатной температуре. Затем добавляли бром (199 г, 1264 моль) в 300 мл AcOH по каплям с помощью капельной воронки в течение 2 часов, поддерживая внутреннюю температуру реакции в диапазоне 15-25°C (водяная баня). После завершения добавления, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выливали в ледяную воду (масса/масса=1/1, 8 л) и перемешивали в течение 1 часа. Потом смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (3 × 1 л), затем сушили на воздухе в течение 2 дней с получением Int X-1 (210 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 12,45 (с, 1H), 7,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).

Стадия В: Синтез Int X-2



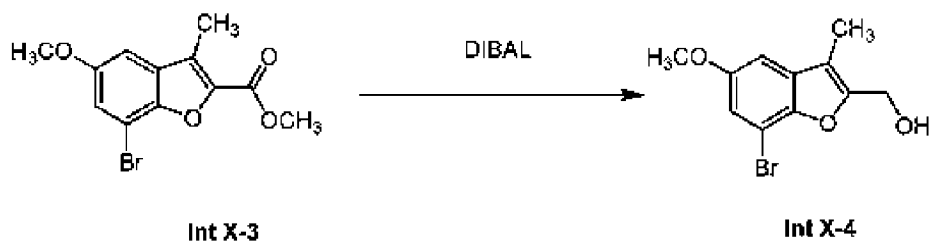
К смеси Int X-1 (100 г, 0,408 моль) и 2-бромацетонитрила (73 г, 0,612 моль) в ДМФ (1 л) добавляли K₂CO₃ (169 г, 1224 моль) одной порцией при комнатной температуре. Потом смесь нагревали до 80°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение ночи. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и выливали в 2000 мл смеси лед/вода/насыщенный солевой раствор (об./об./об. = 1/1/2), и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 1000 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 1000 мл), затем насыщенным солевым раствором (3 × 1000 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (высота колонки: 60 см, диаметр: 20 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=5/1-3/1) с получением Int X-2 (38 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Стадия С: Синтез Int X-3



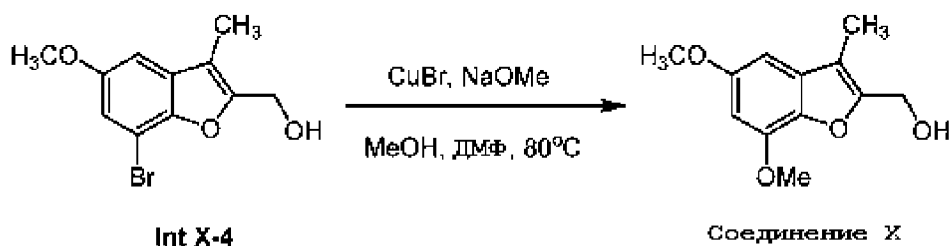
К раствору Int X-2 (50 г, 188 ммоль) в смеси MeOH/MeCN (600 мл, объем/объем=1/1) добавляли K_2CO_3 (182 г, 1316 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат выливали в воду (800 мл) и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3×500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток повторно растворяли в 1М HCl (500 мл) и MeOH (100 мл). Смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 2 ч, потом реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (800 мл \times 3), а затем сушили с получением Int X-3 (34,3 г) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

Стадия D: Синтез Int X-4



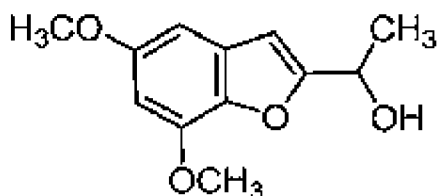
К смеси Int X-3 (35 г, 117 ммоль) в безводном DCM (500 мл) добавляли по каплям раствор DIBAL-H (257 мл, 1 М в толуоле, 257 ммоль) в течение 1 часа при $-70^\circ C$ в атмосфере N_2 (на бане из ацетона и сухого льда). Во время добавления температура системы поднималась до $-65^\circ C$, и смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре $-70^\circ C$. Смесь нагревали до $0^\circ C$ и гасили водой (100 мл), и смесь фильтровали. Органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 30 см, диаметр: 15 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=10/1-3/1) с получением Int X-4 (9,8 г) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,08 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

Стадия E: Синтез соединения X

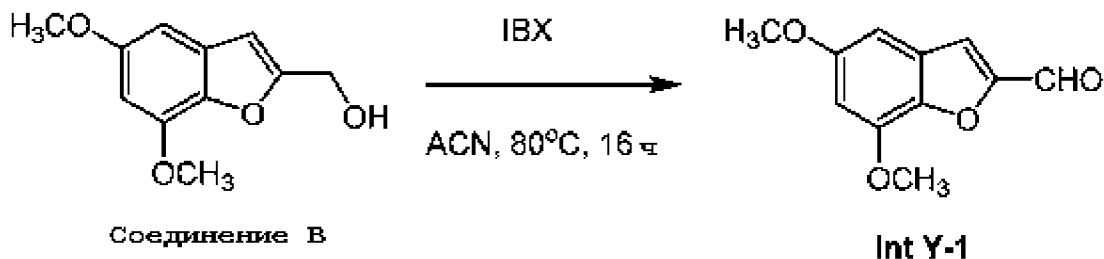


К смеси **Int X-4** (19,5 г, 71,9 ммоль), NaOMe (212 мл, 25% масса/об. в MeOH) и безводного ДМФ (2,2 г, 29,6 ммоль) добавляли CuBr (3,0 г, 21,2 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80-90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C перед добавлением H₂O (500 мл). Смесь экстрагировали DCM (2 × 300 мл), и объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме на роторном испарителе и остаток очищали хроматографией на силикагеле (высота колонки: 30 см, диаметр: 10 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=от 10/1 до 3/1) с получением соединения **X** (8,4 г) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,52 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,91 (с, 1H). ¹³C ЯМР: (CDCl₃, 100 МГц): δ 156,5, 152,1, 145,3, 138,5, 113,4, 97,1, 93,1, 55,9, 55,8, 55,7, 8,0. ЖХ/МС: MS вычислено: 222,24; MS обнаружено: 205,1 [M-OH]⁺. Температура плавления: 71,9°C - 73,8°C.

Соединение Y: 1-(5,7-диметоксибензофуран-2-ил)этан-1-ол

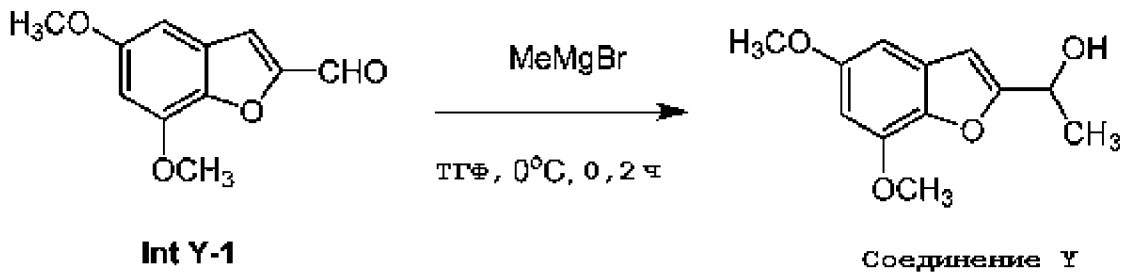


Стадия A: Синтез Int Y-1



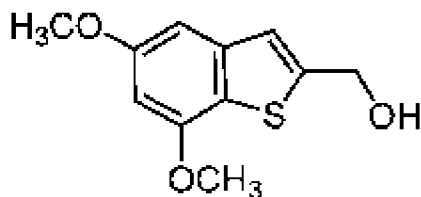
Раствор соединения **B** (10,0 г, 48,03 ммоль) и IBX (26,9 г, 96,06 ммоль) растворяли в 150 мл ацетонитрила и перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 4 часов. Суспензию охлаждали и фильтровали, и фильтрованный осадок промывали 100 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением 9,8 г Int Y-1 в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия В: Синтез соединения Y

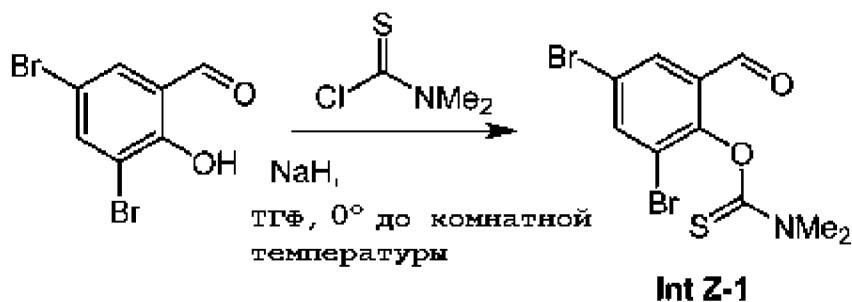


К раствору, содержащему 3,0 г (14,5 ммоль) в 50 мл ТГФ при 0°C, по каплям при 0°C добавляли MeMgBr (7,3 мл, 21,9 ммоль, 3М в эфире). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл). Полученный органический слой экстрагировали EtOAc (100 мл × 2), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3,2 г соединения Y в виде масла, коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,50 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,93 (дд, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,0, 12,8 Гц, 3H).

Соединение Z: (5,7-диметоксибензо[В]тиофен-2-ил)метанол



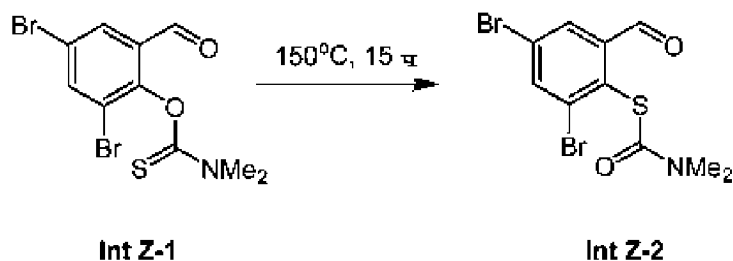
Стадия А: Синтез Int Z-1



К раствору при температуре 0°C, содержащему 3,5-дибром-2-гидроксibenзальдегид (12 г, 42,8 ммоль) в ТГФ (100 мл), добавляли NaH (1,9 г, 47,6 ммоль) пятью порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре от 0°C до 20°C, затем повторно охлаждали и обрабатывали раствором диметилтиокарбамоилхлорида (6,52 г, 52,7 ммоль) в ТГФ (20 мл). После завершения реакции, добавляли раствор насыщенного водного NH₄Cl (100 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc=50:1 ~ 20:1) с получением 9,0 г **Int Z-1** в виде твердого

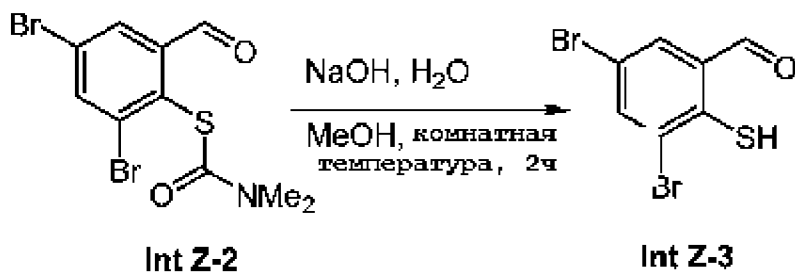
вещества желтого цвета. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 9,87 (с, 1H), 7,91 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,40 (с, 6H).

Стадия В: Синтез Int Z-2



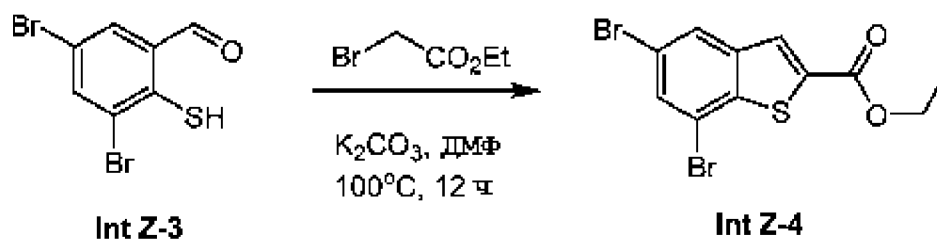
Соединение Int Z-1 (5,0 г, 13,6 ммоль) в круглодонной колбе объемом 100 мл перемешивали при 150°C в течение 3 часов, затем охлаждали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc=5:1) с получением 3 г Int Z-2 в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,18 (с, 1H), 8,00 (т, $J=10,0$ Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,97 (с, 3H).

Стадия С: Синтез Int Z-3



К раствору, содержащему 3 г (8,17 ммоль) Int Z-2 в MeOH (50 мл), добавляли NaOH (1,8 г, 45 ммоль) в H_2O (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакцию нейтрализовали добавлением 10% лимонной кислоты (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением Int Z-3 (2 г, неочищенное) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

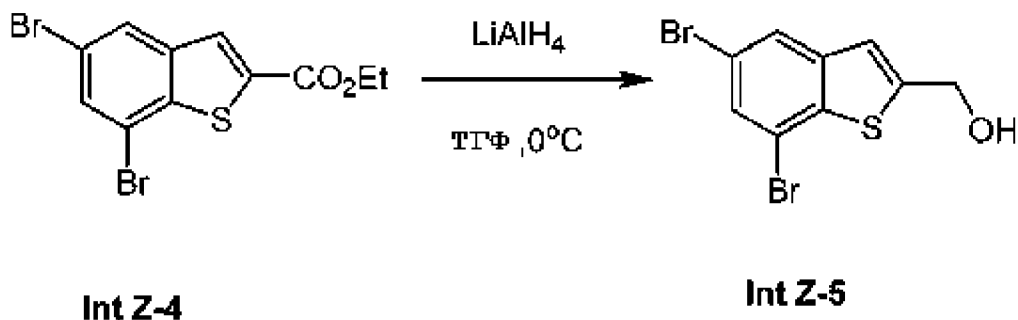
Стадия D: Синтез Int Z-4



К раствору, содержащему 2 г (6,76 ммоль) Int Z-3 в ДМФ (80 мл), добавляли этилбромацетат (1,13 г, 6,76 ммоль) и K_2CO_3 (2,8 г, 20,3 ммоль). Полученную смесь

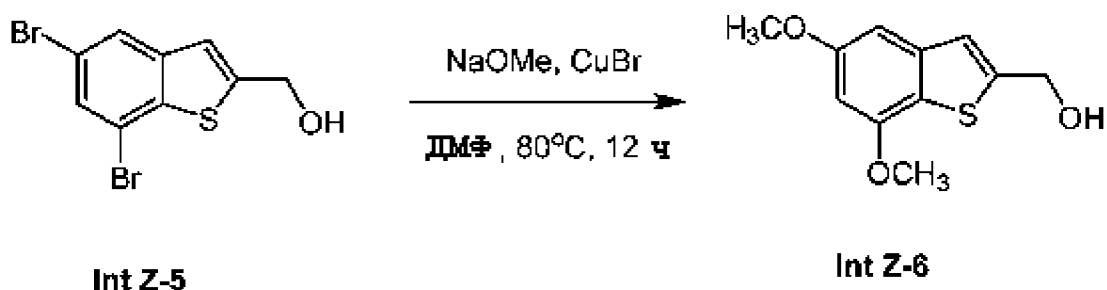
нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 100 мл воды, потом экстрагировали 2 × 100 мл EtOAc. Органические экстракты сушили и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc=100:1) с получением Int Z-4 (2,0 г) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,36-4,34 (м, 2H), 1,37-1,33 (м, 3H).

Стадия E: Синтез Int Z-5



К взвеси, содержащей LiAlH₄ (0,42 г (11 ммоль) в ТГФ (80 мл), в круглодонной колбе объемом 250 мл при 0°C добавляли раствор Int Z-4 (2 г, 5,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем медленно гасили H₂O (0,45 мл), потом NaOH (15%, 0,45 мл) и H₂O (1,3 мл). Добавляли твердый MgSO₄ и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением Int Z-5 (1,4 г) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия F: Синтез Int Z-6

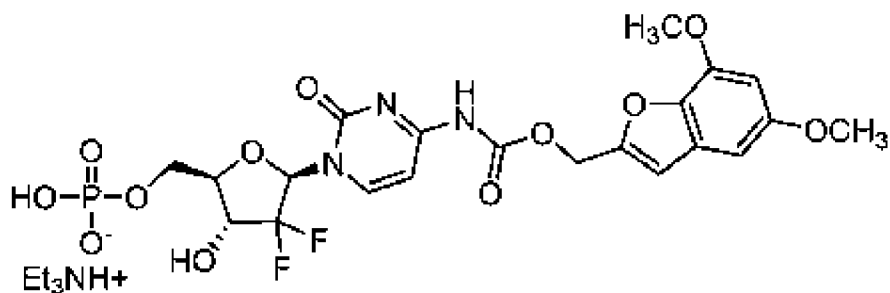


К раствору, содержащему Int Z-5 (1,4 г, 4,35 ммоль) в NaOMe/MeOH (40 мл), добавляли ДМФ (0,13 г, 1,74 ммоль) и CuBr (0,19 г, 1,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали 12 ч при 100°C, затем охлаждали и обрабатывали 50 мл воды. Смесь экстрагировали 50 мл DCM, затем сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=20:1) с получением 1,1 г соединения Z в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,11 (с, 1H), 6,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,83 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

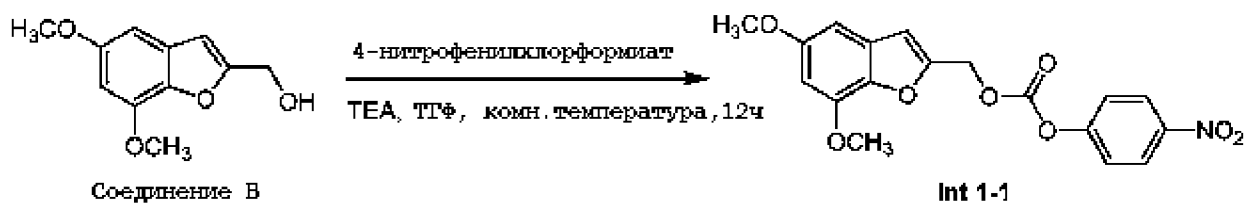
ПРИМЕРЫ

Пример 1:

Получение ((2R,3R,5R)-5-(4-(((5,7-диметоксибензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил-гидрофосфаттриэтиламмониевой соли
(Соединение 1)

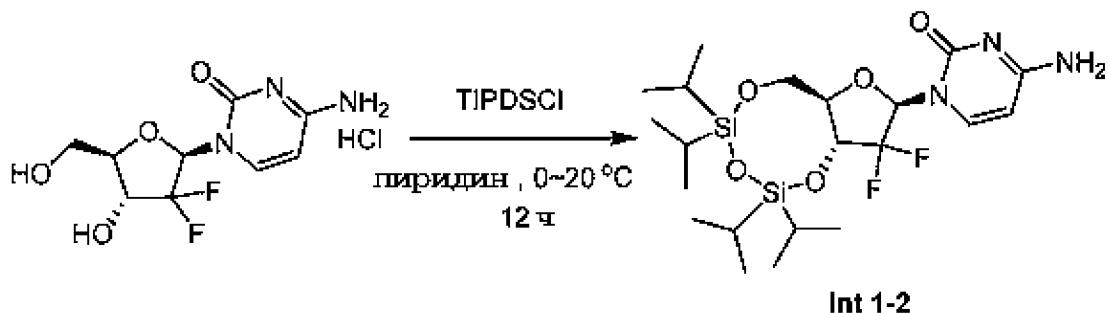


Стадия А: Синтез Int 1-1



К перемешиваемому раствору соединения В (60 г, 0,29 моль) и ТЕА (31 г, 0,30 моль) в безводном ТГФ (500 мл) (ледяная баня) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (60 г, 0,30 моль) в безводном ТГФ (300 мл) по каплям при 0°C. Затем реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч перед упариванием растворителя. Неочищенный остаток промывали МТВЕ (150 мл × 3) и затем фильтровали. Фильтрат отбраковывали и осадок на фильтре растворяли в EtOAc (2000 мл) и воде (1000 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (1000 мл × 2), затем насыщенным солевым раствором (500 мл), потом сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтрат концентрировали с получением 85 г Int 1-1. R_f (PE:EtOAc=3:1) = 0,5. ¹H ЯМР (400 МГц) CDCl₃ δ 8,30 (д, J =9,2 Гц, 2 H), 7,40 (д, J =9,2 Гц, 2 H), 6,84 (с, 1H), 6,62 (с, 1 H), 6,51 (с, 1 H), 5,38 (с, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H).

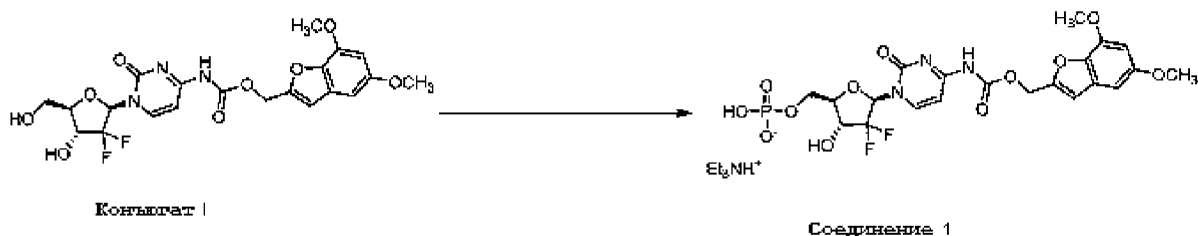
Стадия В: Синтез Int 1-2



К раствору гидрохлорида гемцитабина (140 г, 460 ммоль) в пиридине (2000 мл) (ледяная баня) добавляли по каплям TIPDSCl (176 г, 560 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂.

MeOH для ВЭЖХ (150 мл × 3), и твердые вещества сушили при 45°C в течение 6 дней с получением 35 г Int 1-4 в виде твердого вещества белого цвета. R_f (DCM/MeOH=15/1) = 0,3. **ВЭЖХ:** $t=2,40$ мин; чистота: 99,71%. **^1H ЯМР** (400 МГц) ДМСО- d^6 δ 11,03 (с, 1 H), 8,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1 H), 6,72 (с, 1 H), 6,56 (с, 1 H), 6,31 (д, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,18-6,14 (м, 1 H), 5,30 (с, 3 H), 4,21-3,90 (м, 1 H), 3,82 (с, 4 H), 3,77 (м, 4 H), 3,69-3,64 (м, 1 H). **MS вычислено:** 497,1, $[\text{M}-44]^+ = 454,2$.

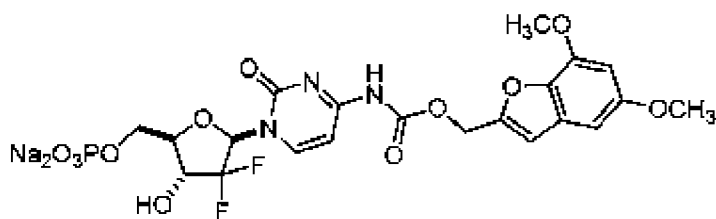
Стадия E: Синтез соединения 1



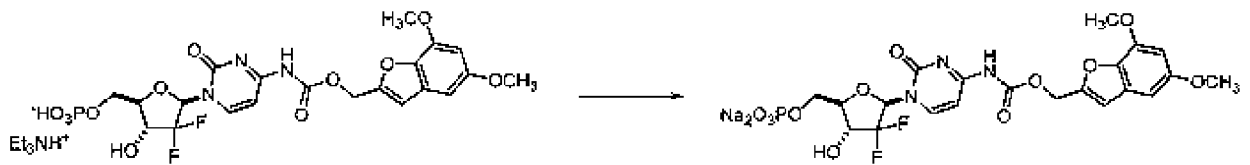
В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую Int 1-4 (2,0 г, 4,0 ммоль), добавляли триметилфосфат (10 мл). Взвесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре до образования гомогенного раствора. Затем полученную реакцию смесь охлаждали до -10°C на бане с рассольным льдом и перемешивали в течение 10 минут. Оксихлорид фосфора (2,8 г, 18 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при -10°C в течение еще 3 часов. Затем реакцию смесь обрабатывали деионизированной водой (200 мл) по каплям при 0°C. Во время добавления образовывалось твердое вещество желтого цвета, которое потом фильтровали и промывали водой (10 мл × 3). Твердое вещество желтого цвета растворяли в смеси ацетонитрил/вода (20 мл, 1/1) и pH доводили до значения, равного 8, с помощью EtOAc. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1,0 г соединения **1** в виде твердого вещества белого цвета. **ВЭЖХ** чистота: 99,83%. **^1H ЯМР** (400 МГц) ДМСО- d^6 δ 11,03 (ушир. с, 1H), 8,32 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,56 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,16 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,99 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 2,97 (д, $J=6,5$ Гц, 6H), 1,16 (т, $J=7,2$ Гц, 9H). **^{31}P ЯМР:** (160 МГц) ДМСО- d^6 δ 0,27.

Пример 2

Получение динатрия ((2R,3R,5R)-5-(4-(((5,7-диметоксибензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилфосфата (**Соединение 2**)



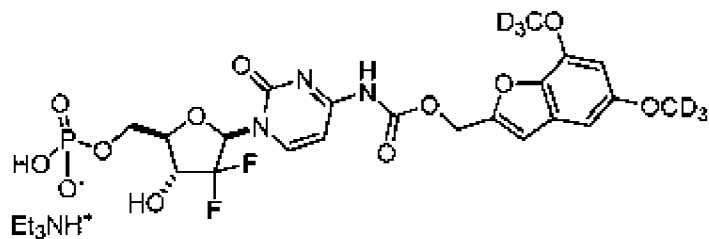
Стадия A: Получение соединения 2



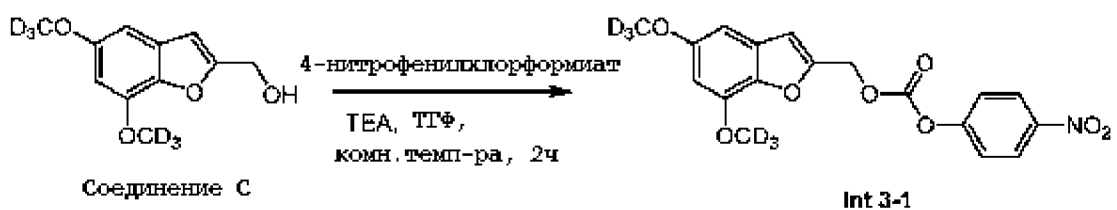
Соединение 1 (0,100 г, 0,1 ммоль, 1,0 эквивалент) растворяли в деионизированной воде (10 мл) и добавляли к ионообменной смоле в натриевой форме Bio-Rex 70 (5,0 г), которую предварительно насыщали деионизированной водой (10 мл). Смесь разбавляли деионизированной водой (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Исследования методом ВЭЖХ и ЖХ-МС показали полностью отличное время удерживания от исходного вещества. Вещество фильтровали через спеченный фильтр. Полученный прозрачный раствор лиофилизировали досуха с получением соединения 2 в виде порошка белого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, D_2O): δ 8,16 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,56 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,06 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,17-5,08 (м, 2H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,65 (с, 3H). $^{31}\text{P ЯМР}$ (120 МГц, D_2O): δ 4,90

Пример 3

Получение триэтиламмония ((2R,3R,5R)-5-(4-(((5,7-бис(метокси-d3)бензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфата (**Соединение 3**)



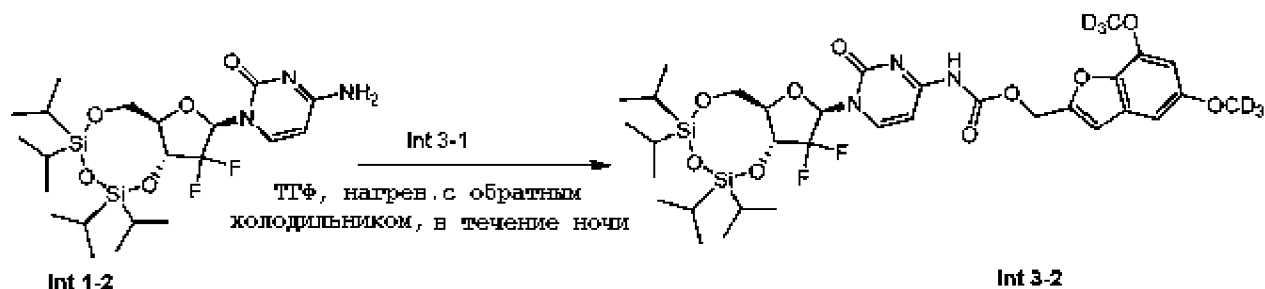
Стадия А: Синтез Int 3-1



К перемешиваемому раствору соединения C (17 г, 79 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли EtOAc (8,2 г, 83 ммоль) при 0°C (ледяная баня) в течение 5 минут, а затем раствор 4-нитрофенилхлорформат (17,1 г, 85 ммоль) порциями в ТГФ (50 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем растворитель упаривали и неочищенный остаток перемешивали с МТВЕ (100 мл \times 3), потом фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали водой (50 мл \times 2). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали.

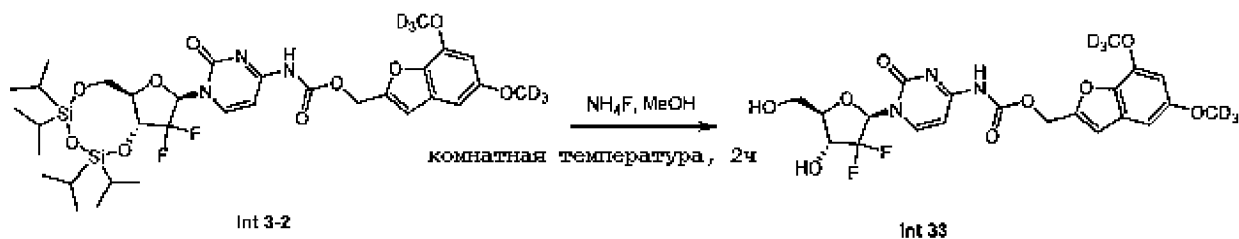
Фильтрат концентрировали с получением Int 3-9 (19 г) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: 380,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,27 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,49 (с, J=2,0 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H).

Стадия В: Синтез Int 3-2



К перемешиваемому раствору Int 1-2 (14 г, 28 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Int 3-9 (11 г, 28 ммоль), и полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией (высота колонки: 30 см, диаметр: 10 см, силикагель 100-200 меш, петролейный эфир/EtOAc=10/1, 5/1, 4/1) с получением Int 3-10 (13 г) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ/МС: 702,4 [M-C₃H₈]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (д, J =8,0, 1 H), 7,32 (д, J =8,4, 1 H) 6,81 (с, 1 H), 6,63 (д, J =2,0 Гц, 1 H), 6,47 (д, J =2,0 Гц, 1 H), 6,17-6,14 (т, J =12,4 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 2 H), 4,43-4,37 (м, 2 H), 4,25-4,21 (м, 1 H), 4,10-3,91 (м, 2 H), 1,11-1,03 (м, 28 H).

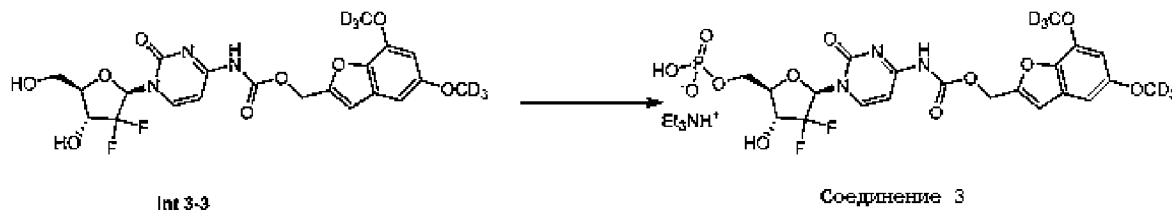
Стадия С: Синтез Int 3-3



Соединение Int 3-2 (13 г, 17,4 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). К этому раствору добавляли NH₄F (2,9 г, 78,4 ммоль) одной порцией и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали с получением остатка, который растворяли в EtOAc (100 мл), затем промывали водой (50 мл × 3). Органические экстракты объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄, потом концентрировали с получением остатка. Остаток перемешивали с MeOH степени чистоты “для ВЭЖХ” (200 мл), затем фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали 500 мл MeOH степени чистоты “для ВЭЖХ” (исследование методом ВЭЖХ показало чистоту осадка на фильтре ~ 99%). Осадок на фильтре растворяли в MeOH степени чистоты “для ВЭЖХ” (200 мл) и нагревали до 80°C. Нагревание прекращали и полученный раствор оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали MeOH степени чистоты “для ВЭЖХ” (50 мл × 3).

Твердый продукт нагревали при 45°C в вакууме в течение 6 суток с получением **Int 3-3** (5,7 г) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ/МС**: 460 [M-CO₂]⁺. **¹H ЯМР**: (ДМСО-d⁶, 400 МГц): δ = 10,01 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,32-6,30 (м, 1H), 6,18-6,14 (м, 1H), 5,29 (с, 3H), 4,22-4,16 (м, 1H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,78-3,65 (м, 2H). **¹³C ЯМР**: (ДМСО-d⁶, 100 МГц): δ: 163,7, 157,0, 154,4, 153,1, 152,5, 145,5, 144,9, 139,4, 129,2, 125,9, 123,4, 120,8, 108,5, 98,0, 95,3, 81,4, 69,0, 68,8, 68,6, 59,7, 59,2. **Температура плавления**: 137,8°C - 142,4°C.

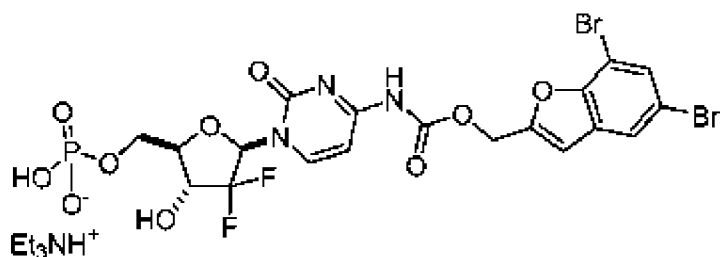
Стадия D: Синтез соединения 3



В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл загружали **Int 3-3** (0,223 г, 0,4 ммоль, 1,0 эквивалент) и триметилфосфат (0,918 мл). Эту смесь обрабатывали ультразвуком с получением гомогенного раствора, который затем охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 10 минут. В течение 3 мин добавляли по каплям оксихлорид фосфора (49 мкл, 0,5 ммоль, 1,2 эквивалента). Перемешиваемую реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество оксихлорида фосфора (13 мкл) и перемешивали в течение часа. Реакцию гасили 2М буфером ТЕАНС (гидрокарбонат триэтиламония) до pH=8 и хранили в холодильнике в течение выходных. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Водный слой очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini-NX, 10u C18 110A AXD 100 × 21,20 мм; смесь 0-50% CH₃CN/50 mM вода ТЕАНС в течение 9 минут, выдерживали в смеси 50% CH₃CN/50 mM вода ТЕАНС в течение 10 мин, было около 6 мл неочищенного продукта, вводимый объем составлял 0,4 мл, продукт элюировали на ~5,5 мин). Собранные фракции лиофилизировали с получением 140 мг соединения 3 в виде твердого вещества белого цвета. **¹H ЯМР** (D₂O, 300МГц): δ 8,2 м.д. (д, 1H, J=7,5 Гц), 7,05 (д, 1H, J=7,5 Гц), 6,79 (с, 1H), 6,65 (д, 1H, 2,4 Гц), 6,455 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,131 (м, 1H), 5,195 (с, 2H), 4,5-4,3 (м, 1H), 4,15-4,0 (м, 2H), 4,0-3,9 (м, 1H), 3,0 (кв, 12H, J=7,2 Гц, Et₃NH⁺), 1,141 (т, 18H, J=7,2 Гц, Et₃NH⁺). **³¹P ЯМР** (D₂O, 121 МГц): δ 4,975. **ЖХ-МС**: 606,0 [M+Na]⁺, 581,6 [M-1]⁻.

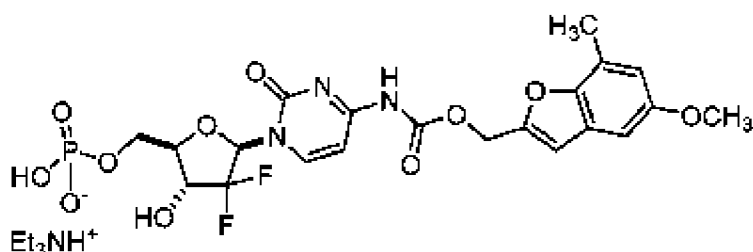
Следующие соединения 4-6 могут быть получены с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 3:

Соединение 4: Триэтиламония ((2R,3R,5R)-5-(4-(((5,7-дибромбензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



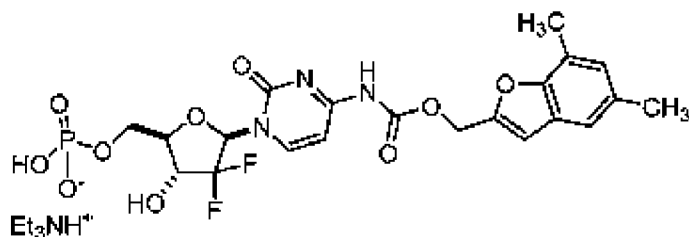
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7,94 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,94 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,01 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,11-5,00 (м, 2H), 4,30-4,19 (м, 1H), 4,09-4,02 (м, 3H), 3,00 (кв, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,08 (т, $J=7,2$ Гц, 9H). **^{31}P ЯМР** (121 МГц, D_2O): δ 1,92. **ЖХ-МС**: 1350,4 [2M+1]⁺, 675,7, 677,6, 678,7 [M+1]⁺

Соединение 5: Триэтиламмония ((2R,3R,5R)-4,4-дифтор-3-гидрокси-5-(4-(((5-метокси-7-метилбензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 7,94 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,96 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,02-4,91 (м, 2H), 4,33-4,21 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,87 (кв, $J=7,3$ Гц, 12H), 2,12 (с, 3H), 1,02 (т, $J=7,3$ Гц, 18H). **^{31}P ЯМР** (121 МГц, D_2O): δ 4,88.

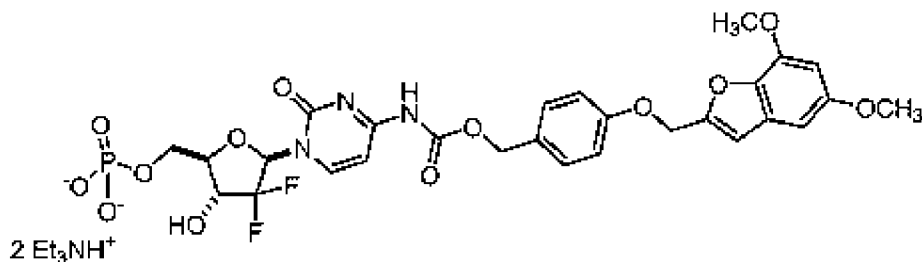
Соединение 6: Триэтиламмония ((2R,3R,5R)-5-(4-(((5,7-диметилбензофуран-2-ил)метокси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокси-тетрагидрофуран-2-ил)метилгидрофосфат



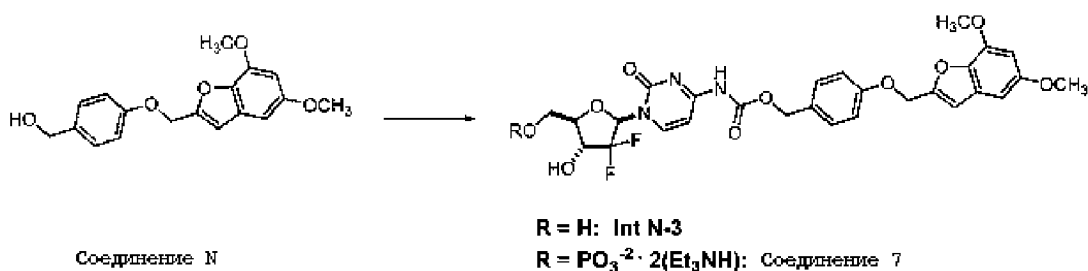
^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): δ 8,04 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 3H), 6,56 (с, 1H), 6,00 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,11-5,00 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 1H), 4,04-3,88 (м, 3H), 2,95 (кв, $J=7,2$ Гц, 12H), 1,98 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,07 (т, $J=7,2$ Гц, 18H). **^{31}P ЯМР** (121 МГц, D_2O): δ 4,90. **ЖХ-МС**: 543,6 [M-H]⁺.

Пример 4

Получение ди(триэтиламмоний) ((2R,3R,5R)-5-(4-((((4-((5,7-диметоксибензофуран-2-ил)метокси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилфосфата (**Соединение 7**)



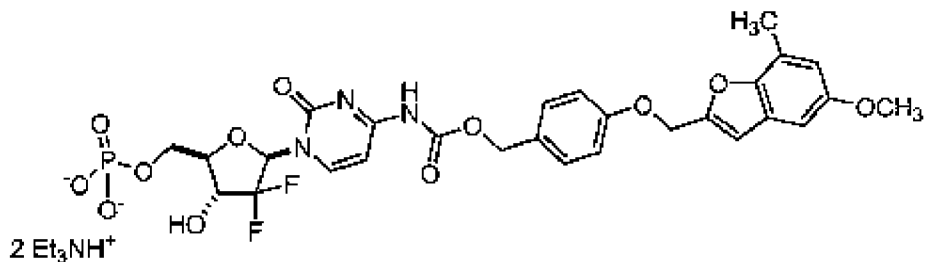
Стадия А: Получение соединения 7



Int N превращали в Int N-3, используя трехстадийную процедуру, описанную в примере 1. В сухую круглодонную колбу объемом 100 мл загружали Int N-3 (0,220 г, 0,4 ммоль) и триметилфосфат (0,906 мл). Эту смесь обрабатывали ультразвуком с получением гомогенного раствора, затем охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 10 минут. В течение 3 минут по каплям добавляли оксихлорид фосфора (40 мкл, 0,4 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь оставлялась нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество оксихлорида фосфора (13 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение часа. Реакцию гасили 2М буфером ТЕАНС до pH 8 и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Водный слой (первоначально эмульсия, которая осветлялась при отстаивании в течение ночи) очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini-NX, 10u C18 110A AXD 100 × 21,20 мм; 0-45% CH₃CN/50 mM вода ТЕАНС в течение 16 минут, выдерживали в 45% CH₃CN/50 mM вода ТЕАНС в течение 2 минут, продукт элюировали на 12 минуте). Соответствующие фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соединения 7 в виде порошка белого цвета (87 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): δ 7,83 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,69-6,63 (м, 3H), 6,10 (с, 1H), 5,97 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,31-4,20 (м, 1H), 4,04-3,89 (м, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,85 (кв, J=7,3 Гц, 12H), 1,04 (т, J=7,3 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (121 МГц, D₂O): δ 4,95. ЖХ/МС: 639,9 [M - 44+H]⁺

Следующее соединение может быть получено с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 4:

Соединение 8: Ди(триэтиламмоний) ((2R,3R,5R)-5-(4-(((4-((5-метокси-7-метилбензофуран-2-ил)метокси)бензил)окси)карбонил)амино)-2-оксопиримидин-1(2H)-ил)-4,4-дифтор-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метилфосфат



Выход: 55%. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, D_2O): δ 7,86 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,20-6,11 (м, 3H), 5,99 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,29-4,18 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,80 (кв, $J=7,3$ Гц, 12H), 1,00 (т, $J=7,3$ Гц, 18H). $^{31}\text{P ЯМР}$ (121 МГц, D_2O): δ 4,91. **ЖХ-МС:** 624,0 [$\text{M}-\text{CO}_2+\text{H}$] $^+$; 690,0[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

Пример 5

Цитотоксичность, определяемая по показателю IC_{50} , соединения 1 по сравнению с его нефосфорилированным SMDC Int 1-4 и гемцитабином в клеточных линиях первичной плоскоклеточной карциномы головы и шеи человека

Анализ пролиферации опухолевых клеток использовали для определения цитотоксических значений IC_{50} для фосфатных пролекарственных соединений 1-9, исходных нефосфорилированных SMDC исходных соединений и эффектора (гемцитабина) в восьми линиях первичных клеток плоскоклеточной карциномы головы и шеи человека ранних пассажей, включая UT-SCC-5, UT-SCC-8, UT-SCC-9, UT-SCC-10, UT-SCC-14, UT-SCC-16A, UT-SCC-16B и UT-SCC-24A.

Методы

Клетки UTSCC высевали в количестве 4000 клеток/100 мкл/лунку на 96-луночный черный планшет для тканевых культур с прозрачным дном. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение ночи, чтобы дать им возможность восстановиться и повторно прикрепиться. На следующий день клетки обрабатывали анализируемым соединением (0-100 мкМ) в течение 72 часов. После обработки, пролиферацию клеток измеряли посредством флуоресцентного количественного анализа реагента alamarBlue. Анализ alamarBlue включает флуорометрический/колориметрический индикатор роста, основанный на обнаружении метаболической активности. В частности, резазурин, активный ингредиент реагента alamarBlue, имеет синий цвет и практически не флуоресцирует. Попадая в клетки, резазурин восстанавливается до резорурфина, соединения красного цвета с высокой флуоресценцией. Продолжающийся рост клеток поддерживает восстановительную среду, таким образом увеличивает итоговую флуоресценцию и цвет среды, окружающей клетки. Интенсивность флуоресценции реагента alamarBlue прямо пропорциональна количеству клеток. Для проведения анализа

AlamarBlue в каждую лунку добавляли 10 мкл реагента AlamarBlue, и планшет инкубировали при 37°C в течение еще 2 часов. Интенсивность флуоресценции измеряли при возбуждении 530 нм и эмиссии 590 нм с использованием микропланшетного ридера BioTek Synergy™ 2.

Исследования пролиферации клеток в трех повторах проводили при каждой концентрации. Данные интенсивности флуоресценции анализировали с помощью компьютерного программного обеспечения Graphpad Prism. В отсутствие соединения, интенсивность флуоресценции (F_t) в каждом объеме данных была определена как 100%. В отсутствие клеток, интенсивность флуоресценции (F_b) в каждом объеме данных была определена как 0%. Процент клеток в присутствии каждого соединения вычисляли в соответствии со следующим уравнением: % клеток = $(F - F_b) / (F_t - F_b)$, где F = интенсивность флуоресценции в присутствии соединения, F_b = интенсивность флуоресценции в отсутствие клеток, и F_t = интенсивность флуоресценции в отсутствие соединения. Затем значения % клеток по сравнению с серией концентраций соединения наносили на график с использованием нелинейного регрессионного анализа сигмоидальной кривой доза-ответ, построенной с помощью уравнения $Y = B + (T - B) / (1 + 10^{((\text{Log EC}_{50} - X) \times \text{угловой коэффициент Хилла})})$, где Y = процент клеток, B = минимальная процент клеток, T = максимальный процент клеток, X = логарифм соединения и Угловой коэффициент Хилла = угловой коэффициент или коэффициент Хилла. Значение IC_{50} определяли по концентрации, вызывающей полумаксимальную активность, выраженную в процентах.

Цитотоксические значения IC_{50} для соединения 1, нефосфорилированного исходного SMDC (Int 1-4) и гемцитабина показаны в таблице 1. Среднее соотношение цитотоксических значений IC_{50} для соединения 1/Int 1-4 ~1 согласуется с соединением 1, действуя как пролекарство Int 1-4. Среднее соотношение цитотоксических значений IC_{50} для соединения 1/гемцитабина ~1,6 указывает на то, что соединение 1 демонстрирует сопоставимую цитотоксичность в линиях клеток первичного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Линии опухолевых клеток*	Цитотоксичность IC_{50} /мкМ				
	Соединение 1		Соединение 1		Соединение e 1
UT-SCC-5	0,024	UT-SCC-5	0,024	UT-SCC-5	0,024
UT-SCC-8	0,023	UT-SCC-8	0,023	UT-SCC-8	0,023
UT-SCC-9	0,053	UT-SCC-9	0,053	UT-SCC-9	0,053
UT-SCC-10	0,014	UT-SCC-10	0,014	UT-SCC-10	0,014
UT-SCC-14	0,013	UT-SCC-14	0,013	UT-SCC-14	0,013
UT-SCC-16A	0,073	UT-SCC-16A	0,073	UT-SCC-	0,073

				16A	
UT-SCC-16B	0,130	UT-SCC-16B	0,130	UT-SCC-16B	0,130
UT-SCC-24A	0,018	UT-SCC-24A	0,018	UT-SCC-24A	0,018

Таблица 1. Цитотоксичность соединения 1 (фосфатное пролекарство) по сравнению с промежуточным соединением 1-4 (исходным SMDC) и гемцитабином (эффектором) в сериях линий клеток первичного плоскоклеточного рака головы и шеи.

*Источник: Университетская клиническая больница г.Турку и Университет Турку, Турку, Финляндия (Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finland).

Пример 6

Фармакокинетические исследования

Нефосфорилированный SMDC, соответствующий соединению 1 (**Int 1-4**), демонстрирует растворимость от низкой до умеренной, при этом был получен в концентрации 50 мг/мл. **Int 1-4** показал стабильность в фармакокинетических исследованиях в плазме/здоровой ткани.

Было обнаружено, что **соединение 1** растворимо в воде (>300 мг/мл) и легко объединяется с другими ингредиентами в составе лекарственного препарата для внутривенного/путем подкожной инъекции введения.

а) *Сравнительные фармакокинетические (PK) исследования нефосфорилированного SMDC соединения 1 (Int 1-4) по сравнению с гемцитабином в плазме мышей*

Исходные данные: Известно, что гемцитабин дезаминируется в неактивный dFdU. Без ограничения какой-либо теорией, предполагается, что **Int 1-4** разработан с целью быть системно стабильным и активированным внутри опухоли для высвобождения “свободного” гемцитабина.

Задача: Сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int 1-4** по сравнению со “свободным” гемцитабином в плазме после однократного введения путем внутривенного вливания **Int 1-4** в дозе 10 мг/кг и гемцитабина в дозе 5 мг/кг мышам линии CD-1.

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C₀, CL, V_{dss}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, AUC(0-t), AUC(0-inf), MRT(0-t), MRT(0-inf) для **Int 1-4** и гемцитабина

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Мышь линии	3	9,4 мг/кг	50% PEG400	Внутривенно	1,5, 3, 5, 10, 20, 30,	Int 1-4 Гемцитабин

	CD-1			(особая очистка), 50% D5W		45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	dFdU
Гемцитабин	Мышь линии CD-1	3	5,29 мг/кг	ФСБ	Внутри венно	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Гемцитабин dFdU

Фармакокинетика гемцитабина у мышей линии CD-1

Параметры фармакокинетики	Гемцитабин (5,29 мг/кг)	dFdU
C_0 (нг/мл)	6433	--
C_{max} (нг/мл)	--	1600
T_{max} (ч)	--	0,667
$t_{1/2}$ (ч)	0,868	2,23
Vd_{ss} (л/кг)	1,84	--
Cl (мл/мин/кг)	59,0	--
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	1383	6827
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	1393	8187
MRT_{0-last} (ч)	0,503	2,56
MRT_{0-inf} (ч)	0,541	3,49
AUC_{0-inf}/AUC_{0-last} (%)	101	111

Примечание: -- = отсутствие образца

В таблице выше и на фиг.2а показано, что гемцитабин превращается в неактивный dFdU, который имеет длительный период полураспада в кровотоке, AUC и длительное время экспозиции. Исходя из соотношений AUC_{0-last} (нг*ч/мл) уровни dFdU в плазме на ~500% выше, чем у гемцитабина. Данные согласуются с данными из опубликованной литературы.

Фармакокинетика Int 1-4 у мышей линии CD-1

Параметры фармакокинетики	Int 1-4 (9,4 мг/кг)	Гемцитабин	dFdU
---------------------------	---------------------	------------	------

C_0 (нг/мл)	78000	--	--
C_{max} (нг/мл)	--	81,9	253
T_{max} (ч)	--	0,139	1,00
$t_{1/2}$ (ч)	1,06	0,968	3,08
Vd_{ss} (л/кг)	0,566	--	--
Cl (мл/мин/кг)	27,1	--	--
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	4983	64,9	1039
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	5000	74,1	1440
MRT_{0-last} (ч)	0,328	0,875	2,73
MRT_{0-inf} (ч)	0,346	1,27	4,65
$AUC_{0-inf}/AUC_{0-last}(\%)$	100	116	120

Примечание: -- = отсутствие образца

Исходя из соотношений AUC_{0-last} (нг*ч/мл) уровни гемцитабина в плазме составляют ~1,3% от введенного **Int 1-4** (см. данные в таблице выше и фиг.2b). Исходя из соотношений C_0 и C_{max} (нг/мл) уровни гемцитабина в плазме составляют 0,01% от введенного **Int 1-4**. **Int 1-4** быстро выводится из плазмы и попадает в ткани, что подтверждается исследованиями фармакокинетики в здоровой ткани.

*б) Сравнительные (РК) исследования фармакокинетики нефосфорилированного SMDC соединения 1 (**Int 1-4**) по сравнению с соединением 1 у самцов мышей CD-1*

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **соединения 1** с его нефосфорилированным SMDC аналогом (**Int 1-4**) и в плазме после однократного внутривенного введения **соединения 1** в дозе 11,6 мг/кг и 23,2 мг/кг с **Int 1-4** (композиция F1 и F2) в дозе 10,0 мг/кг у самцов мышей линии CD-1

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL , Vd_{ss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **соединения 1** и **Int 1-4**

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Соединение 1	Самцы мыши	2	11,6 мг/кг & 23,2 мг/кг	ФСБ	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Соединение 1 Int 1-4 Гемцитабин, dFdU

	линии CD-1						Гемцитабин а монофосфат
Int 1-4	Самцы мыши линии CD-1	2	10,0 мг/кг	(F1) 50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W & (F2) 5% н-метил-2-пирролидон, 30% PEG 400, 15% Солюто л HS15, 50% Лутрол F68 (5%) в воде	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Как указано выше

Сравнение соединения 1 с Int 1-4 в плазме мыши (IV1)

Параметры фармакокинетики	Соединение 1	Int 1-4 (от соединения 1)	Гемцитабин (от соединения 1)	dFdU (от соединения 1)	Гемцитабин а монофосфат (от соединения 1)
	11,6 мг/кг				

C ₀ (нг/мл)	21943	--	--	--	--
C _{max} (нг/мл)	--	20000	152	220	33,6
T _{max} (ч)	--	0,0250	0,0250	3,25	0,0250
t _{1/2} (ч)	0,0147	0,974	1,04	2,38	ND
Vdss(л/кг)	1,41	--	--	--	--
Cl (мл/мин/кг)	1972	--	--	--	--
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	202	2570	97,9	967	0,840
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	202	2610	112	786	ND
MRT _{0-last} (ч)	0,0108	0,553	1,01	3,70	0,0298
MRT _{0-inf} (ч)	0,0109	0,673	1,41	3,81	ND

Сравнение соединения 1 с Int 1-4 в плазме мышей (IV2)

Параметры фармакокинетики	Соединение 1	Int 1-4 (от соединения 1)	Гемцитабин (от соединения 1)	dFdU (от соединения 1)	Гемцитабин а монофосфат (от соединения 1)
	23,2 мг/кг				
C ₀ (нг/мл)	2334	--	--	--	--
C _{max} (нг/мл)	--	29933	222	378	30,4
T _{max} (ч)	--	0,0250	0,0333	4,00	0,0250
t _{1/2} (ч)	0,0363	0,930	1,03	2,86	0,0273
Vdss(л/кг)	12,0	--	--	--	--
Cl (мл/мин/кг)	5193	--	--	--	--

AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	103	6370	202	1960	1,18
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	105	6383	218	1830	1,44
MRT _{0-last} (ч)	0,0426	0,778	1,11	3,65	0,0397
MRT _{0-inf} (ч)	0,0455	0,793	1,40	4,48	0,0550

Сравнение соединения 1 с Int 1-4 в плазме мышей (IV3)

Параметры фармакокинетики	Соединение 1 (от Int 1-4)	Int 1-4 Композиция 1	Гемцитабин (от Int 1-4)	dFdU (от Int 1-4)	Гемцитабина монофосфат (от Int 1-4)
		10,0 мг/кг			
C ₀ (нг/мл)	--	33800	--	--	--
C _{max} (нг/мл)	ND	--	107	213	ND
T _{max} (ч)	ND	--	0,0611	4,00	ND
t _{1/2} (ч)	ND	1,18	1,62	3,06	ND
Vdss(л/кг)	--	2,01	--	--	--
Cl (мл/мин/кг)	--	48,3	--	--	--
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	ND	3623	98,6	983	ND
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	ND	3633	120	1124	ND
MRT _{0-last} (ч)	ND	0,723	1,15	3,59	ND
MRT _{0-inf} (ч)	ND	0,756	1,98	4,67	ND

ND=не обнаружено

Параметры фармакокинетики	Соединение 1 (от Int 1-4)	Int 1-4 Композиция 2	Гемцитабин (от Int 1-4)	dFdU (от Int 1-4)	Гемцитабина монофосфат (от Int 1-4)
		10,0 мг/кг			
C ₀ (нг/мл)	--	43000	--	--	--
C _{max} (нг/мл)	ND	--	93,6	236	ND

T_{max} (ч)	ND	--	0,0333	4,00	ND
$t_{1/2}$ (ч)	ND	1,82	1,66	4,15	ND
Vd_{ss} (л/кг)	--	2,30	--	--	--
Cl (мл/мин/кг)	--	38,9	--	--	--
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	ND	4213	85,1	1106	ND
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	ND	4293	102	1625	ND
MRT_{0-last} (ч)	ND	0,797	1,25	3,95	ND
MRT_{0-inf} (ч)	ND	0,984	2,10	5,89	ND

с) *Фармакокинетика Int 3-3 (дейтерированный аналог Int 1-4), нефосфорилированный SMDC соединения 3 (дейтерированный аналог соединения 1).*

Задача: определение фармакокинетики **Int 3-3** в плазме после однократной внутривенной инфузии **Int 3-3** в дозе 8,83 мг/кг у мышей линии CD-1

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL, Vd_{ss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 3-3**.

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 3-3	Мышь линии и CD-1	3	8,83 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 3-3 Гемцитабин и dFdU

Фармакокинетика Int 3-3 у мышей линии CD-1

Параметры фармакокинетики	Int 3-3 (8,8 мг/кг)	Гемцитабин	dFdU
C_0 (нг/мл)	45933	--	--
C_{max} (нг/мл)	--	73,4	168
T_{max} (ч)	--	0,0611	4,00
$t_{1/2}$ (ч)	1,24	1,38	5,22
Vd_{ss} (л/кг)	1,83	--	--

Cl (мл/мин/кг)	43,3	--	--
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	3483	63,5	942
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	3510	71,9	1403
MRT _{0-last} (ч)	0,704	1,13	3,67
MRT _{0-inf} (ч)	0,766	1,69	7,48
AUC _{0-inf} /AUC _{0-last} (%)	101	113	146

d) *Фармакокинетика Int 1-4 в здоровой ткани и плазме мышей линии CD-1*

Задача: сравнить фармакокинетику в здоровой ткани, распределение и стабильность **Int 1-4** в органах выделения после однократного внутривенного введения **Int 1-4** в дозе 20 мг/кг у самцов мышей линии CD-1.

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C₀, CL, Vd_{ss}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, AUC_(0-t), AUC_(0-inf), MRT_(0-t), MRT_(0-inf) для **Int 1-4**

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Самцы мышей линии CD-1	3	18,4 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 1-4 Гемцитабин ин dFdU
	Органы печень почка селезенка плазма						

Как показано на **фиг.5**, **Int 1-4** является стабильным в плазме и в основных органах выделения, таких как печень и почки. Гемцитабин дезаминируется до dFdU. 90% гемцитабина детоксифицируется цитидиндезаминазой, что предотвращается в форме SMDC.

e) *Фармакокинетика гемцитабина в здоровой ткани и плазме мышей линии CD-1*

Задача: Определение фармакокинетики в здоровой ткани, распределение и стабильность гемцитабина в отдельных органах выделения и плазме после однократного внутривенного введения гемцитабина в дозе 10,5 мг/кг у самцов мышей линии CD-1.

Параметры фармакокинетики: Определение параметров фармакокинетики C_0 , CL, V_{dss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для гемцитабина

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Гемцитабин	Самцы мышей линии CD-1	3	10,5 мг/кг	10 mM ФСБ	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Гемцитабин dFdU
	Органы печень почка селезенка плазма						

Как показано на фиг.6, гемцитабин дезаминируется до dFdU в плазме и здоровой ткани. В клинике 90% инъекционной дозы выводится с мочой в виде исходного гемцитабина (1%) или dFdU (99%).

f) *Фармакокинетика Int 1-4 в плазме самцов яванского макака*

Задача: Сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int 1-4** в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **Int 1-4** в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг у самцов яванского макака

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL, V_{dss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 1-4**

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Самец яванского макака	1	5 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 1-4 Гемцитабин dFdU

Int 1-4	Самец яванско го макака	1	10 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	внутри венный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 1-4 Гемцитаб ин dFdU
----------------	----------------------------------	---	-------------	--	------------------	---	--

Параметры **Int 1-4** у самца яванского макака

Параметры фармакокинетики	Int 1-4		Гемцитабин		dFdU	
	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг
C_0 (нг/мл)	81000	166000	20,5	53,4	296	747
$t_{1/2}$ (ч)	0,73	0,93	0,047	0,08	0,67	0,75
Vd_{ss} (л/кг)	0,301	0,253	0,11	0,19	21,11	44,16
Cl (мл/мин/кг)	15,4	9,65	3,71	15,5	3947	8710
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	5460	17367	6,41	16,7	7630	28100
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	5473	17400	0,13	0,24	10,18	10,40
MRT_{0-last} (ч)	0,31	0,43	0,19	0,30	30,60	63,00
MRT_{0-inf} (ч)	0,33	0,44	20,5	53,4	296	747

g) Сравнение фармакокинетики **Int 1-4** и гемцитабина у самца яванского макака

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int 1-4** с гемцитабином в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **Int 1-4** в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг с эквимолярным гемцитабином в дозах 2,65 мг/кг и 5,29 мг/кг у самцов яванского макака.

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL, Vd_{ss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 1-4** с гемцитабином

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Самец яванского макака	1	5 мг/кг & 10 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка),	внут риве нны	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45	Int 1-4 Гемцитаб ин

				50% D5W	й	мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	dFdU
Гемцитабин	Самец яванского о макака	1	2,65 мг/кг & 5,29 мг/кг	ФСБ	внут риве нны й	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Гемцитабин ин dFdU

Параметры фармакокинетики Int 1-4 у самца яванского макака

Параметры фармакокинетики	Int 1-4		Гемцитабин		dFdU	
	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг
C_0 (нг/мл)	99700	145733				
C_{max} (нг/мл)			27,3	60,3	302	595
t_{max} (ч)			0,08	0,08	1,69	0,67
$t_{1/2}$ (ч)	0,75	0,99	0,15	0,18	16,86	12,87
Vd_{ss} (л/кг)	0,287	0,349	0,349			
Cl (мл/мин/кг)	14,6	15,0				
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	5947	11897	5,37	16,2	4117	5120
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	5963	11900	8,13	17,5	5555	7903
MRT_{0-last} (ч)	0,32	0,38	0,15	0,21	10,31	8,30
MRT_{0-inf} (ч)	0,33	0,39	0,24	0,26	24,01	18,02

Фармакокинетика гемцитабина у самца яванского макака

Параметры фармакокинетики	Гемцитабин (2,65 мг/кг)	dFdU
C_0 (нг/мл)	16950	
C_{max} (нг/мл)		1973
T_{max} (ч)		0,09
$t_{1/2}$ (ч)	0,02	5,89

Vd _{ss} (л/кг)	0,221	
Cl (мл/мин/кг)	323	
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	154	7703
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	154	8837
MRT _{0-last} (ч)	0,01	6,41
MRT _{0-inf} (ч)	0,01	9,35

Исходя из соотношения значений C_{max} гемцитабина/**Int 1-4**, 0,09% свободного гемцитабина в плазме указывают на низкую системную экспозицию, гемцитабин имеет период полураспада 0,02 ч у обезьян и инактивируется до dFdU, при этом **Int 1-4** имеет в ~50 раз больший период полураспада и большую стабильность. Объем распределения гемцитабина VD_{ss}=0,221 л/кг сопоставим с **Int 1-4**. VD_{ss} составляет 0,287 л/кг при эквимолярной дозе 2,65 мг/кг и 5 мг/кг для обезьяны, что означает, что распределение **Int 1-4** и препарата в плазме по сравнению с распределением в водной фазе всего организма является аналогичным. Параметры фармакокинетики **Int 1-4** в исследованиях фармакокинетики в плазме обезьяны выгодно отличаются от свободного лекарственного гемцитабина, при этом **Int 1-4** демонстрирует улучшенную метаболическую стабильность.

h) *Фармакокинетика соединения 1 и гемцитабина в плазме у самцов яванского макака*

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **соединения 1** с **Int 1-4** в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **соединения 1** в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг с эквимолярным гемцитабином в дозе 2,28 мг/кг у самцов яванского макака.

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C₀, CL, Vd_{ss}, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, AUC_(0-t), AUC_(0-inf), MRT_(0-t), MRT_(0-inf) для соединения 1 и Int 1-4 с гемцитабином.

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Соединение 1	Самец яванского макака	1	5 мг/кг & 10 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	Внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 1-4 Гемцитабин и dFdU

Гемцитабин	Самец яванско го макака	1	2,28 мг/кг	ФСБ	Внутр ивенн ый	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Гемцитаб ин dFdU
------------	----------------------------------	---	---------------	-----	----------------------	---	------------------------

Сравнение соединения 1 с Int 1-4 в плазме обезьян

Параметры фармакокинетики	Соединение 1	Int 1-4 (от соединения 1)	Гемцитабин (от соединения 1)	dFdU (от соединения 1)	Гемцитабин	dFdU (от гемцитабина)
	5 мг/кг	5 мг/кг	5 мг/кг	5 мг/кг	2,28 мг/кг	2,28 мг/кг
C ₀ (нг/мл)	138667				13380	
C _{max} (нг/мл)		31500	28,6	321		2153
T _{max} (ч)			0,14	0,39		0,04
t _{1/2} (ч)	0,01	0,76	0,13	24,00	0,02	12,90
Vdss(л/кг)	0,0357				0,231	
Cl (мл/мин/кг)	46,5				247	
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	1833	4383	7,85	3397	164	12467
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	0,01	4397	7,00	8767	165	17600
MRT _{0-last} (ч)	0,01	0,36	0,19	8,98	0,02	8,21
MRT _{0-inf} (ч)	0,01	0,37	0,23	34,42	0,02	18,06

Соединение 1 имеет период полужизни в плазме 0,01 ч и преобразуется в Int 1-4, вероятно, посредством ферментов фосфатаз. **Соединение 1**, следовательно, является растворимым пролекарством **Int 1-4** и будет применяться для внутривенного введения в клинику в ФСБ(PBS), аналогично HCl-соли гемцитабина. Исходя из соотношения значений C_{max} гемцитабин/Int 1-4, 0,09% свободного гемцитабина находится в плазме с низкой системной экспозицией. Гемцитабин имеет короткий период полужизни, составляющий 0,02 ч, у обезьян и инактивируется до dFdU. Высокий объем распределения для **соединения 1** VD_{ss}=0,0357 л/кг в 10 раз ниже, чем **Int 1-4**. Без ограничения какой-либо теорией, это наблюдение согласуется с заряженным гидрофильным пролекарством,

остающимся в плазме, в то время как **Int 1-4** больше распределяется в водной фазе организма. Параметры фармакокинетики для **соединения 1** и метаболита **Int 1-4** соответствуют превращению пролекарство/лекарственное средство.

i) *Сравнение фармакокинетики **Int 1-4** и гемцитабина в плазме крыс*

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int 1-4** по сравнению со “свободным” гемцитабином в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **Int 1-4** в дозе 10 мг/кг и гемцитабина в дозе 4,71 мг/кг крысе линии Спрег-Доули.

Параметры фармакокинетики: Сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL, V_{dss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 1-4** и гемцитабина.

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Крысы линии Спрег-Доули	3	10,0 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Int 1-4 Гемцитабин dFdU
Гемцитабин	Крысы линии Спрег-Доули	3	4,71 мг/кг	ФСБ	внутривенный	1,5, 3, 5, 10, 20, 30, 45 мин, 1 ч, 4 ч, 8 ч	Гемцитабин dFdU

Гемцитабин имеет гораздо более длительный период полужизни в плазме ($t_{1/2}$) у крыс, в 3 раза, чем у мышей (фиг.10а):

Ø $t_{1/2}$ в плазме крысы ~3,3 ч Ø $t_{1/2}$ в плазме мыши ~0,9 ч

Фармакокинетика гемцитабина у крысы линии Спрег-Доули

Параметры фармакокинетики	Гемцитабин (4,47 мг/кг)	dFdU
C_0 (нг/мл)	8410	--
C_{max} (нг/мл)	--	222
T_{max} (ч)	--	8,00
$t_{1/2}$ (ч)	3,26	ND
V_{dss} (л/кг)	1,21	--

Cl (мл/мин/кг)	4,36	--
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	14733	1085
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	18033	ND
MRT _{0-last} (ч)	2,82	5,25
MRT _{0-inf} (ч)	4,63	ND
AUC _{0-inf} /AUC _{0-last} (%)	122	ND

-- = отсутствие образца; ND=не определено

Фармакокинетика Int 1-4 у крысы линии Спрег-Доули

Параметры фармакокинетики	Int 1-4 (10,0 мг/кг)	Гемцитабин	dFdU
C ₀ (нг/мл)	29400	--	--
C _{max} (нг/мл)	--	636	66,5
T _{max} (ч)	--	0,111	8,00
t _{1/2} (ч)	0,319	9,43	ND
Vd _{ss} (л/кг)	0,905	--	--
Cl (мл/мин/кг)	82,3	--	--
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	1990	2763	288
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	2010	6000	ND
MRT _{0-last} (ч)	0,171	3,38	5,55
MRT _{0-inf} (ч)	0,185	13,8	ND
AUC _{0-inf} /AUC _{0-last} (%)	101	235	ND

Int 1-4 нестабилен у крыс, исходя из более высоких значений C_{max} и AUC для “свободного” гемцитабина в плазме.

Ø t_{1/2} ~ 9,43 ч гемцитабина в плазме крысы

г) фармакокинетика **Int 1-4** в плазме собаки

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int 1-4** в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **Int 1-4** в дозе 10 мг/кг и 20 мг/кг у самца собаки породы бигль.

Параметры фармакокинетики: сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL , V_{dss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 1-4** в дозе 10 и 20 мг/кг.

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Аналиты
Int 1-4	Собака породы бигль	3	9,7 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	внутривенный	3,3, 8,3, 25, 50 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч	Int 1-4 Гемцитабин и dFdU
Int 1-4	Собака породы бигль	3	18,3 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	внутривенный	3,3, 8,3, 25, 50 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч	Int 1-4 Гемцитабин и dFdU

Параметры фармакокинетики **Int 1-4** у самца собаки породы бигль

Параметры фармакокинетики	Int 1-4		Гемцитабин		dFdU	
	10 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
C_0 (нг/мл)	60533	90933				
C_{max} (нг/мл)			1660	2707	1173	2873
t_{max} (ч)			0,75	0,67	3,33	2,00
$t_{1/2}$ (ч)	0,54	0,52	3,10	3,55	10,0	10,53
V_{dss} (л/кг)	0,504	0,58				
Cl (мл/мин/кг)	35,2	43,3				
AUC_{0-last} (нг*ч/мл)	4733	7933	6160	7687	13167	31267
AUC_{0-inf} (нг*ч/мл)	4743	7940	6183	7880	14300	40233
MRT_{0-last} (ч)	0,23	0,22	3,47	2,69	9,20	9,27
MRT_{0-inf} (ч)	0,24	0,23	3,56	3,28	15,33	15,97

к) Сравнительный анализ фармакокинетики **Int 1-4** в плазме крови собак и гемцибатина

Задача: сравнить фармакокинетику в плазме и стабильность **Int-4** в плазме после однократного введения путем внутривенной инфузии **Int 1-4** в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг с гемцибабином в дозе 5 мг/кг у самца собаки породы бигль

Параметры фармакокинетики: сравнение фармакокинетических параметров C_0 , CL , V_{dss} , C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-inf)}$, $MRT_{(0-t)}$, $MRT_{(0-inf)}$ для **Int 1-4** в дозе 5 и 10 мг/кг с гемцибабином в дозе 5 мг/кг

Соединение	Вид	# Животные	Доза	Композиция	Способ	Контрольный момент времени	Анализ
Int 1-4	Собака породы Бигль	3	4,88 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	Внутривенный	1,7, 3,3, 8,3, 16,7, 33,3, 50 мин, 0,75 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 24 ч	Int 1-4 Гемцибабин dFdU
Int 1-4	Собака породы Бигль	3	9,50 мг/кг	50% PEG400 (особая очистка), 50% D5W	Внутривенный	Как указано выше	Int 1-4 Гемцибабин dFdU
Гемцибабин	Собака породы Бигль	3	4,88 мг/кг	ФСБ	Внутривенный	Как указано выше	Гемцибабин dFdU

Параметры фармакокинетики **Int 1-4** у самца собаки породы бигль

Параметры фармакокинетики	Int 1-4		Гемцибабин		dFdU	
	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	10 мг/кг
C_0 (нг/мл)	40033	90933				
C_{max} (нг/мл)	30533		872	1690	715	936
t_{max} (ч)			0,39	0,39	4,00	2,00
$t_{1/2}$ (ч)	0,25	0,52	2,01	1,60	11,79	8,40

Vd _{ss} (л/кг)	0,23	0,58				
Cl (мл/мин/кг)	30,8	43,3				
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	2697	7933	2333	4140	9863	11700
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	2733	7940	2387	4290	13743	13800
MRT _{0-last} (ч)	0,11	0,22	2,48	2,16	9,89	8,94
MRT _{0-inf} (ч)	0,12	0,23	2,70	2,45	18,22	12,99

Фармакокинетика гемцитабина у самца собаки породы бигль

Параметры фармакокинетики	Гемцитабин (5,29 мг/кг)	dFdU
C ₀ (нг/мл)	11480	
C _{max} (нг/мл)	8620	1813
T _{max} (ч)		3,00
t _{1/2} (ч)	2,04	8,55
Vd _{ss} (л/кг)	1,61	
Cl (мл/мин/кг)	11,0	
AUC _{0-last} (нг*ч/мл)	8230	20133
AUC _{0-inf} (нг*ч/мл)	8600	23967
MRT _{0-last} (ч)	2,19	8,71
MRT _{0-inf} (ч)	2,50	13,31

Пример 7

а) *Метаболическая стабильность Int 1-4 и Соединения 1 в плазме человека, крысы и мыши*

Значения периода полужизни исследуемых соединений в эксперименте стабильности в плазме человека

Метод: исследование проводили в 96-луночных микротитрационных планшетах. Соединения инкубировали в параллельных исследованиях (n=2) в течение 0, 5, 15, 30 и 45 минут при температуре 37°C. Реакционные смеси (20 мкл) содержали конечную концентрацию исследуемого соединения, составляющую 3 мкМ, в плазме человека. Эукатропин включен в качестве положительного контроля для проверки результатов

исследования. Для определения значений периода полураспада $t_{1/2}$ использовали линейную регрессию полулогарифмического графика процента оставшихся соединений в зависимости от времени. На основании повторных измерений было обнаружено, что **Int 1-4** является стабильным в плазме человека.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Эукатропин	-0,045910	±	0,003277	15,1	±	1,1
Int 1-4	0,001033	±	0,001249	-670,9*	±	811,1

* Отрицательное значение указывает на стабильность соединения.

Значения периода полужизни исследуемых соединений в эксперименте стабильности в плазме мышцы линии CD-1

Метод: Анализ проводили в 96-луночных микротитровальных планшетах. Соединения инкубировали в параллельных исследованиях (n=2) в течение 0, 5, 15, 30 и 45 минут при 37°C. Реакционные смеси (20 мкл) содержали конечную концентрацию 3 мкМ исследуемого соединения в свежей плазме мышцы линии CD-1. Эукатропин включен в качестве положительного контроля для проверки результатов исследования. Для определения значений периода полураспада $t_{1/2}$ использовали линейную регрессию полулогарифмического графика процента оставшихся соединений в зависимости от времени. Int 1-4 был стабильным в плазме мышечной линии CD-1 с $t_{1/2} \sim 13$ часов.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Эукатропин	-0,030840	±	0,003016	22,5	±	2,2
Int 1-4	-0,000906	±	0,000706	765,1	±	596,5

Значения полужизни исследуемых соединений в эксперименте стабильности в плазме крови крысы

Метод: анализ проводили в 96-луночных микротитровальных планшетах. Соединения инкубировали в параллельных исследованиях (n=2) в течение 0, 5, 15, 30 и 45 минут при температуре 37°C. Реакционные смеси (20 мкл) содержали конечную концентрацию исследуемого соединения, составляющую 3 мкМ, в свежей плазме крыс линии Спрег-Доули. Эукатропин является положительным контролем для проверки результатов анализа. Для определения значений периода полураспада $t_{1/2}$ использовали линейную регрессию полулогарифмического графика процента оставшихся соединений в

зависимости от времени. Было обнаружено, что **Int 1-4** менее стабилен в плазме крыс Спрег-Доули с $t_{1/2} \sim 1,2$ ч.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Эукатропин	-0,007881	±	0,001120	87,9	±	12,5
Int 1-4	-0,009305	±	0,001423	74,5	±	11,4

Значения полужизни исследуемых соединений в эксперименте стабильности в плазме мыши

Метод: анализ проводили в 96-луночных микротитровальных планшетах. Соединения инкубировали в параллельных исследованиях (n=2) в течение 0, 5, 15, 30 и 45 минут при температуре 37°C. Реакционные смеси (20 мкл) содержали конечную концентрацию, составляющую 3 мкМ, исследуемого соединения в свежей плазме крыс линии Спрег-Доули. Эукатропин является положительным контролем для проверки результатов исследования. Для определения значений периода полураспада $t_{1/2}$ использовали линейную регрессию полулогарифмического графика процента оставшихся соединений в зависимости от времени. **Соединение 1** ТЭА-соль фосфатного эфира **Int 1-4** оказалось стабильным в плазме мышей.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Эукатропин	-0,030840	±	0,003016	22,5	±	2,2
Соединение 1	0,004130	±	0,000752	-167,8*	±	30,6

* Отрицательное значение указывает на стабильность соединения

Пример 8

Значения полужизни и собственного клиренса **Int 1-4** в эксперименте стабильности в S9 фракции печени человека

Метод: S9 фракции ткани печени использовали для in vitro оценки метаболической стабильности исследуемых соединений по опосредованному цитохромом P450 (CYP450) окислению фазы I, опосредованному UDP-глюкуронозилтрансферазой (UGT) глюкуронированию фазы II и метаболизму через другие пути, например, опосредованному альдегидоксидазой (AO). Значение собственного клиренса для **Int 1-4** составляло 2,22 мкл/мин/мг белка в S9 фракции печени человека, причем все значения меньше ~4 мкл/мин/мг белка считались низкой скоростью выведения.

Соединен	Угловой коэффициент	$t_{1/2}$ (мин)	CL _{int} (мл/мин/мг белка)
----------	---------------------	-----------------	-------------------------------------

не									
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Скополетин	-0,084480	±	0,002301	8,2	±	0,2	0,033792	±	0,000920
Верапамил	-0,040700	±	0,001737	17,0	±	0,7	0,016280	±	0,000695
Int 1-4	-0,005545	±	0,000717	125,0	±	16,2	0,002218	±	0,000287

Значения периодов полужизни и собственного клиренса **Int 1-4** в исследовании стабильности в S9 фракции мышинной печени

Способ: S9 фракции ткани печени использовали для *in vitro* оценки метаболической стабильности исследуемых соединений по опосредованному цитохромом P450 (CYP450) окислению фазы I, опосредованному UDP-глюкуронозилтрансферазой (UGT) глюкуронированию фазы II и метаболизму через другие пути, например, опосредованному альдегидоксидазой (AO). Значение собственного клиренса для **Int 1-4** составляло 1,27 мкл/мин/мг белка в S9 фракции мышинной печени, причем все значения меньше ~4 мкл/мин/мг белка считались низкой скоростью выведения. CL_{int} для **Int 1-4** в S9 фракции мышинной печени согласуется с *in vivo* фармакокинетическими исследованиями мышинной печени.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)			CL_{int} (мл/мин/мг белка)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Скополетин	-0,061270	±	0,006525	11,3	±	1,2	0,024508	±	0,002610
Верапамил	-0,020520	±	0,002403	33,8	±	4,0	0,008208	±	0,000961
Int 1-4	-0,003170	±	0,000413	218,6	±	28,5	0,001268	±	0,000165

Значения периодов полужизни и собственного клиренса **Int 1-4** в эксперименте стабильности в S9 фракции мышинной печени

Метод: S9 фракции ткани печени использовали для *in vitro* оценки метаболической стабильности исследуемых соединений по опосредованному цитохромом P450 (CYP450) окислению фазы I, опосредованному UDP-глюкуронозилтрансферазой (UGT) глюкуронированию фазы II и метаболизму через другие пути, например, опосредованному альдегидоксидазой (AO). Значение собственного клиренса для **Int 1-4** составляло 1,55 мкл/мин/мг белка в S9 фракции мышинной печени, причем все значения меньше ~4 мкл/мин/мг белка считались низкой скоростью выведения. Низкий CL_{int} для **Int 1-4** в S9 фракции обезьяны согласуется с *in vivo* данными фармакокинетики в плазме обезьян.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)			CL_{int} (мл/мин/мг белка)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Скополетин	-0,139100	±	0,014060	5,0	±	0,5	0,055640	±	0,005624
Верапамил	-0,175200	±	0,014150	4,0	±	0,3	0,070080	±	0,005660
Int 1-4	-0,038810	±	0,002089	17,9	±	1,0	0,015524	±	0,000836

Значения периодов полужизни и собственного клиренса **Int 1-4** в эксперименте по исследованию стабильности в S9 фракции печени собаки

Способ: S9 фракции ткани печени использовали для *in vitro* оценки метаболической стабильности исследуемых соединений по опосредованному цитохромом P450 (CYP450) окислению фазы I, опосредованному UDP-глюкуронозилтрансферазой (UGT) глюкуронированию фазы II и метаболизму через другие пути, например, опосредованному альдегидоксидазой (AO). Значение собственного клиренса для **Int 1-4** was 2,2 мкл/мин/мг белка в S9 фракции мышинной печени, причем все значения меньше ~4 мкл/мин/мг белка считались низкой скоростью выведения. CL_{int} для **Int 1-4** в S9 фракции печени собаки аналогичен CL_{int} для S9 фракции печени человека.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)			CL_{int} (мл/мин/мг белка)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Скополетин	-0,038920	±	0,001665	17,8	±	0,8	0,015568	±	0,000666

Верапамил	-0,024920	±	0,000666	27,8	±	0,7	0,009968	±	0,000267
Int 1-4	-0,005558	±	0,000749	124,7	±	16,8	0,002223	±	0,000299

Значения периодов полужизни и собственного клиренса **Int 1-4** в эксперименте по исследованию стабильности в S9 фракции печени крысы

S9 фракции ткани печени использовали для *in vitro* оценки метаболической стабильности исследуемых соединений по опосредованному цитохромом P450 (CYP450) окислению фазы I, опосредованному UDP-глюкуронозилтрансферазой (UGT) глюкуронированию фазы II и метаболизму через другие пути, например, опосредованному альдегидоксидазой (AO). Значение собственного клиренса для **Int 1-4** составляло 14,3 мкл/мин/мг белка в S9 фракции печени крысы и считается умеренно высокой скоростью выведения.

Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)			CL_{int} (мл/мин/мг белка)		
	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка	Среднее	±	Стандартная ошибка
Скополетин	-0,031340	±	0,001980	22,1	±	1,4	0,012536	±	0,000792
Верапамил	-0,020080	±	0,001749	34,5	±	3,0	0,008032	±	0,000700
Int 1-4	-0,035790	±	0,001471	19,4	±	0,8	0,014316	±	0,000588

Классификационные диапазоны значений, которые можно использовать для разделения соединений с низким или высоким клиренсом по данным стабильности в S9 фракции человека:

Категория клиренса	S9 собственный клиренс (мкл/мин/мг белка)
	Человек
Низкая	<4,5
Высокая	>24,6

Int 1-4 демонстрирует в S9 низкие значения собственного клиренса CL_{int} <2,5 мкл/мин/мг белка у человека, мыши, собаки и обезьяны, но умеренно высокое значение CL_{int} у крыс, составляющее ~14 мкл/мин/мг белка. Значения собственного клиренса в S9 у разных видов согласуются с фармакокинетическими исследованиями стабильности *in vivo* плазмы/нормальной ткани для **Int 1-4**.

Пример 9

Метаболическая стабильность Int 1-4 в микросомах печени человека, собаки, обезьяны, крысы и мыши

Стабильность Int 1-4 в микросомах печени										
Вид	Оставшееся соединение (% от значения в 0 мин)						CL _{int} (мкл/мин /мг белка)	SE CL _{int}	t _{1/2} (мин)	n
	0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин	контроль				
Крыса	100	64,7	20,0	1,81	0,13	95,6	297	16,1	4,66	5
Мышь	100	102	78,4	73,6	70,7	93,2	17,1	4,43	81,2	5
Собака	100	97,1	90,8	85,7	80,4	94,5	9,63	0,597	144	5
Обезьяна	100	99,5	79,8	61,0	40,5	97,2	40,8	3,23	34,0	5
Человек	100	111	94,0	107	99,9	102	0,747	3,98	1850	5
Стабильность гемцитабина в микросомах печени										
Человек	100	113	69,1	48,6	22,4	98,1	68,8	8,79	20,1	5

Классификационные диапазоны значений, обычно используемые для разделения соединений с низким, средним или высоким клиренсом в микросомах печени:

Категория клиренса	Собственный клиренс в микросомах печени (мкл/мин/мг белка)				
	Человек	Обезьяна	Собака	Крыса	Мышь
Низкий	<8,6	<12,5	<5,3	<13,2	<8,8
Высокий	>47,0	>67,8	>28,9	>71,9	>48,0

Int 1-4 оказался стабильным в микросомах печени человека. CL_{int}=0,75 мл/мин/мг белка. **Int 1-4** имеет высокую скорость выведения в микросомах печени крысы, CL_{int}=297 мл/мин/мг белка.

Пример 10

Метаболическая стабильность Int 1-4 в гепатоцитах человека, крысы, мыши, собаки, обезьяны

Вид	Соеди	Угловой коэффициент	t _{1/2} (мин)	CL _{int} (мкл/мин/мг
-----	-------	---------------------	------------------------	-------------------------------

		нение						белка)		
		среднее	±	Стандартная ошибка	среднее	±	Стандартная ошибка	среднее	±	Стандартная ошибка
Мышь	Наксалон	-0,018280	±	0,000731	37,9	±	1,5	18,28	±	0,73
	Int 1-4	-0,006655	±	0,000810	104,1	±	12,7	6,66	±	0,81
	гемцитабин	-0,000512	±	0,001111	1352,5	±	2932,4	0,51	±	1,11
Крыса	Наксалон	-0,019910	±	0,001256	34,8	±	2,2	19,91	±	1,26
	Int 1-4	-0,007701	±	0,001794	90,0	±	21,0	7,70	±	1,79
	гемцитабин	0,000550	±	0,001504	- 1260,9 *	±	3450,5	-0,55	±	1,50
Вид	Соединение	Угловой коэффициент			$t_{1/2}$ (мин)			CL_{int} (мкл/мин/мг белка)		
		среднее	±	Стандартная ошибка	среднее	±	Стандартная ошибка	среднее	±	Стандартная ошибка
Собака	Наксалон	-0,013020	±	0,001119	53,2	±	4,6	13,02	±	1,12
	Int 1-4	-0,004330	±	0,001287	160,0	±	47,6	4,33	±	1,29
	гемцитабин	0,000126	±	0,001156	- 5486,9 *	±	50220,9	-0,13	±	1,16
Обезьяна	Наксалон	-0,029480	±	0,001002	23,5	±	0,8	29,48	±	1,00
	Int 1-	-0,005018	±	0,001425	138,1	±	39,2	5,02	±	1,43

	4									
	гемц итаби н	0,001817	±	0,001897	- 381,4*	±	398,2	-1,82	±	1,90
Человек	Накс алон	-0,013350	±	0,000878	51,9	±	3,4	13,35	±	0,88
	Int 1- 4	-0,003031	±	0,001361	228,6	±	102,7	3,03	±	1,36
	гемц итаби н	-0,006840	±	0,001905	101,3	±	28,2	6,84	±	1,91

* Отрицательное значение указывает на стабильность соединения

Классификационные диапазоны значений, обычно используемые для разделения соединений с низким или высоким клиренсом в гепатоцитах:

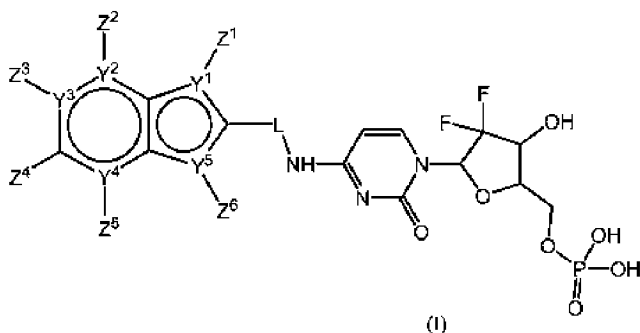
Категория клиренса	Собственный клиренс в гепатоцитах (мкл/мин/мг белка)				
	Человек	Обезьяна	Собака	Крыса	Мышь
Низкий	<3,5	<5,2	<1,9	<5,1	<3,3
Высокий	>19,0	>28,3	>10,5	>27,5	>17,8

Int 1-4 демонстрирует относительно низкие значения собственного клиренса, Cl_{int} от ~ 3 до 8 мкл/мин/мг, для всех видов гепатоцитов, причем у крыс самый высокий уровень клиренса, а у человека самый низкий. Гемцитабин метаболически стабилен в гепатоцитах крыс, соответствуя длительному периоду полужизни и высокой экспозиции в исследованиях фармакокинетики в плазме крыс.

Для ясности и понимания, вышеуказанное описание было представлено более детально посредством иллюстрации и примеров. Изобретение было описано со ссылкой на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и методы. Однако следует понимать, что могут быть осуществлены различные варианты и модификации, оставаясь в рамках сущности и объема изобретения. Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что изменения и модификации могут быть осуществлены в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, границы объема настоящего изобретения следует определять не со ссылкой на представленное выше описание, а определять со ссылкой на приложенную формулу изобретения, вместе с полным диапазоном эквивалентов, на которые дают право ее пункты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

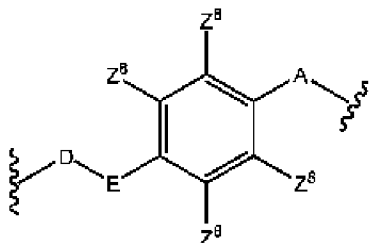
1. Соединение формулы (I):



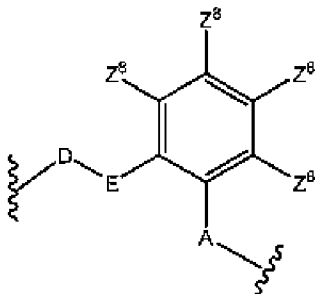
или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, сольват или стереоизомер,

где:

-L- определен как: $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)-$, $-(C_3-C_5)$ алкенилен- $O-$,



ИЛИ



A представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- $O-C(O)-$;

E представляет собой $-O-$, $-O-C(O)N(H)-$, $-O-C(S)N(H)-$ или $-S-$ или $-S-C(O)N(H)-$;

D представляет собой $-(C_1-C_5)$ алкилен- или $-(C_3-C_5)$ алкенилен-;

Y^1 представляет собой $C=C$, углерод или азот, причем, если Y^1 представляет собой азот, Z^1 отсутствует;

Каждый из Y^4 и Y^5 независимо представляет собой углерод или азот, причем, если Y^3 представляет собой азот, Z^3 отсутствует, и если Y^4 представляет собой азот, Z^5 отсутствует;

Y^2 представляет собой C или N;

Y^5 представляет собой атом кислорода, углерода, азота или серы, причем Z^6 отсутствует, если Y^5 представляет собой атом кислорода или серы;

Каждый из Z^1 и Z^2 , если присутствует, независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, amino, гидроксид, тио, галогена, карбокси, формил, нитро и циано, причем каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый независимо выбран из водорода, алкила, дейтерированного алкила, C_{1-6} алкокси, дейтерированного C_{1-6} алкокси, алкенила, алкинила, арила, аралкила, алкилокси, алкенилокси, алкинилокси, арилокси, аралкилокси, алкилтиокси, алкенилтиокси, алкинилтиокси, арилтиокси, аралкилтиокси, amino, гидроксид, тио, галогена, карбокси, формил, нитро и циано, где каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

при условии, что, по крайней мере, один из Z^1 , Z^2 или Z^4 представляет собой H;

Z^6 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила и аралкила, где каждый алкильный, алкенильный, алкинильный, алкокси и арильный фрагмент независимо необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

Каждый Z^8 независимо представляет собой водород, незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, незамещенный C_1-C_6 алкокси, незамещенный дейтерированный C_1-C_6 алкокси, замещенный C_1-C_6 алкокси и замещенный дейтерированный C_1-C_6 алкокси, где замещенный алкил, алкокси и дейтерированный алкокси замещены одной или более группами, выбранными из amino, моно- или дизамещенного amino, циклического C_1-C_5 алкиламино, имидазолила, C_1-C_6 алкилпиперазинила, морфолино, тиола, простого тиоэфира, тетразола, карбоновой кислоты, сложного эфира, амидо, моно- или дизамещенного амидо, N-связанного амида, N-связанного сульфонида, сульфокси, сульфоната, сульфонил, сульфокси, сульфидата, суфинил, фосфоноксид, фосфата или сульфонида, причем каждый алкил, алкенил, алкинил, алкокси и арил необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

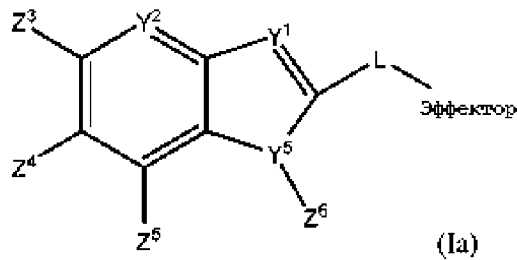
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором Y^3 и Y^4 каждый представляет собой атом углерода.

3. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый выбран из галогена, незамещенного C_1-C_3 алкила, замещенного C_1-C_3 алкила, незамещенного C_1-C_3 алкокси, замещенного C_1-C_3 алкокси, незамещенного дейтерированного C_1-C_3 алкокси или замещенного C_1-C_3 алкокси, причем каждый алкильный и алкокси фрагмент может быть независимо замещен 1-3 атомами галогена.

4. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый выбран из брома, хлора, фтора, метила, дейтерированного метила, необязательно

замещенного 1-3 атомами галогена, метокси, необязательно замещенного 1-3 атомами галогена, или дейтерированного метокси.

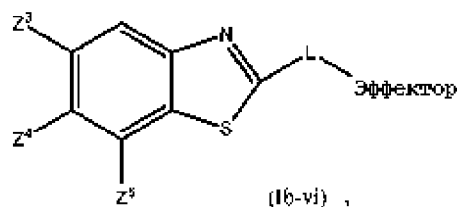
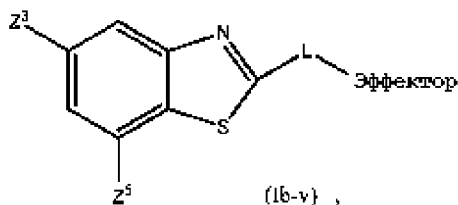
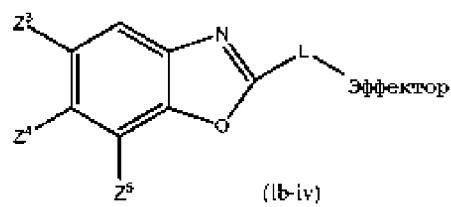
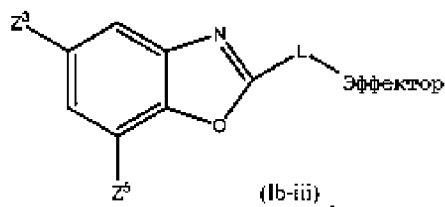
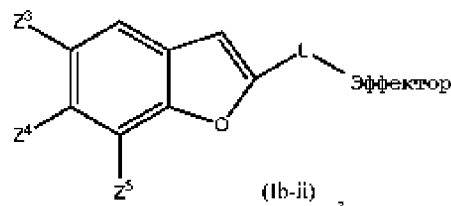
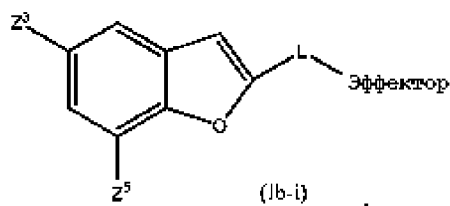
5. Соединение по любому из вышеуказанных пунктов, имеющее формулу (Ia):

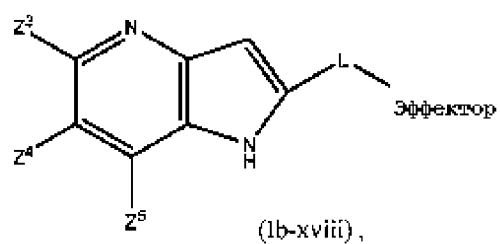
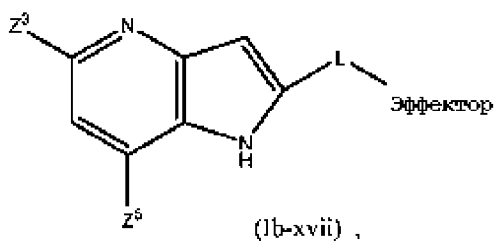
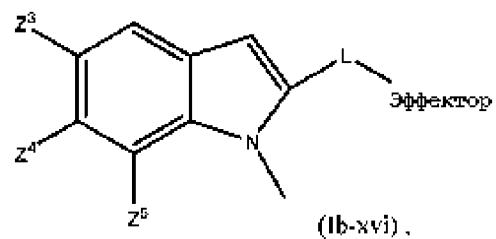
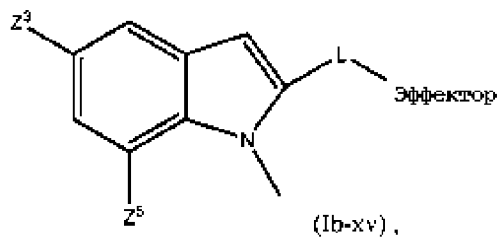
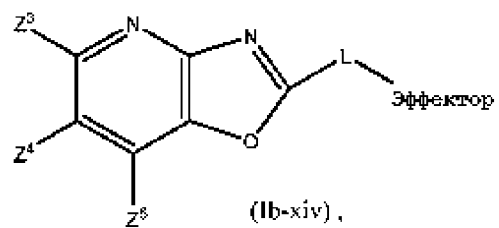
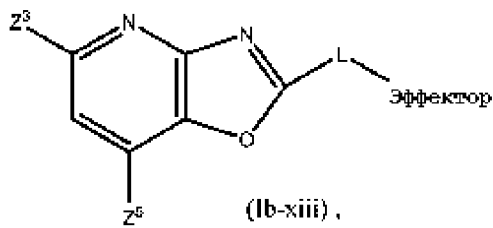
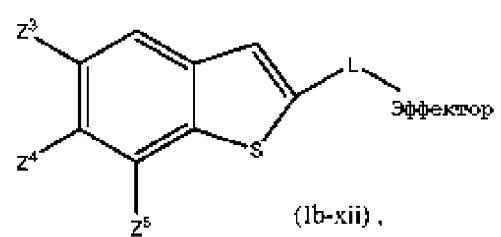
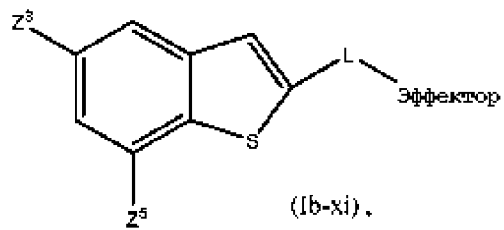
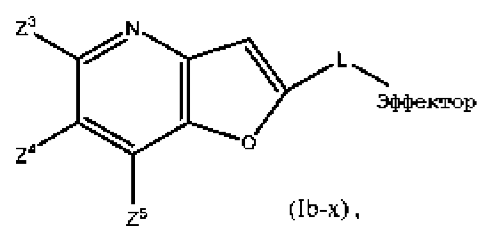
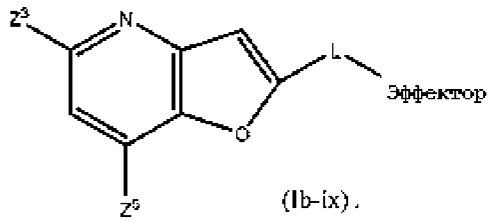
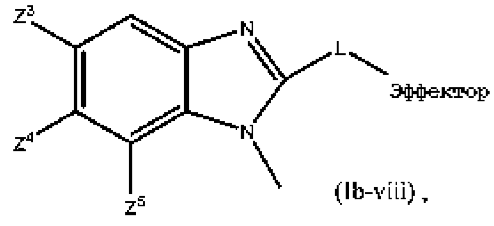
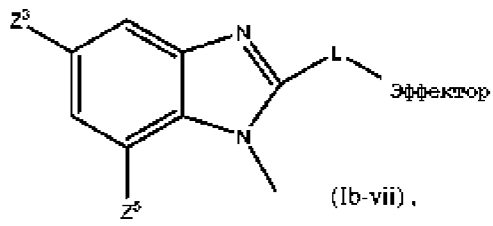


или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер,

где L, Y¹, Y², Y⁵, Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ каждый является таким, как определено в любом из пп.1-4, и эффектор является частью (i) производного фосфорной кислоты гемцитабина, или (ii) солевой формы производного фосфорной кислоты гемцитабина.

6. Соединение по любому из выше приведенных пунктов, имеющее формулу (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) или (Ib-xviii):



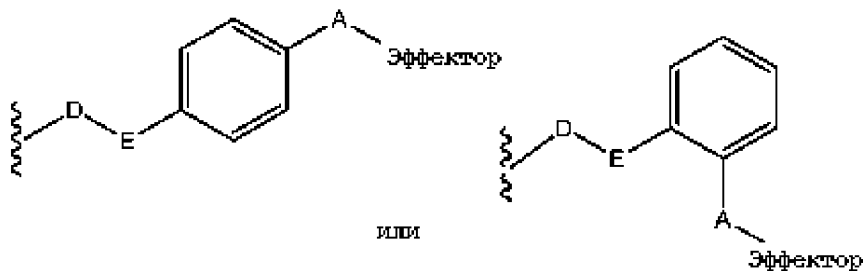


или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер любой из вышеуказанных формул, где:

Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой независимо галоген, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси;

Z^4 , если присутствует, представляет собой галоген, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси;

-L-Эффектор представляет собой: $-(C_1-C_3)$ алкилен-О-С(О)-эффектор,



D представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-;

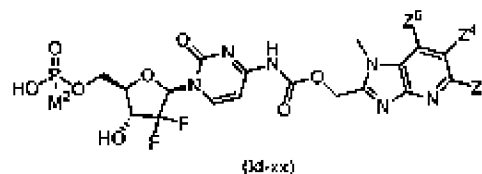
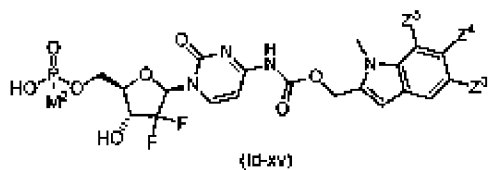
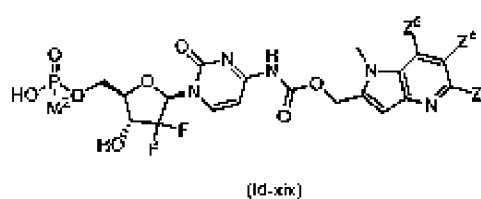
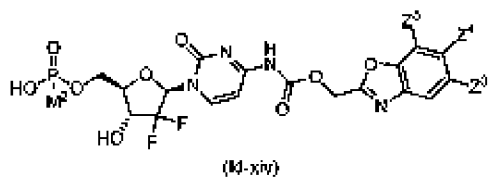
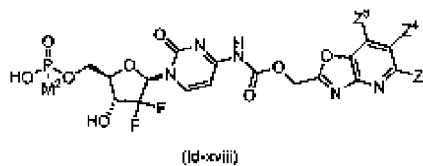
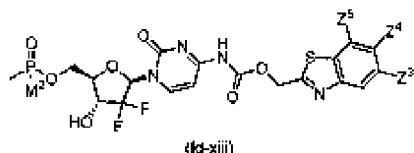
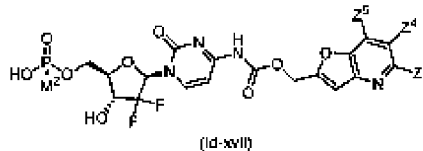
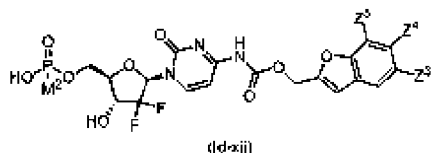
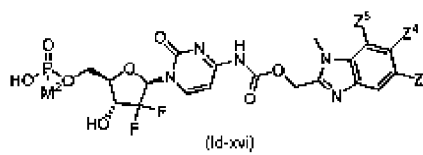
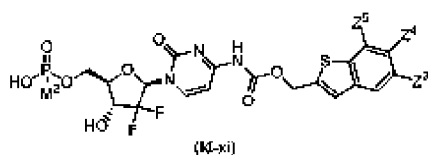
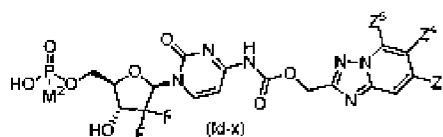
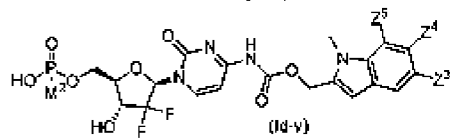
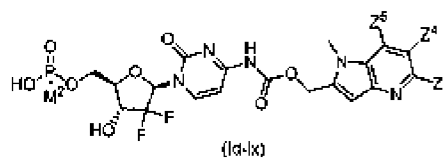
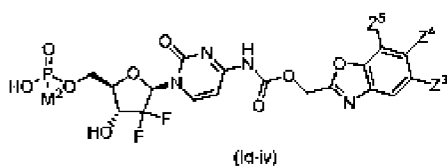
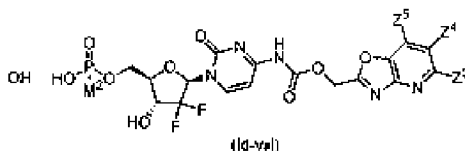
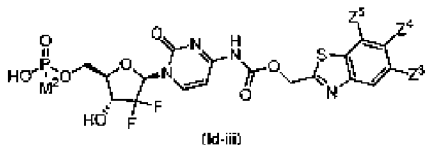
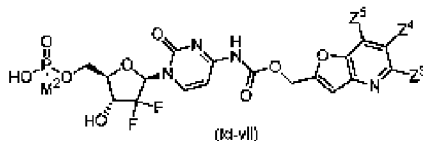
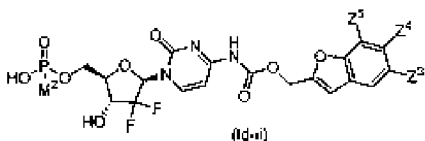
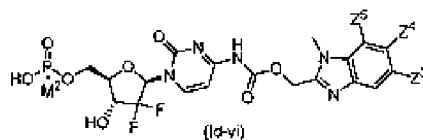
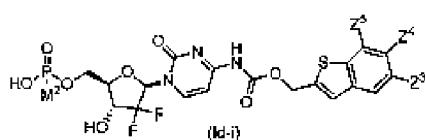
E представляет собой -O-, -O-C(O)N(H)-, -O-C(S)N(H)-, -S- или -S-C(O)N(H)-;

A представляет собой $-(C_1-C_3)$ алкилен-О-С(О)-; и

Эффектор является частью (i) производного фосфорной кислоты гемцитабина или (ii) солевой формы производного фосфорной кислоты гемцитабина.

7. Соединение по любому из вышеприведенных пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором линкерная область (L) представляет собой $-C(H)_2-O-C(O)-$.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Id-i), (Id-ii), (Icd-iii), (Id-iv), (Id-v), (Id-vi), (Id-vii), (Id-viii), (Id-ix), (Id-x), (Id-xi), (Id-xii), (Id-xiii), (Id-xiv), (Id-xv), (Id-xvi), (Id-xvii), (Id-xviii), (Id-xix) или (Id-xx):



или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер любого из соединений, представленных вышеуказанными формулами, где:

Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый независимо представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, галоген, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси; и

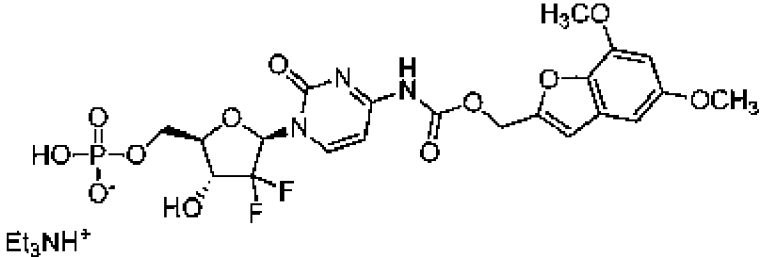
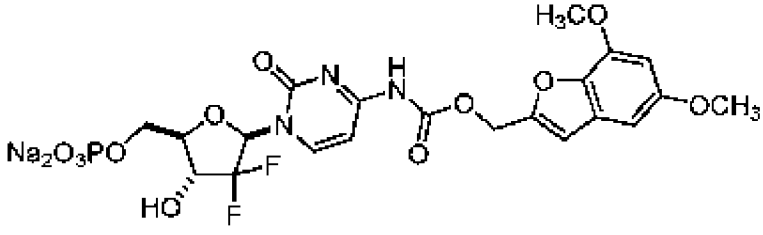
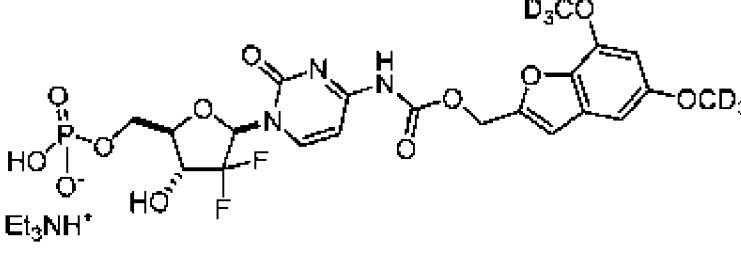
M^2 представляет собой $-O^- Na^+$, $-O^- Et_3NH^+$, $-O^- K^+$, $-O^- NH_4^+$.

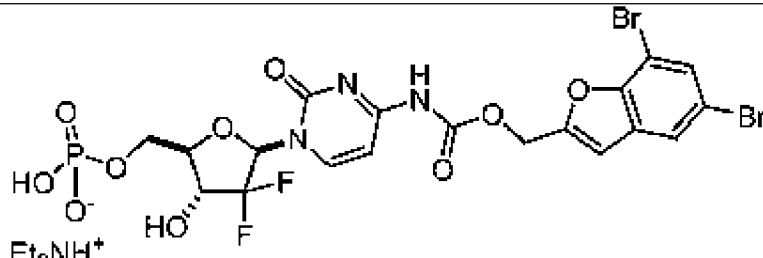
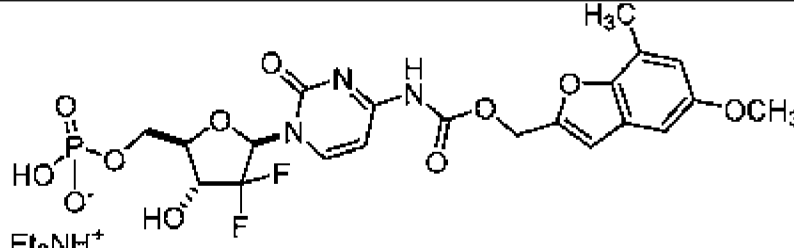
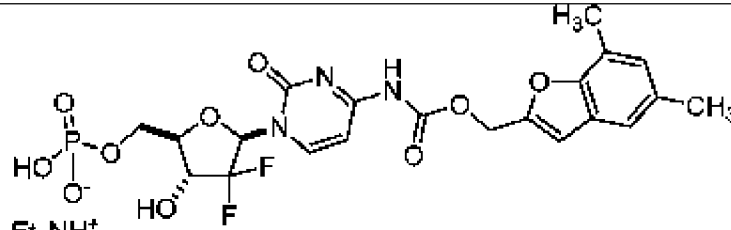
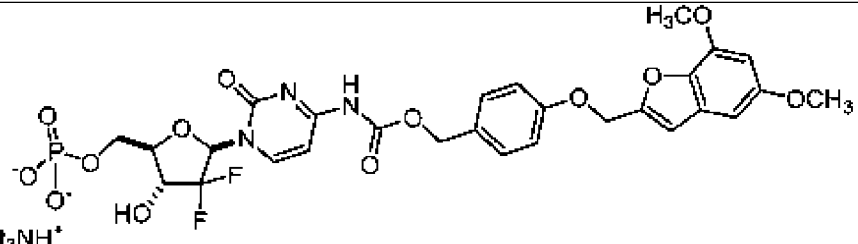
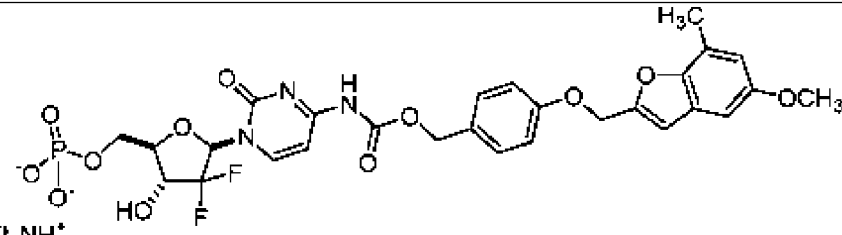
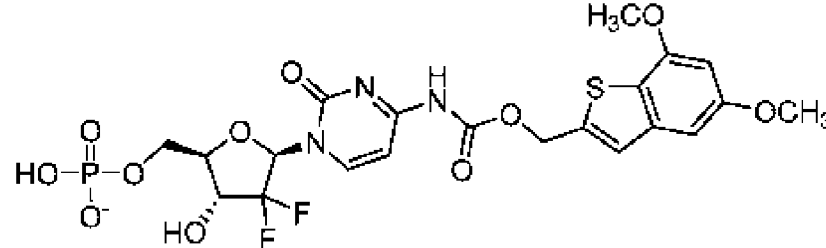
9. Соединение по любому из вышеприведенных пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором Z^3 , Z^5 и Z^4 , если присутствуют, каждый представляет собой метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси.

10. Соединение по любому из вышеприведенных пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, в котором Z^3 и Z^5 , каждый, представляют собой независимо бром или фтор, и Z^4 , если присутствует, представляет собой метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси.

11. Соединение по любому из вышеприведенных пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер, отличающееся тем, что соединение находится в форме соли - фосфата натрия или фосфата триэтиламмония.

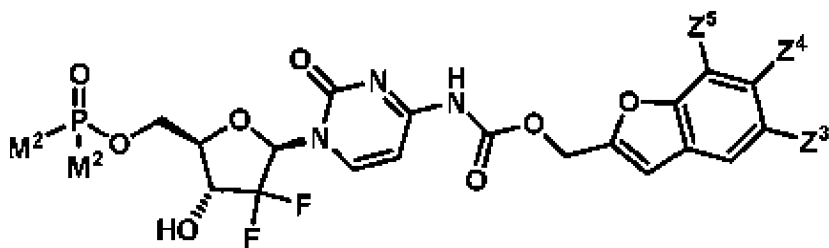
12. Соединение по п.1, имеющее одну из следующих структур:

Соединение №	Структура
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	

или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер любого из соединений 1-9.

13. Соединение по п.1, имеющее формулу (Id-ii-1)



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер

где:

Z^3 , Z^4 и Z^5 каждый независимо представляет собой водород, метил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, галоген, метокси, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, или дейтерированный метокси; и

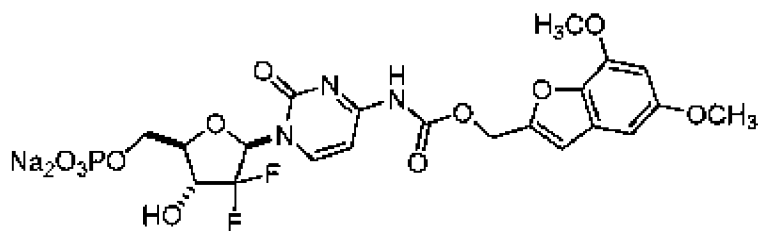
каждый M^2 независимо выбран из группы, состоящей из OH и O^- (M^1), причем (M^1) в каждом случае независимо представляет собой катион металла, аммоний, катион алкиламмония или катион аминокислоты.

14. Соединение по п. 13, в котором (M^1) выбран из группы, состоящей из Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , NH_4^+ , $(\text{HNEt}_3)^+$, меглумин- H^+ , трометамин- H^+ , диэтаноламин- H^+ , лизин- H^+ и аргинин- H^+ .

15. Соединение по любому из пп. 13-14, в котором каждый из Z^5 и Z^3 независимо представляет собой метокси.

16. Соединение по любому из пп. 13-15, в котором Z^4 представляет собой водород.

17. Соединение по любому из пп. 13-16, отличающееся тем, что соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид, сольват или стереоизомер.

18. Композиция, содержащая соединение по любому из вышеуказанных пунктов вместе с фармацевтически приемлемым носителем, или фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, амид или сольват соединения по любому из вышеуказанных пунктов вместе с его фармацевтически приемлемым носителем.

19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид или сольват, определенные в любом из пп. 1-17, для применения в медицине.

20. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид или сольват, определенные в любом из пп. 1-17, для применения в способе лечения или профилактики пролиферативного состояния.

21. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, амид или сольват для применения в способе лечения или профилактики по п.20, где пролиферативное состояние представляет собой злокачественную опухоль, выбранную из злокачественной опухоли мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почки, легкого, печени, яичников, поджелудочной железы, простаты или кожи.

22. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата, определенных в любом из пп.1-21, для получения лекарственного средства для применения в способе лечения или профилактики пролиферативного состояния.

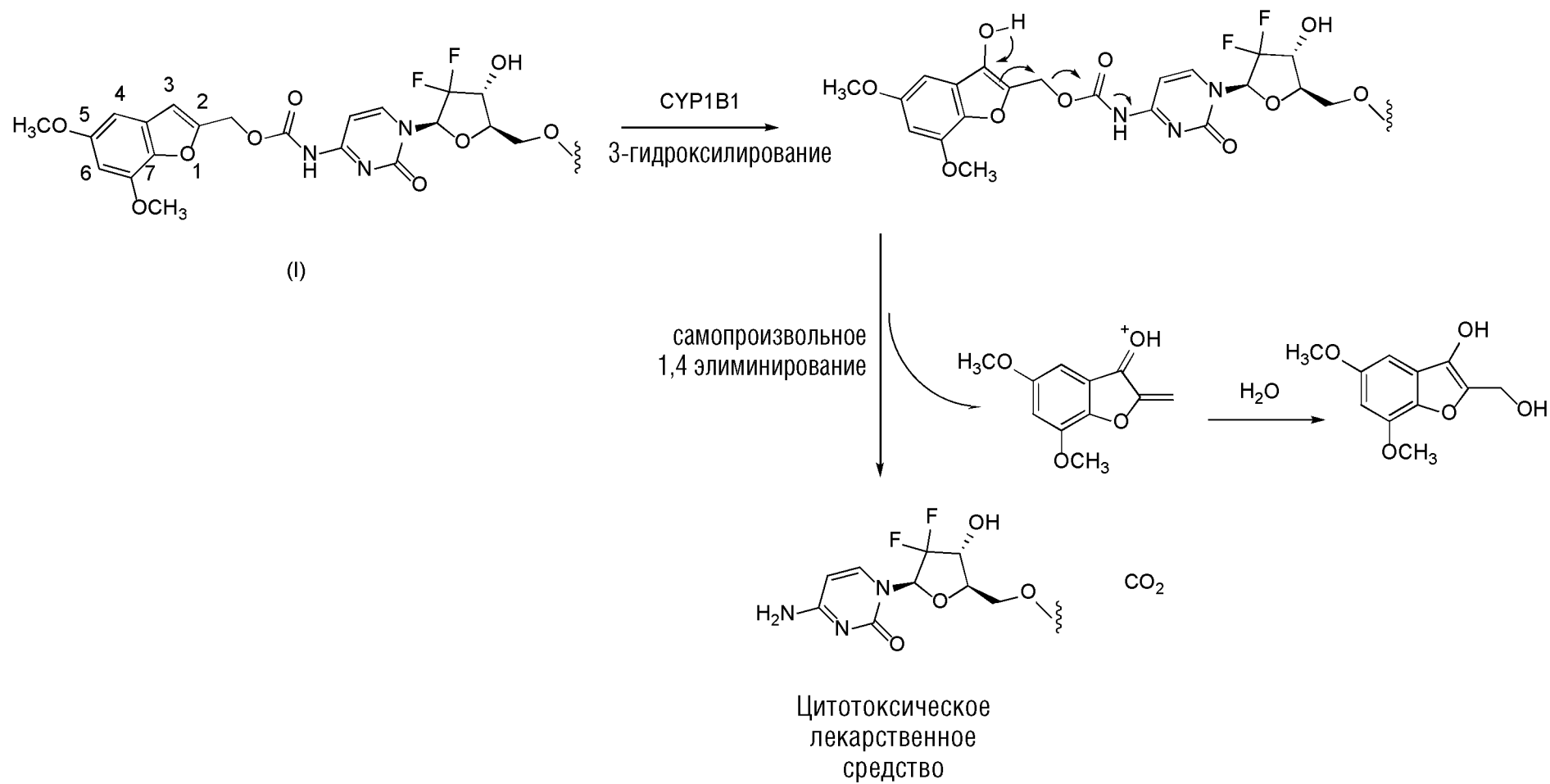
23. Способ диагностики пациента на наличие опухолевых клеток, экспрессирующих фермент СУР1В1, включающий (а) введение пациенту специфического соединения по любому из пп.1-21, (b) определение количества соответствующего гидроксированного метаболита, который впоследствии продуцируется; и (с) корреляцию количества с присутствием или отсутствием опухолевых клеток у пациента.

24. Способ (1) выявления наличия опухоли у пациента; и (2) лечения пациента, идентифицированного как нуждающегося в лечении, путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата.

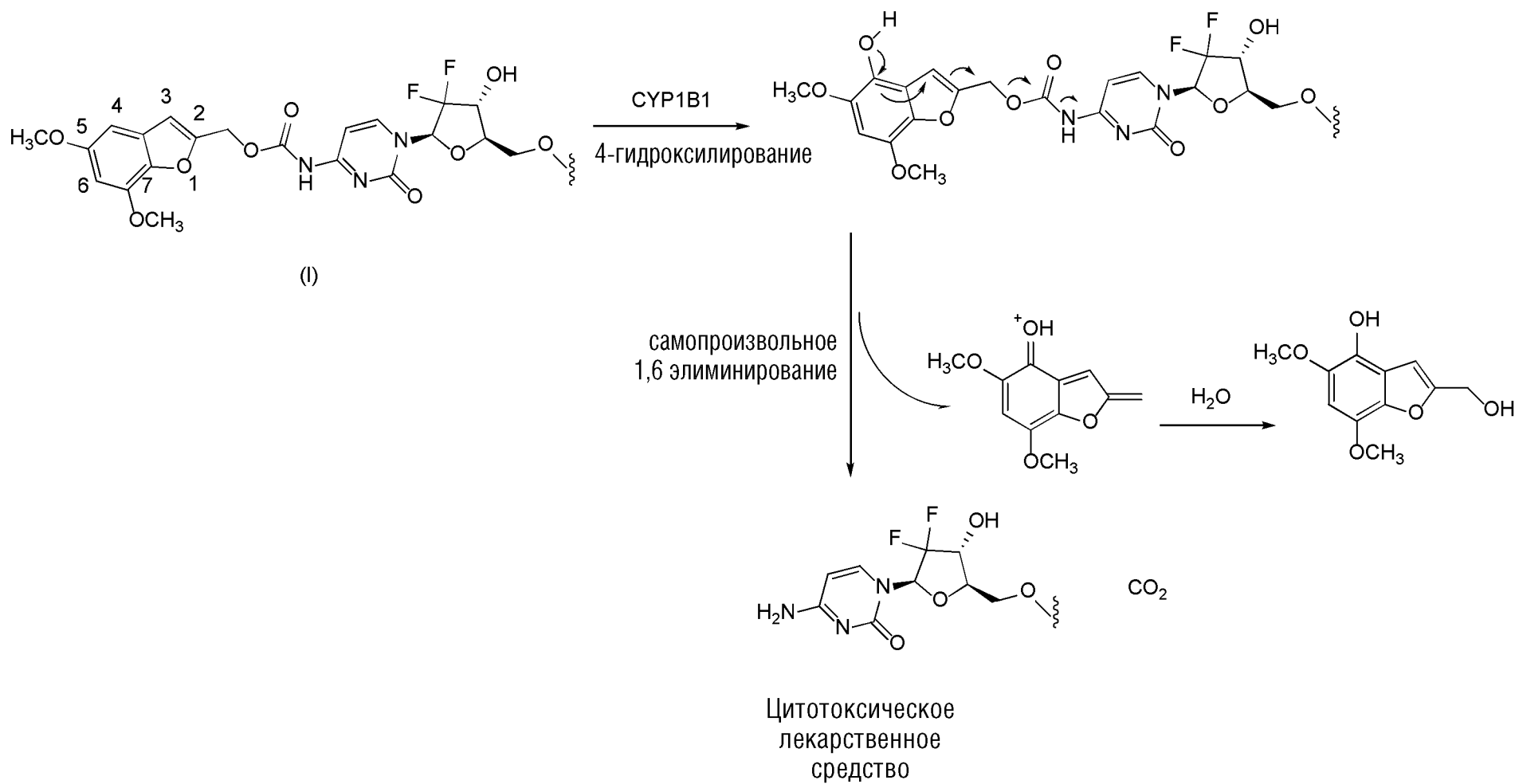
25. Способ лечения пролиферативного состояния, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или сольвата субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

По доверенности

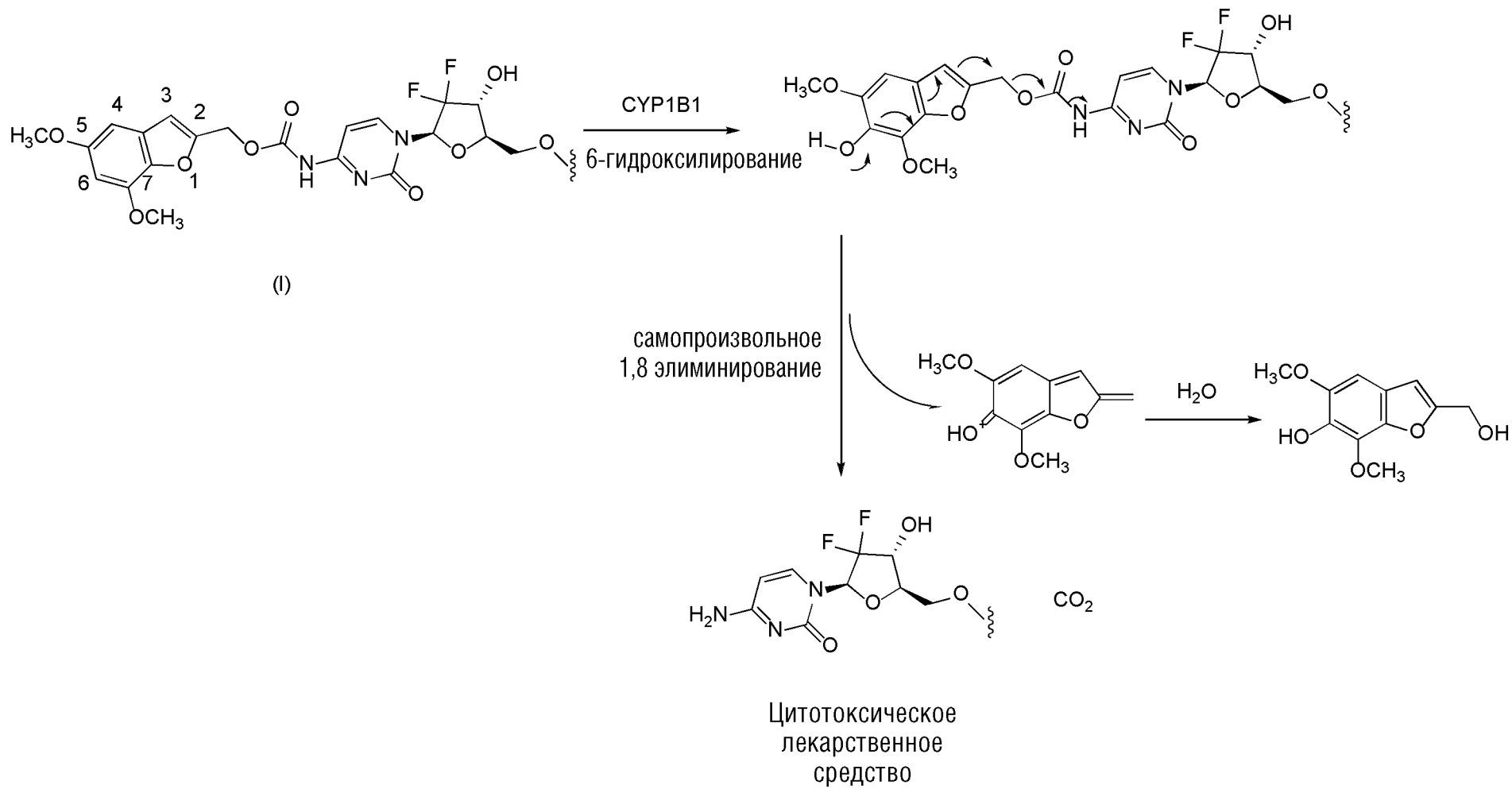
ФИГ.1а



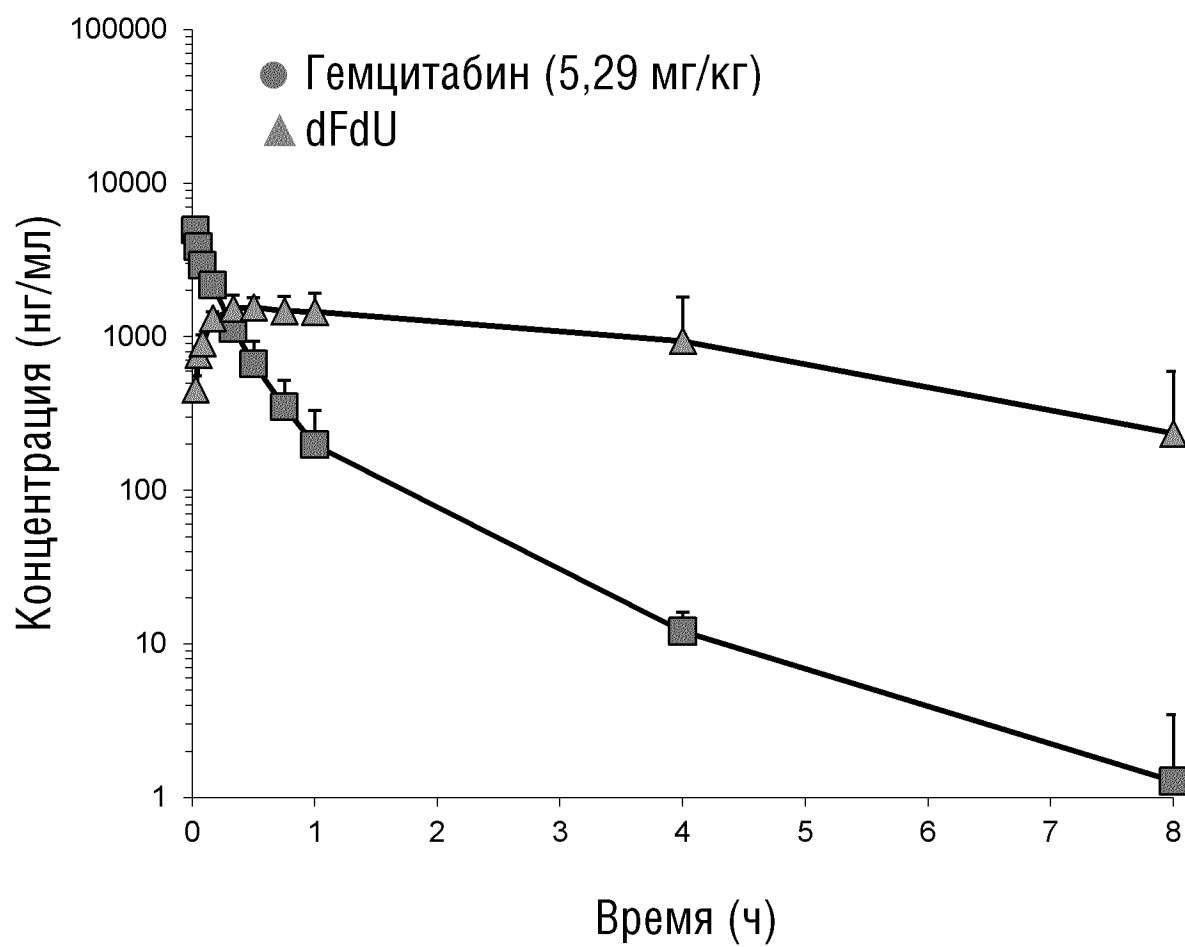
ФИГ.1b



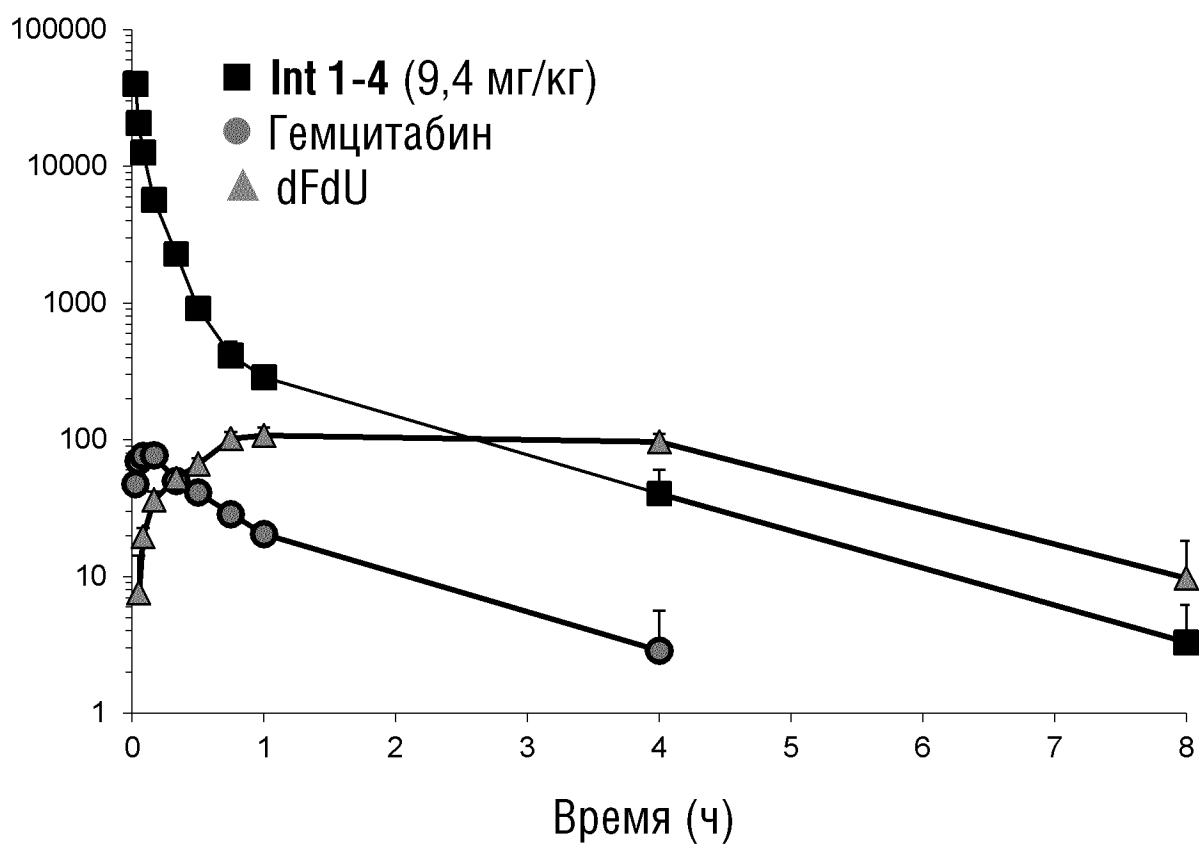
ФИГ.1с



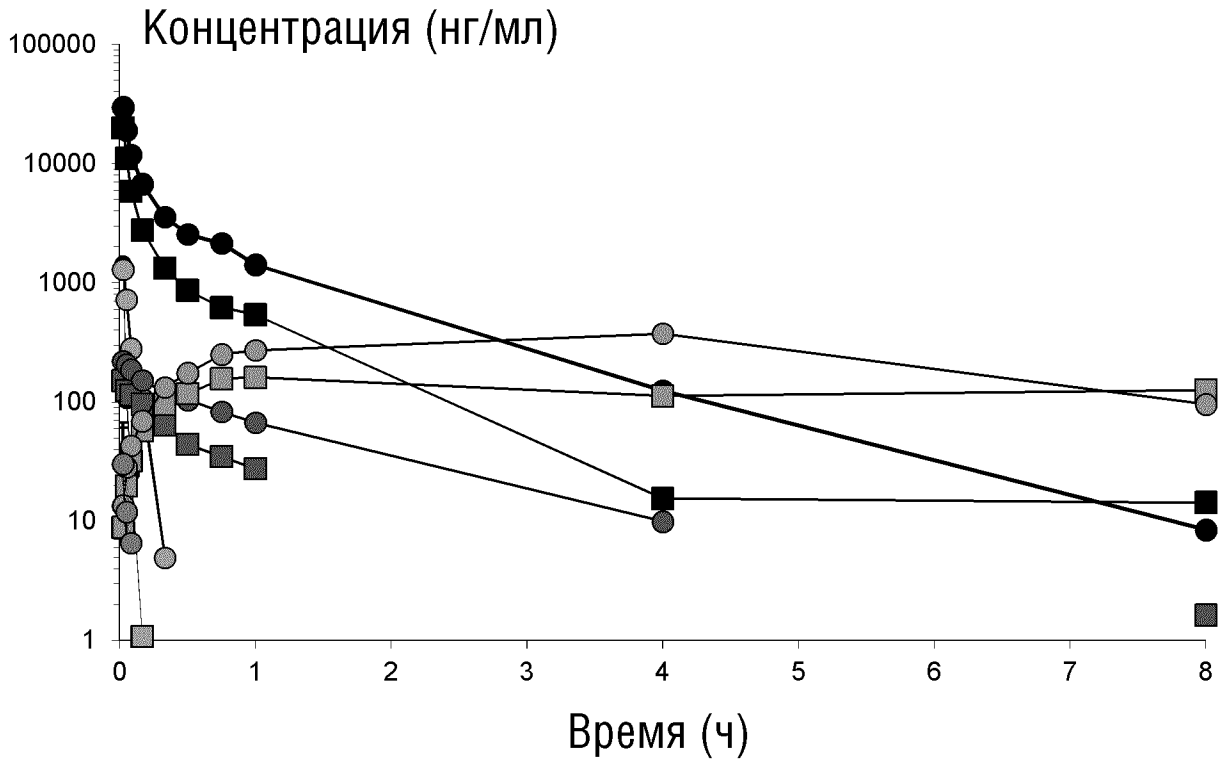
ФИГ.2а



ФИГ.2b

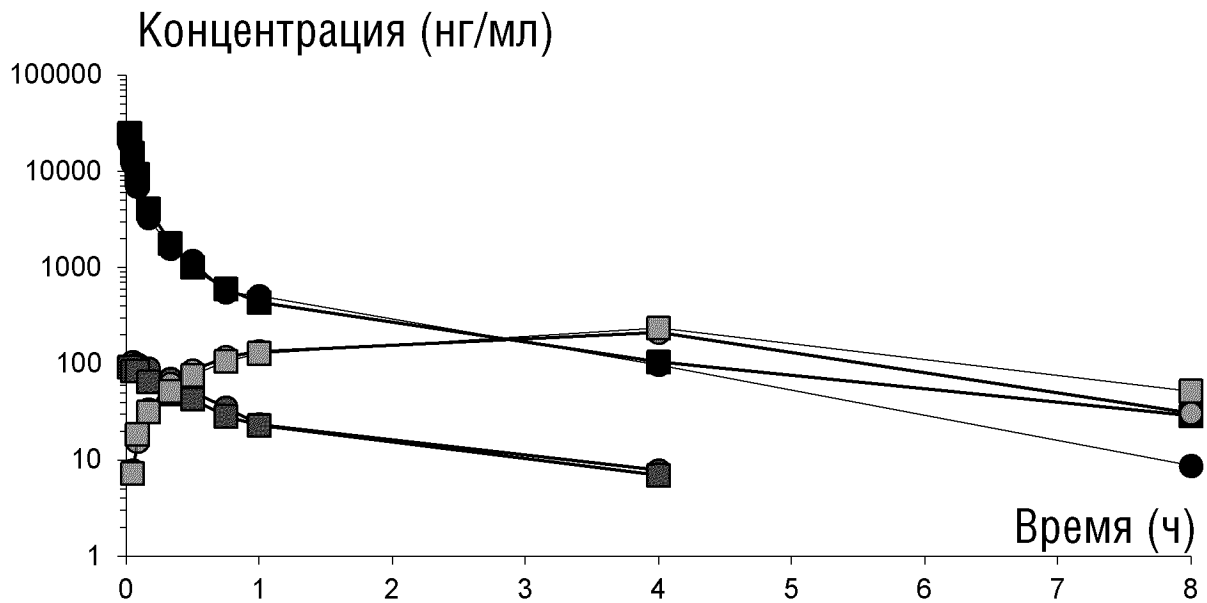


ФИГ.3а



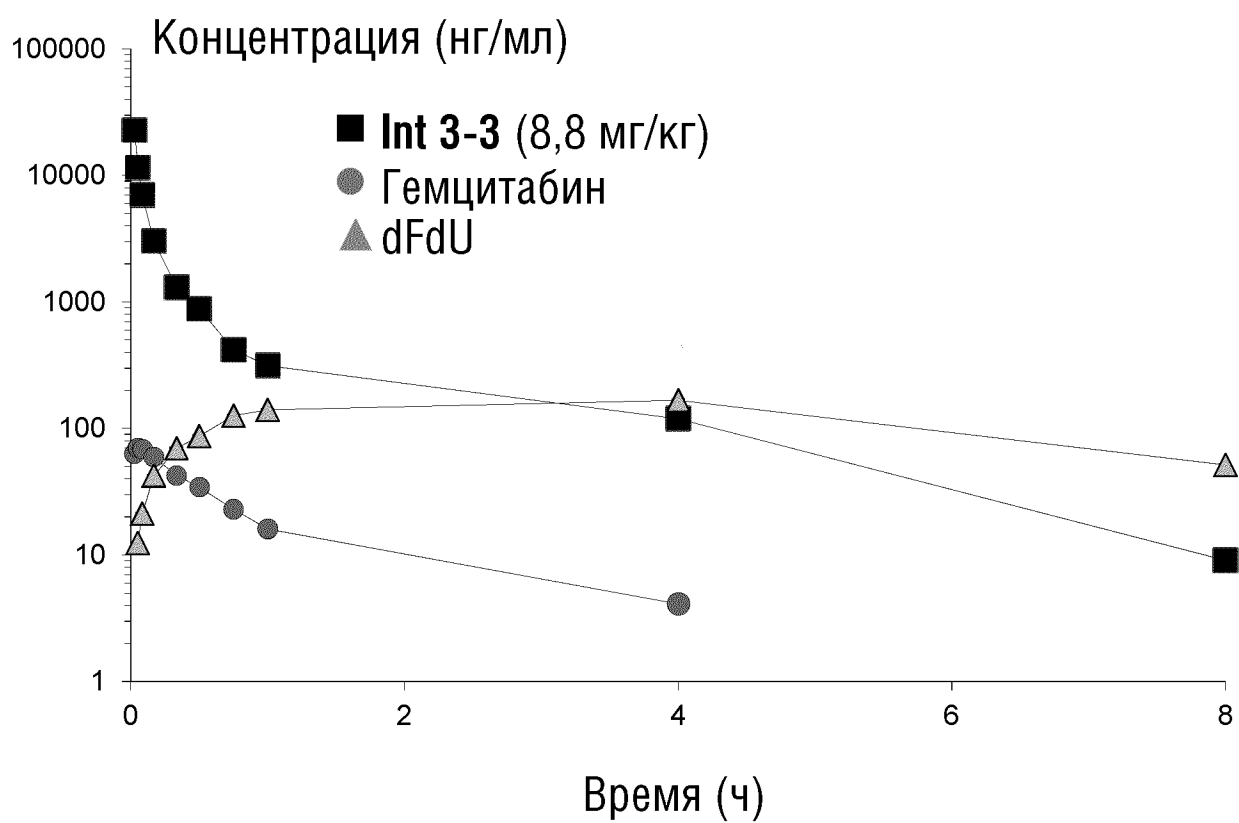
- Соединение 1 (IV1, 11,6 мг/кг)
- Соединение 1 (IV2, 23,2 мг/кг)
- Int 1-4 (IV1, 11,6 мг/кг)
- Int 1-4 (IV2, 23,2 мг/кг)
- Гемцитабин (IV1, 11,6 мг/кг)
- Гемцитабин (IV2, 23,2 мг/кг)
- dFdU (IV1, 11,6 мг/кг)
- dFdU (IV2, 23,2 мг/кг)
- Монофосфат гемцитабина (IV1, 11,6 мг/кг)
- Монофосфат гемцитабина (IV2, 23,2 мг/кг)

ФИГ.3б

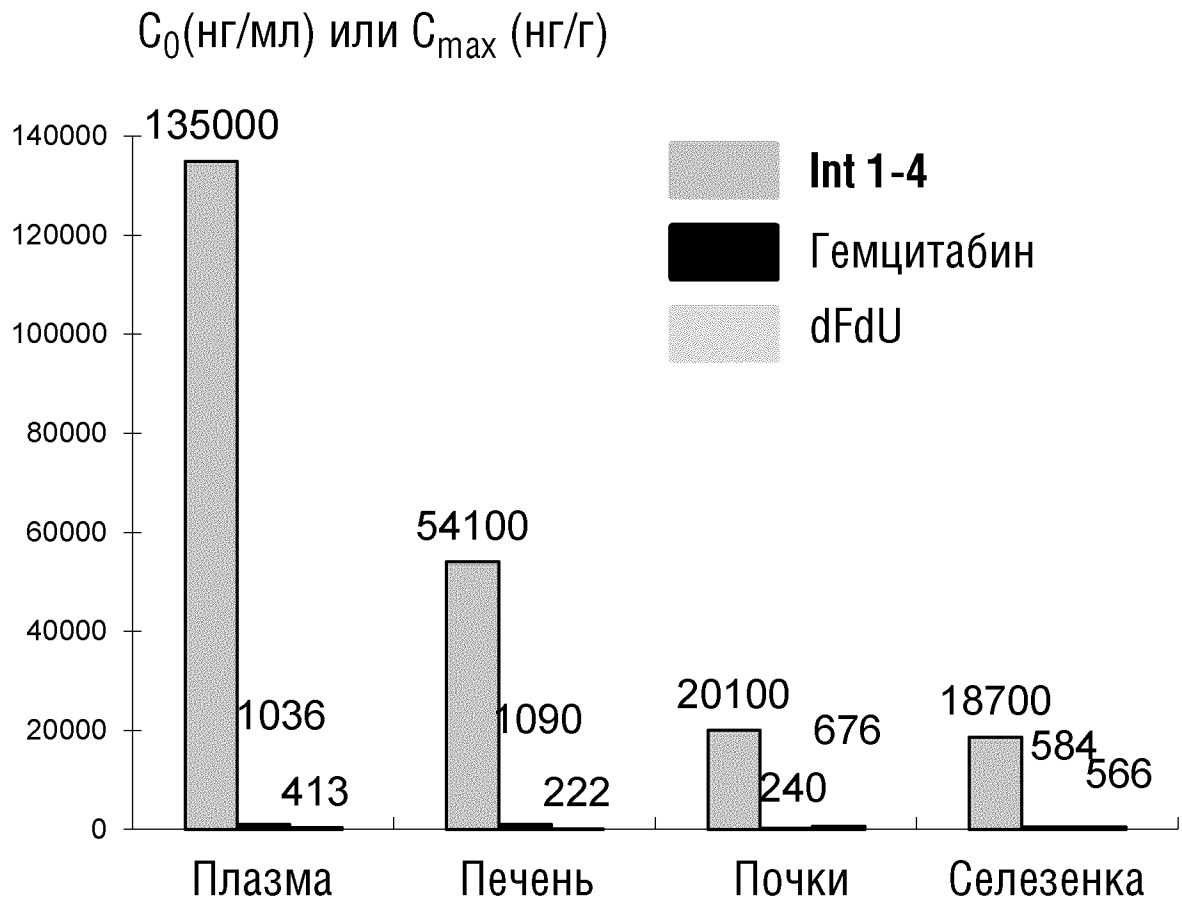


- Соединение 1 (IV, F1, 10,0 мг/кг) - не определено
 Соединение 1 (IV, F2, 10,0 мг/кг) - не определено
 ■ Int 1-4 (IV, F1, 10,0 мг/кг)
 ● Int 1-4 (IV, F2, 10,0 мг/кг)
 ■ Гемцитабин (IV, F1, 10,0 мг/кг)
 ● Гемцитабин (IV, F2, 10,0 мг/кг)
 ■ dFdU (IV, F1, 10,0 мг/кг)
 ● dFdU (IV, F2, 10,0 мг/кг)
 Монофосфат гемцитабина (IV, F1, 10,0 мг/кг) - не определено
 Монофосфат гемцитабина (IV, F2, 10,0 мг/кг) - не определено

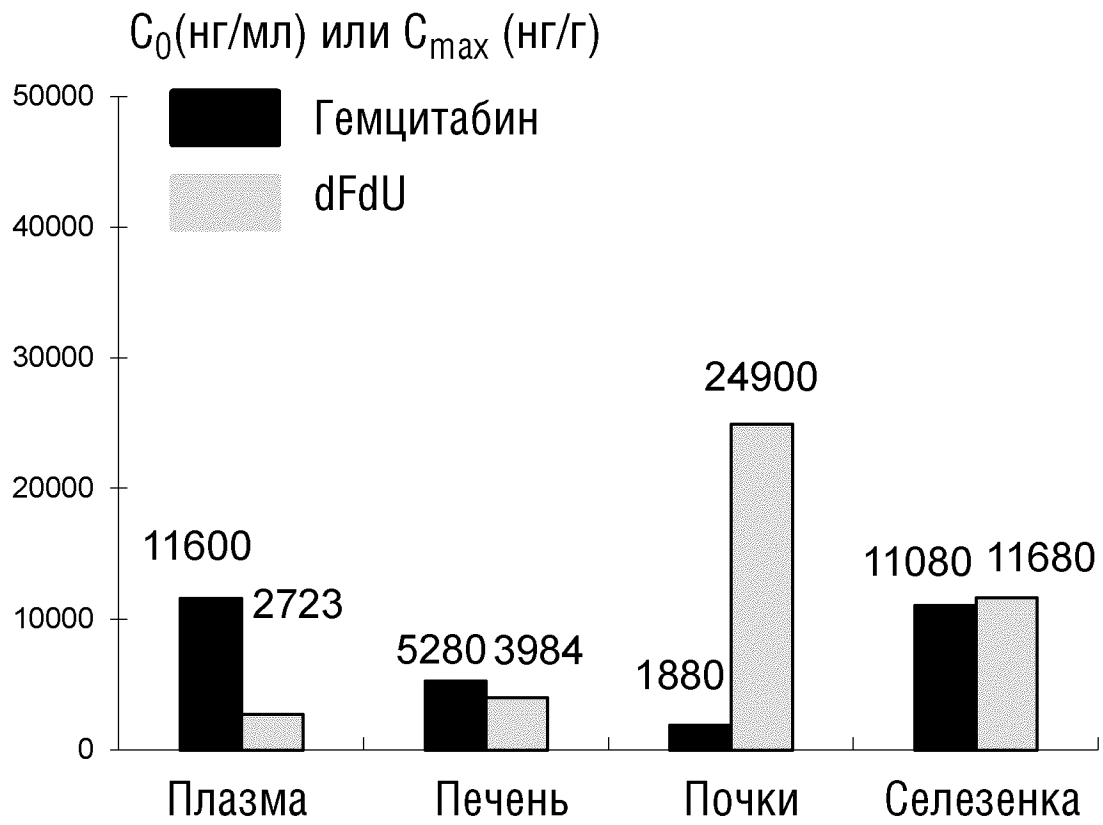
ФИГ.4



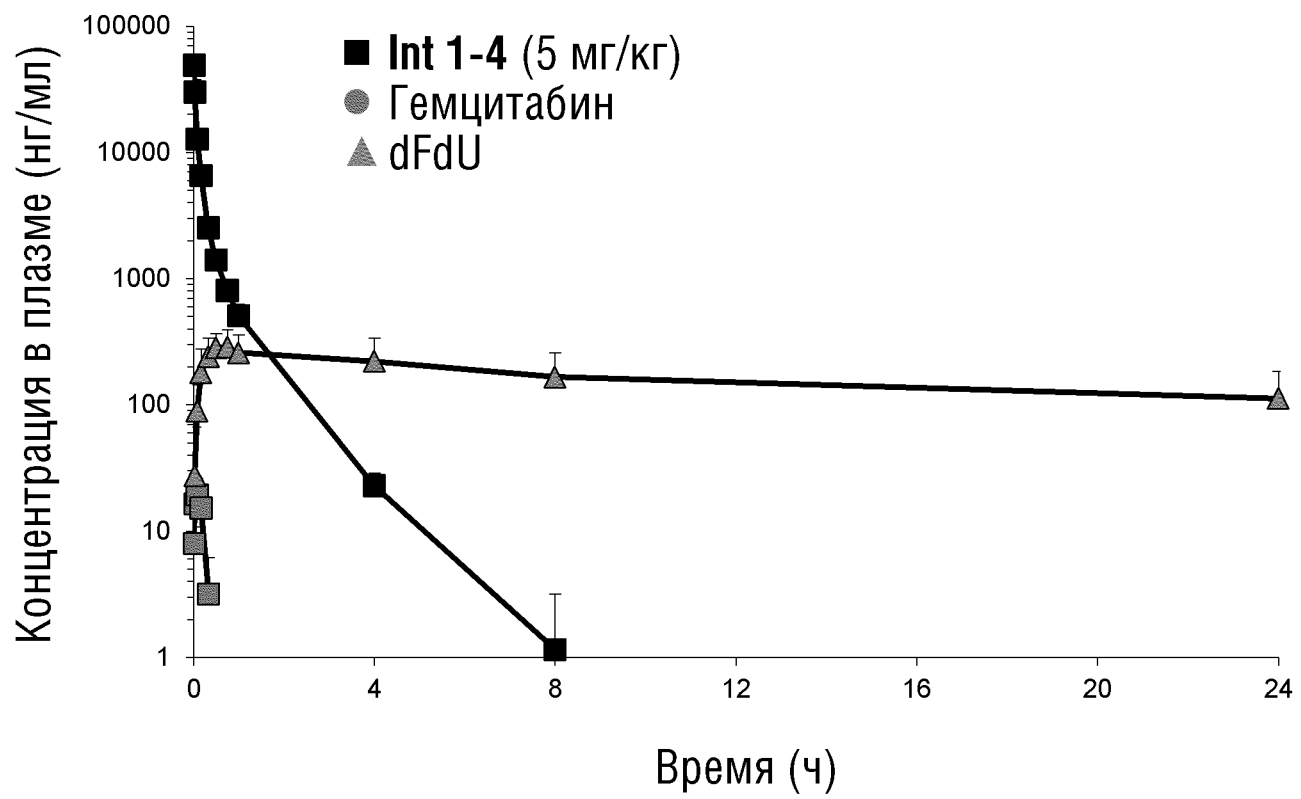
ФИГ.5



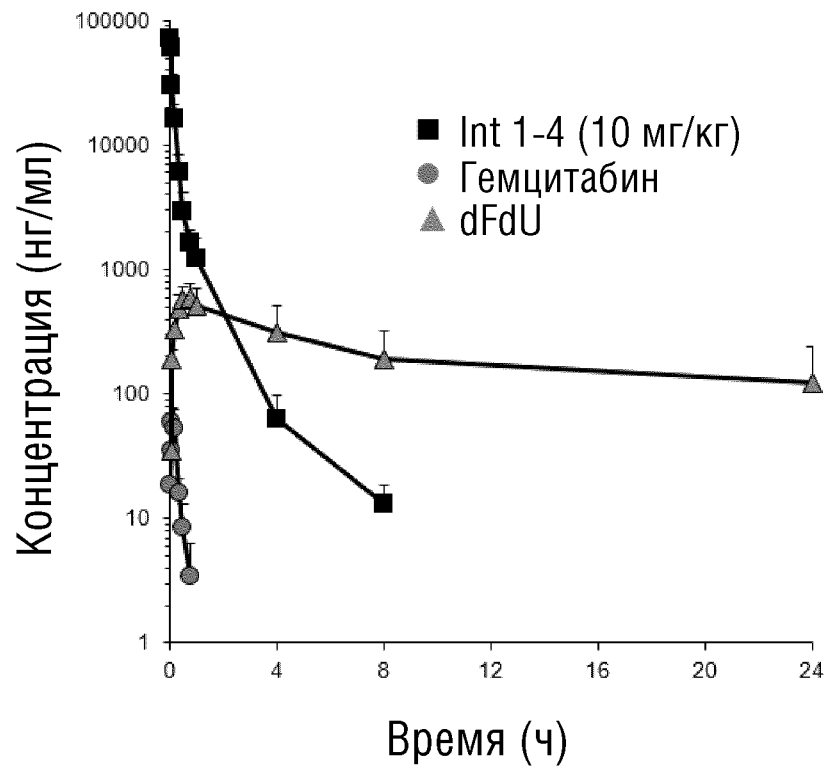
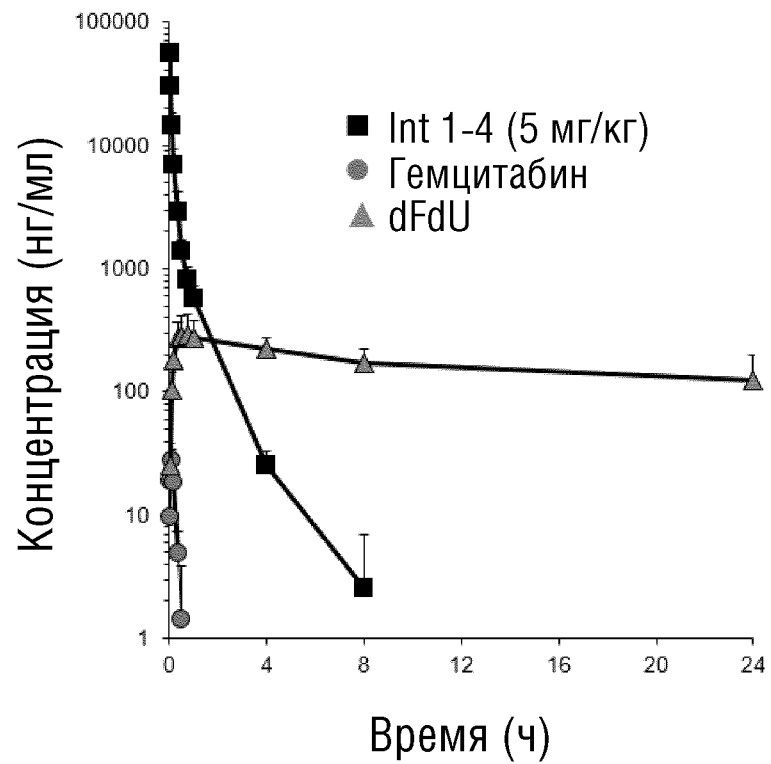
ФИГ.6



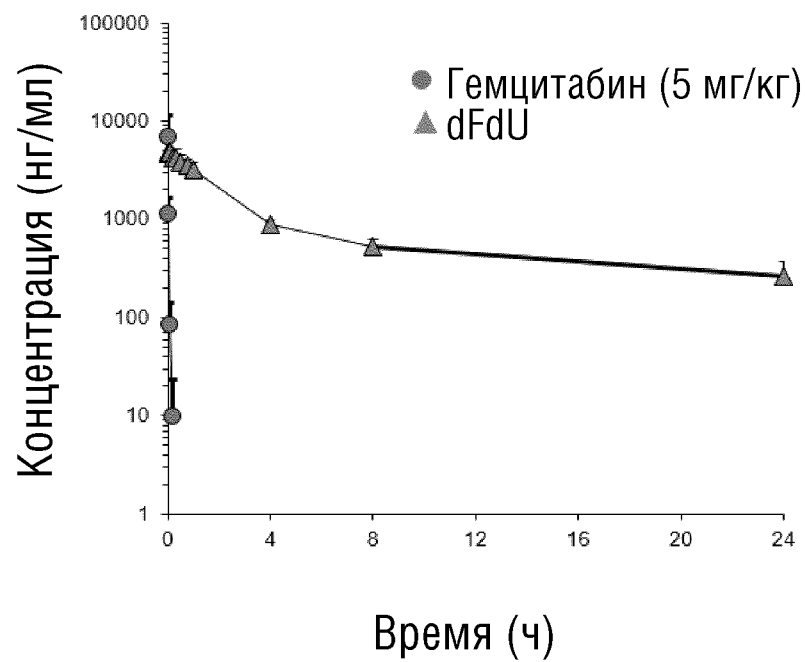
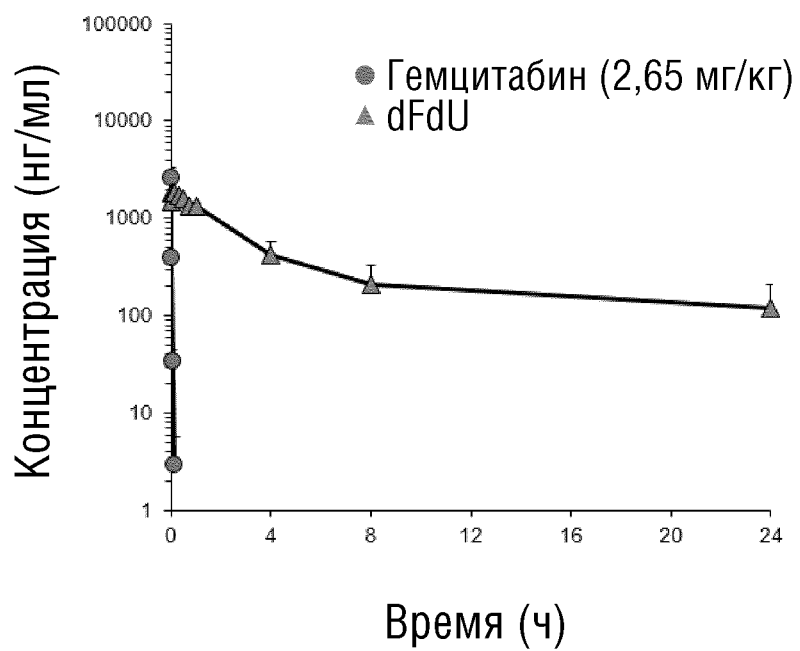
ФИГ.7



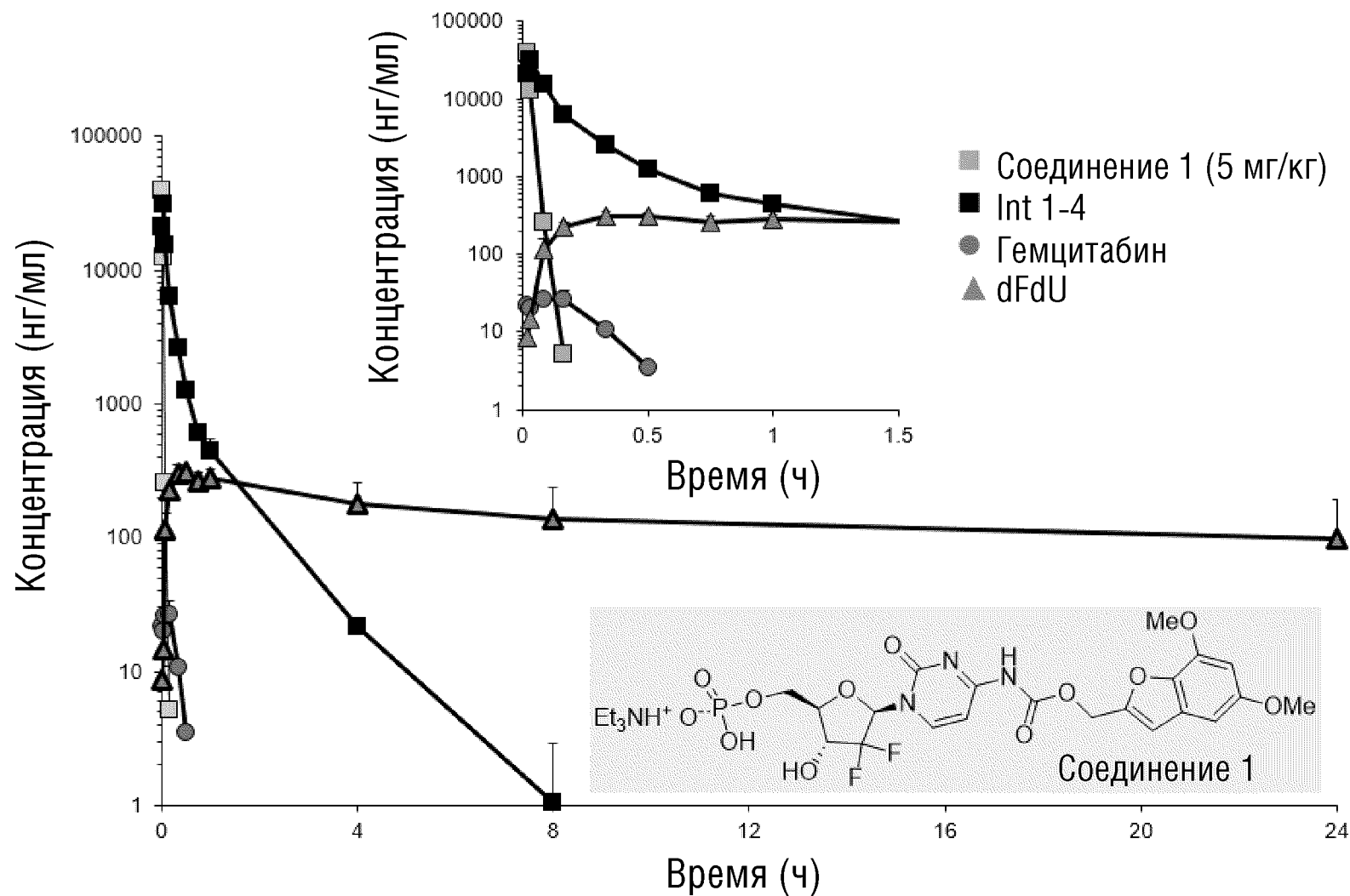
ФИГ.8а



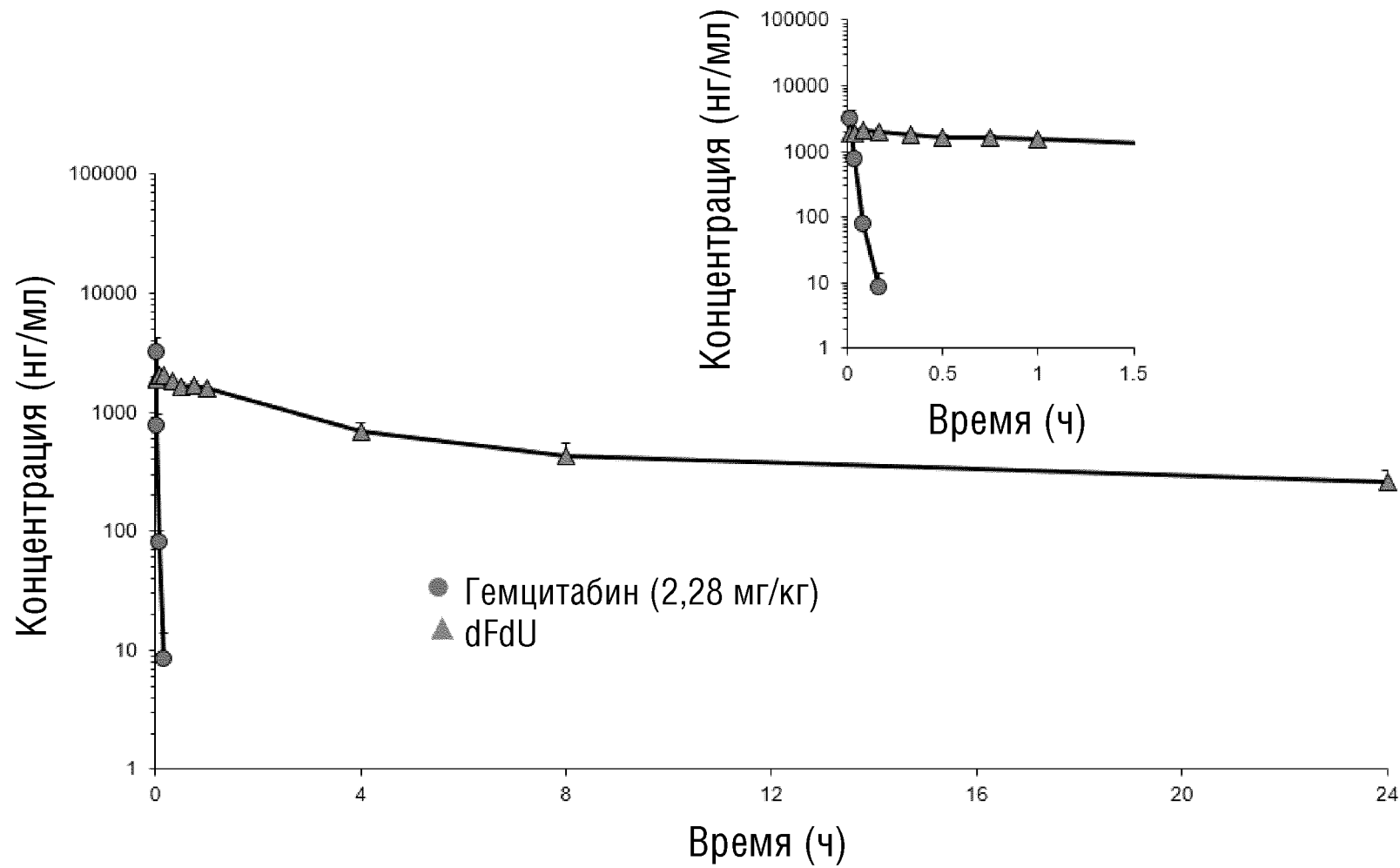
ФИГ.8b



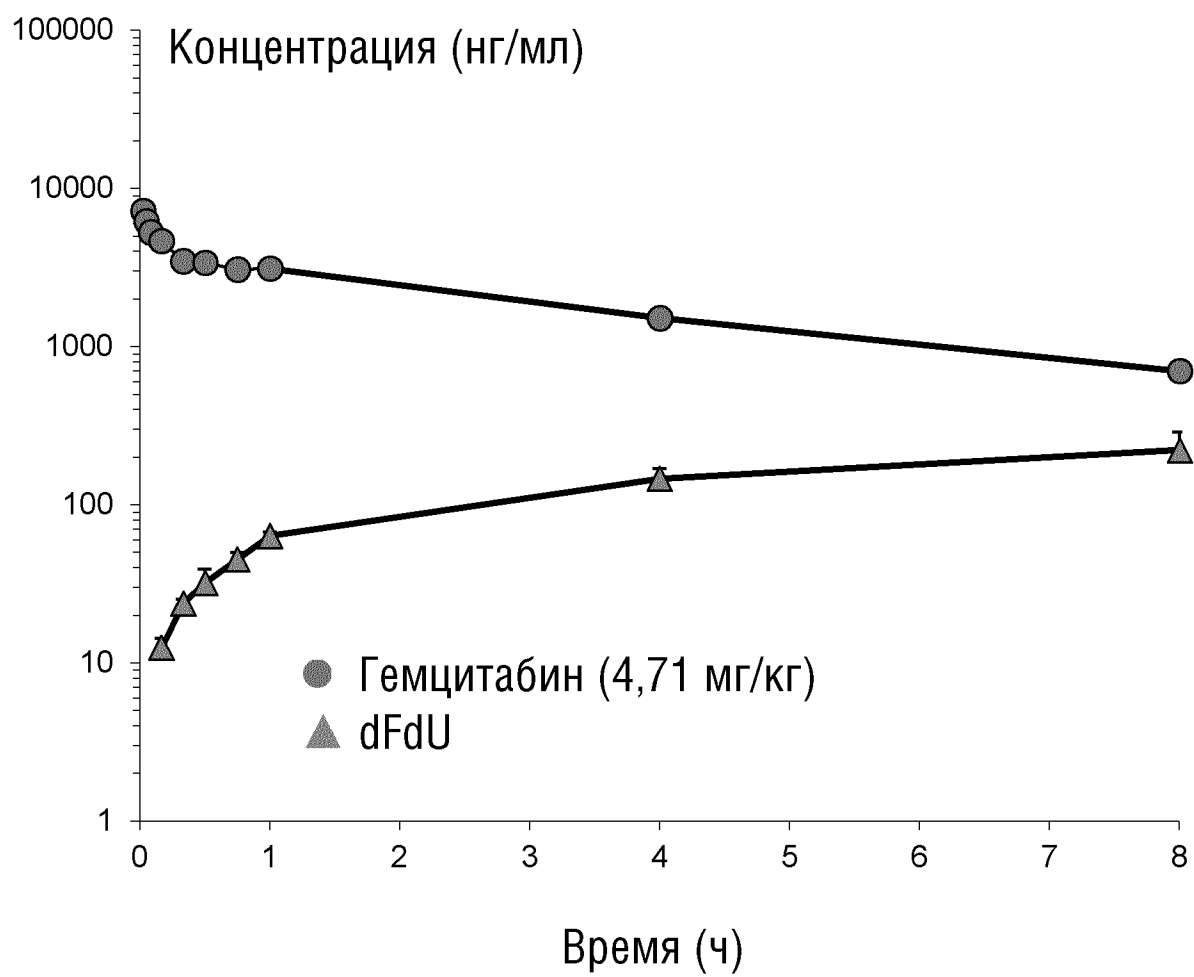
ФИГ.9а



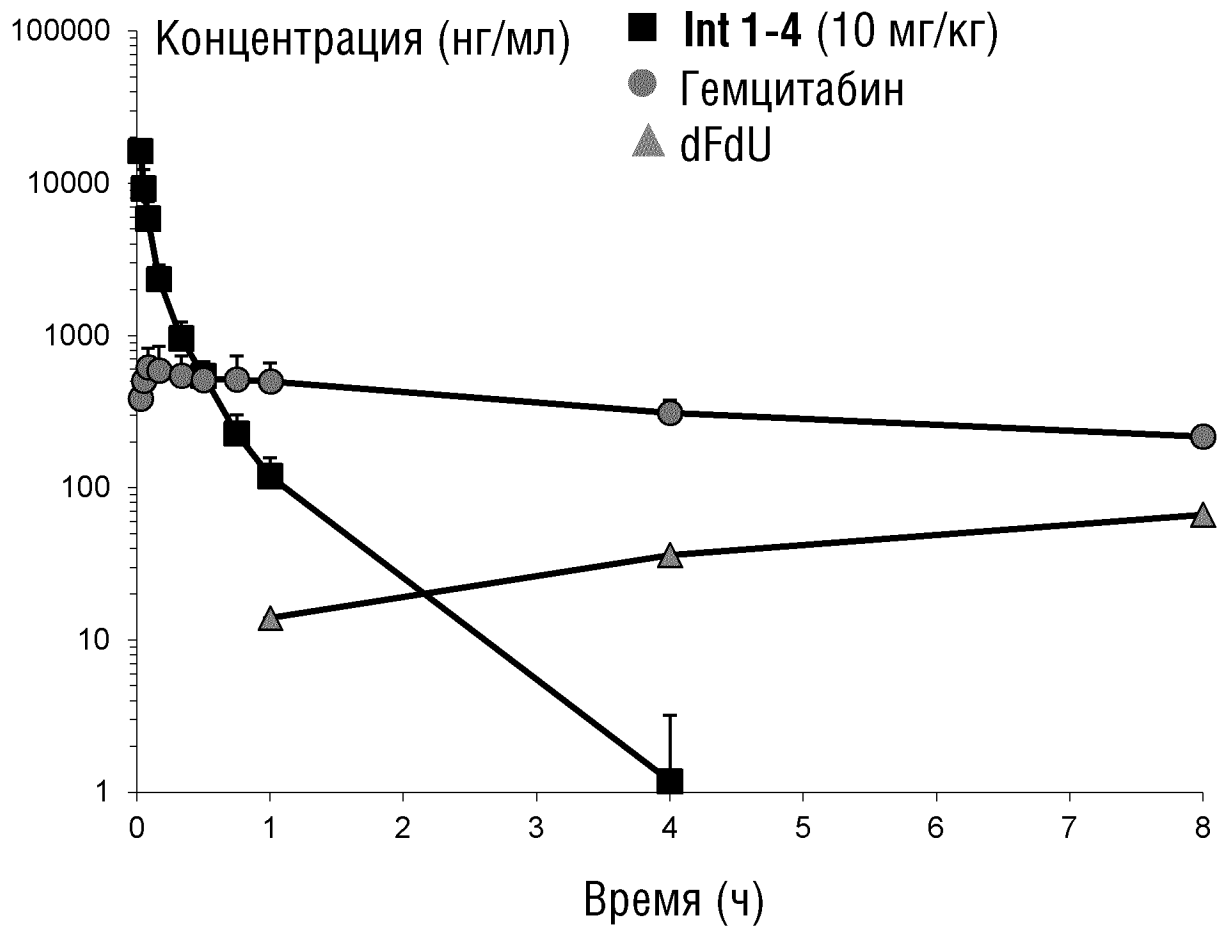
ФИГ.9b



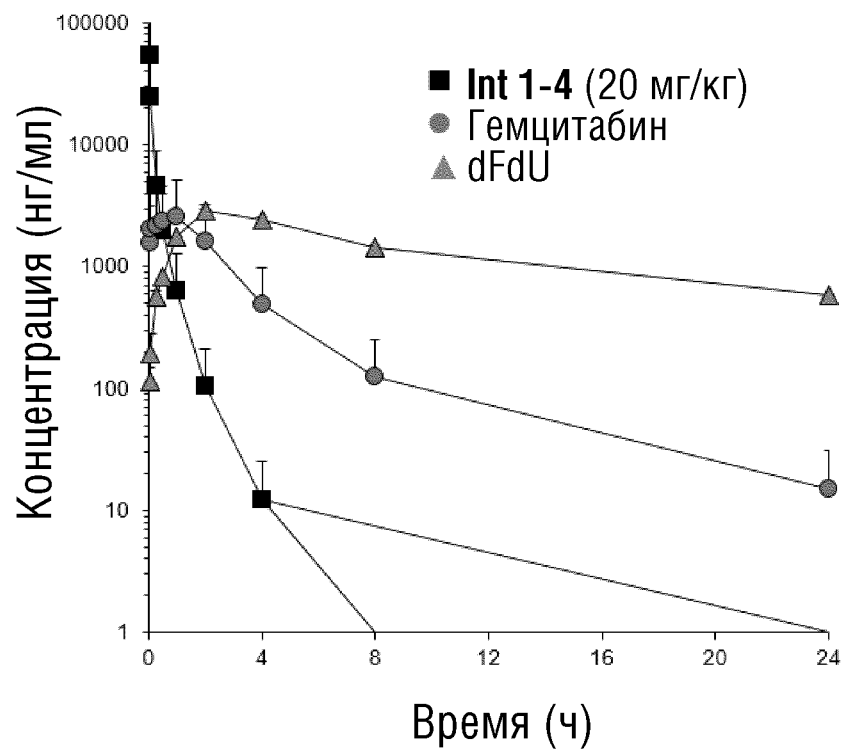
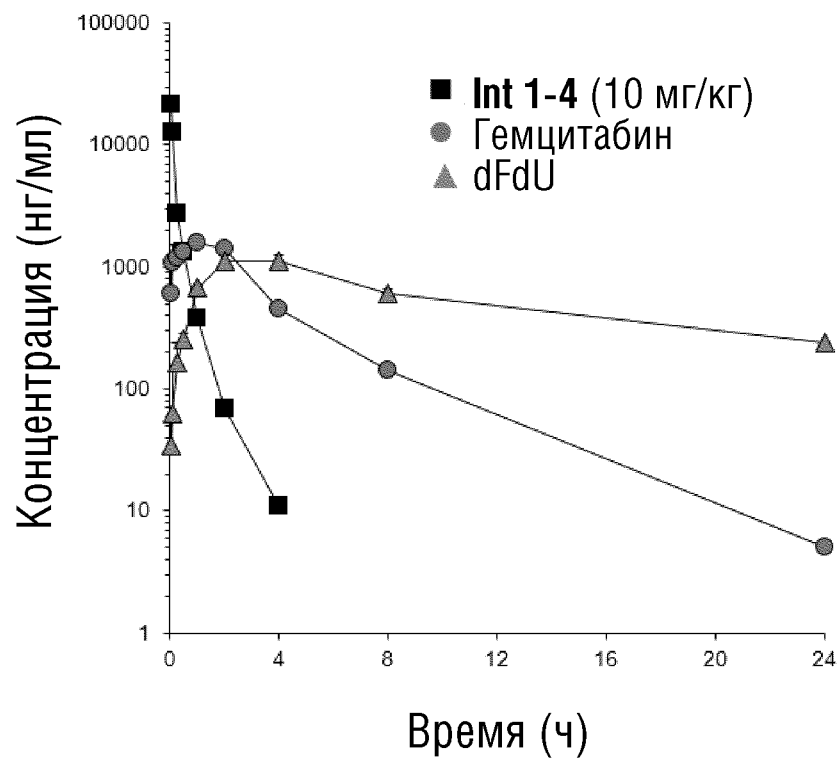
ФИГ.10а



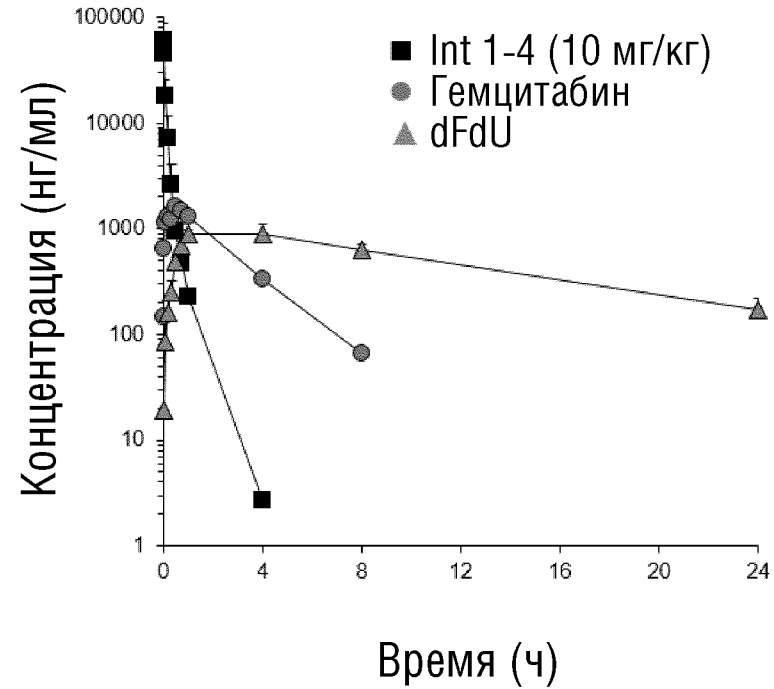
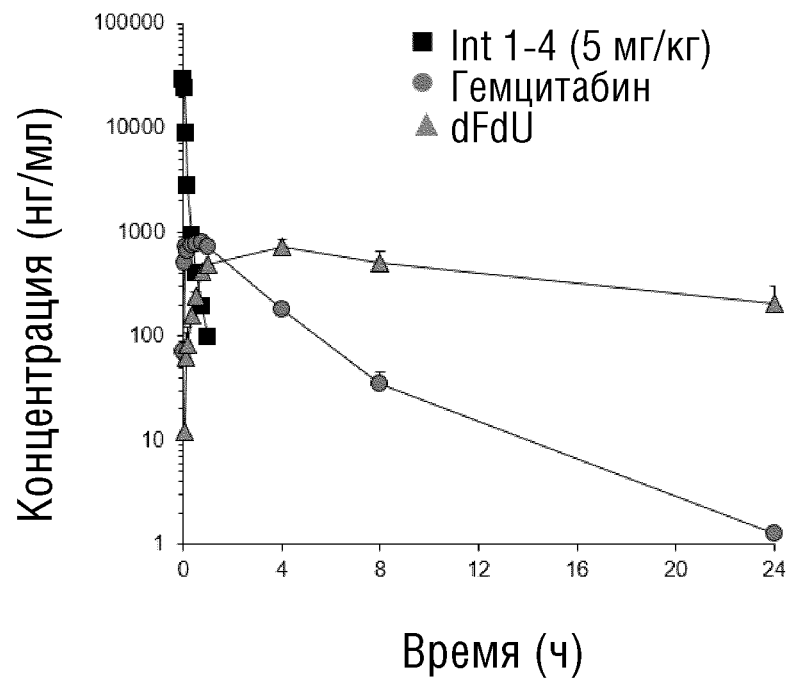
ФИГ.10b



ФИГ.11



ФИГ.12а



ФИГ.12b

