

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092692 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.21

(51) Int. Cl. A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.17

(54) АНАЛОГИ РАПАМИЦИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/685,666

(32) 2018.06.15

(33) US

(86) PCT/US2019/037507

(87) WO 2019/241789 2019.12.19

(71) Заявитель:
НАВИТОР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Сайях Эддин, О'Нил Дэвид Джон, Кан
Сон Ву Энтони (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, композиции на их основе и способы их применения.

202092692

A1

A1

202092692

АНАЛОГИ РАПАМИЦИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, подходящим для модулирования активности mTORC1. В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие предложенные соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения таких композиций при лечении различных расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Комплекс mTOR 1 (mTORC1) обеспечивает положительную регуляцию роста и пролиферации клеток путем стимуляции многих анаболических процессов, включая биосинтез белков, липидов и органелл, и путем ограничения катаболических процессов, таких как аутофагия. Большинство знаний о функции mTORC1 были получены при использовании бактериального макролида рапамицина. Войдя в клетку, рапамицин связывается с FK506-связывающим белком с молекулярной массой 12 кДа (FKBP12) и взаимодействует с FKBP12-рапамицин-связывающим доменом (FRB) mTOR, ингибируя тем самым функции mTORC1 (Guertin, D.A. & Sabatini, D.M. *Cancer Cell* 12(1): 9-22 (2007)). В отличие от действия в отношении mTORC1, FKBP12-рапамицин не может физически взаимодействовать с комплексом mTOR 2 (mTORC2) или точно ингибировать его (Janinto, E. *et al.*, *Nat. Cell Bio.*, 6(11): 1122-8 (2004); Sarbassov, D.D. *et al.*, *Cell*, 14(14): 1296-302 (2004)). На основании этих наблюдений mTORC1 и mTORC2 были соответственно охарактеризованы как чувствительный к рапамицину и нечувствительный к рапамицину комплексы. Однако эта система, вероятно, не совсем точна, поскольку постоянное лечение рапамицином может в некоторых случаях ингибировать активность mTORC2 путем блокирования его сборки (Sarbassov, D.D. *et al.*, *Mol. Cell*, 22(2): 159-68 (2006)). Кроме того, недавние сообщения позволяют предположить, что важные функции mTORC1 не поддаются ингибированию рапамицином (Choo, A.Y. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105(45): 17414-9 (2008); Feldman, M.E. *et al.*, *PLoS Biol.*, 7(2):e38 (2009); Garcia-Martinez, J.M. *et al.*, *Biochem J.*, 421(1): 29-42 (2009); Thoreen, C.C. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 284(12): 8023-32 (2009)). Таким образом, селективное ингибирование mTORC1 позволило бы лечить заболевания, при которых имеет место нарушение регуляции синтеза белков и клеточного метаболизма. Кроме того, подробное понимание того, как можно регулировать пути активации mTORC1,

позволит обнаружить новые стратегии для регуляции имеющих место при заболеваниях аномальных процессов путем модулирования активности mTORC1 с учетом спектра его функций.

[0003] С аномальными ответами клеток, запускаемыми описанными выше событиями, связано большое количество заболеваний. Указанные заболевания включают, но не ограничиваются ими, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и связанные с гормонами заболевания.

[0004] Механистическая мишень комплекса рапамицина 1 (mTORC1) представляет собой главный регулятор роста, который воспринимает различные сигналы окружающей среды, такие как факторы роста, клеточные стрессы и уровни питательных веществ и энергии. При активации mTORC1 фосфорилирует субстраты, что стимулирует анаболические процессы, такие как трансляция мРНК и синтез липидов, и ограничивает катаболические процессы, такие как аутофагия. Нарушение регуляции mTORC1 имеет место при широком круге заболеваний, включая, среди прочих, диабет, эпилепсию, нейродегенерацию, иммунный ответ, подавленный рост скелетных мышц и рак (Howell, J.J. *et al.*, Biochem. Soc. Trans., 41: 906-12 (2013); Kim, S.G. *et al.*, Molecular and cells, 35(6): 463-73 (2013); Laplante, M. & Sabatini, D.M., Cell, 149(2): 274-93 (2012)).

[0005] Рапамицин изначально был открыт как противогрибковый метаболит, продуцированный *Streptomyces hygroscopicus* из образца почвы Острова Пасхи. Впоследствии было обнаружено, что рапамицин обладает иммуносупрессивными и антипролиферативными свойствами в клетках млекопитающих, что усиливает интерес к определению механизма его действия. Было показано, что рапамицин является сильным ингибитором фосфорилирования S6K1. Одновременно с этим была идентифицирована мишень рапамицина (TOR) в клетках дрожжей и животных. Рапамицин образует комплекс с приобретением функции (gain-of-function complex) с FK506-связывающим белком массой 12 кДа (FKBP12), и указанный комплекс связывается и специфично действует в качестве комплекса 1 аллостерического ингибитора TOR млекопитающих (mTOR, также известного как механистический TOR) (mTORC1).

[0006] Биохимический и генетический анализ mTOR показал, что он присутствует в двух функционально различных комплексах. Компоненты ядра mTORC1 состоят из mTOR, белка mLST8 (mammalian lethal with sec-13 protein 8) и ассоциированного с

регуляцией белка TOR (Raptor). Дополнительные компоненты включают DEP-доменсодержащий взаимодействующий с mTOR белок (DEPTOR) и богатый пролином субстрат Akt массой 40 кДа (PRAS40).

[0007] Ядро комплекса mTOR 2 (mTORC2) состоит из mTOR, нечувствительного к рапамицину компаньона mTOR (Rictor), стрессактивируемого протеинкиназаактивируемого белка 1 (mSIN1) и mLST8. Белки protor 1/2 (protein observed with Rictor 1/2) и DEPTOR являются дополнительными регуляторными компонентами. S6-киназа 1 (S6K1) и связывающий эукариотический фактор ингибирования eIF4E белок 1 (4E-BP1) являются двумя хорошо охарактеризованными субстратами mTORC1, а АКТ является хорошо охарактеризованным субстратом mTORC2 (Li, J. *et al.*, Cell Met., 19(3):373-9 (2014)).

[0008] Поскольку FKBP12-рапамицин не связывается с mTORC2, изначально считалось, что рапамицин ингибирует только mTORC1 (Sarbassov, D.D. *et al.*, Curr. Biol., 14(14): 1296-302 (2004)). Однако в 2006 году было показано, что рапамицин подавляет сборку и функционирование mTORC2 и ингибирует pAkt (Sarbassov, D.D. *et al.*, Molecular Cell, 22(2): 159-68 (2006)). Влияние рапамицина на фосфорилирование S473 Akt (субстрата mTORC2) и T389 S6K1 (субстрата mTORC1) сравнивали на множестве клеточных линий. Для клеток PC3, HEK-293T, HeLa и H460 обработка рапамицином в течение 1 или 24 часов ингибировала фосфорилирование S6K1, что согласовывалось с ингибированием mTORC1. Селективное ингибирование S6K1 рапамицином должно приводить к усилению фосфорилирования Akt, и действительно, это было описано для клеток HeLa. Однако для клеток PC3 указанное лекарственное средство сильно снижало фосфорилирование Akt, а это давало возможность предположить, что рапамицин не является селективным для данной клеточной линии. Частичное ингибирование pАКТ наблюдается для клеток HEK-293T. Примерно в одной трети исследованных клеточных линий рапамицин вызывал сильное или частичное ингибирование фосфорилирования Akt, при этом в остальных случаях указанное лекарственное средство либо не действовало, либо усиливало фосфорилирование Akt. Ингибирование pАКТ через 24 часа также наблюдалось для линий первичных и нетрансформированных клеток, включая эндотелиальные и мышечные клетки. Было также показано, что рапамицин ингибирует pAkt *in vivo*, поскольку у мышей, получавших данное лекарственное средство ежедневно в течение 1 недели, снижалось фосфорилирование Akt в тимусе, жировой ткани, сердце и легком. Эти данные показали, что ингибирование фосфорилирования Akt рапамицином происходит во всех этих случаях и возникает в

линиях нормальных клеток, линиях раковых клеток, а также *in vivo*.

[0009] Авторами Sarbassov и др. был сделан вывод, что рапамицин и его аналоги (CCI 779, RAD001, также известный как Эверолимус, AP23573) могут ингибировать функционирование mTORC2 в различных клеточных линиях и тканях. Опосредованное рапамицином ингибирование Akt может помочь объяснить побочные эффекты данного лекарственного средства. Например, рапамицин сильно ингибирует фосфорилирование Akt в жировой ткани - типе ткани, в котором стимулируемая инсулином активность Akt играет важную роль в подавлении липолиза. Ингибирование Akt рапамицином в адипоцитах может обеспечивать сохранение высокого уровня липолиза даже в присутствии инсулина, в результате чего свободные жирные кислоты накапливаются в плазме. Это может быть использовано печенью для получения триглицеридов, обеспечивая молекулярный механизм гиперлипидемии, которая часто наблюдается у пациентов, получавших лечение рапамицином.

[0010] Pereira с соавторами (Mol Cell Endocrinol., 355(1): 96-105 (2012)) исследовали влияние рапамицина на захват глюкозы и связанные с действием инсулина сигнальные белки в адипоцитах, полученных при биопсии жировой ткани у доноров-людей. В терапевтической концентрации (0,01 мкМ) рапамицин уменьшал фосфорилирование Ser473 AKT (PKB) и уменьшал захват глюкозы в адипоцитах человека через нарушение передачи сигнала инсулина.

[0011] Lamming с соавторами (Science., 335(6076): 1638–1643 (2012)) показали, что рапамицин разрушал mTORC2 *in vivo*, и что mTORC2 требовался для подавления опосредованной инсулином супрессии глюконеогенеза в печени.

[0012] Аналогичные результаты были получены для людей. Di Paolo и др. опубликовали аналогичные выводы для людей (JASN, 17(8): 2236-2244 (2006)). Основная цель указанного исследования состояла в том, чтобы определить влияние длительного воздействия рапамицина на активацию АКТ с учетом его крайне важной роли в регуляции роста и выживания клеток, а также в ответе клеток на действие питательных веществ и факторов роста. Авторы исследования установили, что ингибирование mTOR было связано с заметным подавлением основного и индуцированного инсулином фосфорилирования АКТ. АКТ отвечает, прежде всего, за множество метаболических действий инсулина, и поэтому авторы исследования пришли к выводу, что подавление активации АКТ значительно коррелировало с повышением устойчивости к инсулину у пациентов с трансплантацией почки.

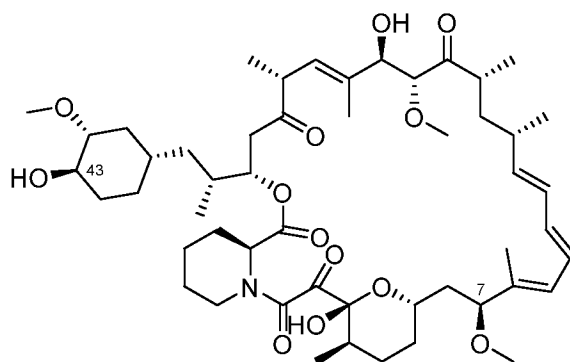
[0013] В обзоре Kennedy и др. недавно была описана роль mTORC1 и mTORC2 в

метаболизме и старении (Cell Metab., 23(6): 990–1003 (2016)).

[0014] Неожиданно было обнаружено, что предложенные соединения ингибируют mTORC1, но не влияют на mTORC2 (что было определено по их влиянию на pAKT) в течение длительных периодов времени (например, 8 часов, 24 часа, 30 часов и 48 часов). Указанную новую активность связывают с присутствием достаточно большой группы в положении С-7 рапамицина и его аналогов. Небольшие заместители в данном положении, такие как OMe, как в случае рапамицина, OEt, OBn не обеспечивают селективность по отношению к mTORC2 в течение 24 часов. Группы средней длины, такие как OCH₂CH₂OH или OCH₂CH₂CH₂OH, демонстрируют частичную селективность по отношению к mTORC2 в течение 24 часов, но все еще демонстрируют некоторый уровень ингибирования. Для сравнения, группы большего размера, такие как группы согласно настоящему изобретению (например, **I-19**), обеспечивают выраженную селективность по отношению к mTORC2 по результатам влияния на pAKT.

[0015] Местоположение заместителя также является важным для достижения наблюдаемой селективности. Введение заместителей в более отдаленном от начала положении, например в положении 43, не обеспечивает уникальный профиль селективности, заявленный в настоящей заявке.

[0016] Для целей ясности структура рапамицина представлена ниже, и на ней указаны положения С-7 и С-43.



Рапамицин

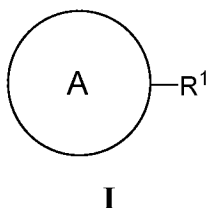
[0017] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены новые аналоги рапамицина, которые являются сильными ингибиторами mTORC1, как установлено по влиянию на pS6K. В отличие от рапамицина и эверолимуса указанные соединения не ингибируют pAKT через продолжительное время (например, через 24 часа и 48 часов). Указанные соединения также демонстрируют повышенную

растворимость и улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с рапамицином.

[0018] Активность соединений, применяемых в настоящем изобретении в качестве ингибитора mTORC1, может быть оценена *in vitro*, *in vivo* или на линии клеток. Исследования *in vitro* включают исследования, которые позволяют определить ингибирование mTORC1. Подробные условия для оценки соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора mTORC1, хорошо известны среднему специалисту в данной области техники. Такие способы подробно описаны в источниках Liu *et al.*, Cancer Research, 73(8): 2574-86 (2013) и Liu *et al.*, J. Biological Chemistry 287(13): 9742-52 (2012).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] В настоящем изобретении было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве ингибиторов mTORC1. Такие соединения имеют общую формулу **I**:



или представляют собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, где кольцо A и R¹ являются такими, как определено и описано в настоящем документе.

[0020] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются подходящими для применения для лечения множества заболеваний, расстройств или состояний, связанных с mTORC1. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0021] На **ФИГ. 1** представлено сравнение двух вестерн-блотов, полученных после обработки клеток PC3 рапамицином или соединением согласно настоящему изобретению (**I-40**) в течение 24 и 48 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 как в случае рапамицина, так и в случае **I-40**, для обеих временных точек. В противоположность этому, путь mTORC2, ингибируемый

рапамицином, как в течение 24, так и в течение 48 часов, не ингибируется **I-40**, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0022] На **ФИГ. 2** представлено сравнение трех вестерн-блотов, полученных после обработки клеток РС3 рапамицином или соединением согласно настоящему изобретению (**I-40**) в течение 30, 15 или 5 минут. Окрашивание демонстрирует зависимость от времени ингибирования пути mTORC1 и для рапамицина, и для **I-40**.

[0023] На **ФИГ. 3** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином, темсиролимузом, эверолимузом, ридафоролимузом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-118**) в течение 24 ч. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех соединений и умеренное зависимость от концентрации ингибирования mTORC1 соединением **I-118**. Важно отметить, что рапамицин, темсиролимуз, эверолимуз и ридафоролимуз демонстрируют дозозависимое ингибирование пути mTORC2, а **I-118** не ингибирует путь mTORC2, о чем говорило отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0024] На **ФИГ. 4** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-106**, **I-113** и **I-118**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений и отсутствие ингибирования фосфорилирования 4E-BP1. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0025] На **ФИГ. 5** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-117**, **I-102**, **I-103** и **I-39**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследуемых соединений и отсутствие ингибирования фосфорилирования 4E-BP1. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0026] На **ФИГ. 6** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-117**, **I-99**, **I-100** и **I-101**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина, **I-117**, **I-100** и **I-101**, и значительное зависимость от концентрации ингибирования пути mTORC1 для **I-99**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие

ингибирование фосфорилирования Akt.

[0027] На **ФИГ. 7** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединением согласно настоящему изобретению (**I-117**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 обоими исследуемыми соединениями. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0028] На **ФИГ. 8** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-39**, **I-101** и **I-99**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование mTORC1 для рапамицина и **I-39** и значительное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-101** и **I-99**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0029] На **ФИГ. 9** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-98** и **I-97**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и **I-98** и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-101** и **I-99**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0030] На **ФИГ. 10** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-96** и **I-100**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0031] На **ФИГ. 11** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином, эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-7**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и эверолимуса и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0032] На **ФИГ. 12** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 рапамицином, эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-7**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и эверолимуса и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0033] На **ФИГ. 13** представлены два вестерн-блота, полученные после обработки клеток Jurkat эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-40** и **I-117**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0034] На **ФИГ. 14** представлены вестерн-блоты, полученные после обработки отрицательных по туберозному склерозу (TSC2) (TSC -/-) клеток MEF эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-40**, **I-7** и **I-117**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса, **I-40** и **I-117** и значительное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0035] На **ФИГ. 15** представлены два вестерн-блота, полученные после обработки положительных по туберозному склерозу 2 типа (TSC2) (TSC +/+) клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-40**, **I-7** и **I-117**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и **I-40**, умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-117** и значительное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0036] На **ФИГ. 16** представлены два вестерн-блота, полученные после обработки TSC -/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-40**, **I-7** и **I-117**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса, **I-40** и **I-117** и значительное зависимое

от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0037] На **ФИГ. 17** представлены два вестерн-блота, полученные после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-40** и **I-7**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса, умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-40** и низкое зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-7**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0038] На **ФИГ. 18** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом, рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-2** и **I-92**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса, рапамицина и **I-2** и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-92**.

[0039] На **ФИГ. 19** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом, рапамицином или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-2** и **I-92**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и рапамицина и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-2** и **I-92**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0040] На **ФИГ. 20** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-20**, **I-40** и **I-36**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-20**, **I-40** и **I-36**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0041] На **ФИГ. 21** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-35**, **I-7** и **I-26**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и низкое зависимое от концентрации ингибирование пути

mTORC1 для **I-35**, **I-7** и **I-26**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0042] На **ФИГ. 22** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-9**, **I-97** и **I-98**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса, умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-9**, **I-97** и **I-98**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0043] На **ФИГ. 23** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-91**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и **I-91**. Интересно, что **I-91** демонстрирует некоторое ингибирование mTORC2, о чем говорит ингибирование фосфорилирования Akt.

[0044] На **ФИГ. 24** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-91**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и **I-91**. Интересно, что **I-91** демонстрирует некоторое ингибирование mTORC2, о чем говорит ингибирование фосфорилирования Akt.

[0045] На **ФИГ. 25** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-105**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и **I-105**. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0046] На **ФИГ. 26** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-105**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для рапамицина и **I-105**. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0047] На **ФИГ. 27** представлены вестерн-блоты, полученные после обработки клеток PC3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-2** и

I-92) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого исследованного соединения и отсутствие ингибирования фосфорилирования 4E-BP1. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0048] На **ФИГ. 28** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-105**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений и отсутствие ингибирования фосфорилирования 4E-BP1. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0049] На **ФИГ. 29** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-90** и **I-110**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и **I-90** и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-110**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0050] На **ФИГ. 30** представлен вестерн-блот, полученный после обработки TSC +/- клеток MEF эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-115**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-115**. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0051] На **ФИГ. 31** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток MEF дикого типа эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-105**, **I-117**, **I-40** и **I-90**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и умеренное ингибирование пути mTORC1 для **I-105**, **I-117**, **I-40** и **I-90**. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0052] На **ФИГ. 32** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток MEF дикого типа эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению

(**I-105**, **I-117**, **I-40** и **I-90**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0053] На **ФИГ. 33** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток MEF дикого типа эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-85** и **I-83**) в течение 90 минут. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0054] На **ФИГ. 34** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток MEF дикого типа эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-85** и **I-83**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0055] На **ФИГ. 35** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток PC3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-85** и **I-83**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 каждым из исследованных соединений.

[0056] На **ФИГ. 36** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток PC3 и клеток MEF дикого типа эверолимусом или соединением согласно настоящему изобретению (**I-115**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для каждого из исследованных соединений в клетках PC3, сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса в клетках MEF дикого типа и умеренное зависимое от концентрации ингибирование пути mTORC1 для **I-115** в клетках WT MEF. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0057] На **ФИГ. 37** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток PC3 эверолимусом, соединением согласно настоящему изобретению (**I-117**), короткими ПЭГ, эверолимусом в комбинации с коротким ПЭГ или **I-117** в комбинации с коротким ПЭГ в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для эверолимуса и **I-117**, отдельно и в комбинации с коротким ПЭГ. Короткие

ПЭГ сами не демонстрировали ингибирования mTORC1 или mTORC2. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, ни отдельно, ни в комбинации с коротким ПЭГ, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0058] На **ФИГ. 38** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-71**, **I-73** и **I-75**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0059] На **ФИГ. 39** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-85** и **I-83**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0060] На **ФИГ. 40** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-65**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для обоих исследованных соединений. Важно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению не ингибирует mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0061] На **ФИГ. 41** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-5**, **I-106** и **I-102**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0062] На **ФИГ. 42** представлен вестерн-блот, полученный после обработки клеток РС3 эверолимусом или соединениями согласно настоящему изобретению (**I-75**, **I-71** и **I-62**) в течение 24 часов. Окрашивание демонстрирует сильное ингибирование пути mTORC1 для всех исследованных соединений. Важно отметить, что соединения согласно настоящему изобретению не ингибируют mTORC2, о чем говорит отсутствие ингибирования фосфорилирования Akt.

[0063] На **ФИГ. 43** представлена зависимость от времени результатов теста на толерантность к глюкозе и чувствительности к инсулину для худых мышей C57Bl/6.

[0064] На **ФИГ. 44** представлены результаты внутрибрюшинного теста на толерантность к глюкозе для худых мышей C57Bl/6, получавших в течение длительного времени рапамицин, **I-40** или носитель. *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$; однофакторный дисперсионный анализ; все столбцы означают среднее и СО.

[0065] На **ФИГ. 45** представлена площадь под кривой (AUC) для клиренса глюкозы у худых мышей C57Bl/6, получавших в течение длительного времени рапамицин, **I-40** или носитель. *** $P < 0,001$; Т-критерий; и все столбцы означают среднее и СО.

[0066] На **ФИГ. 46** представлены результаты окрашивания сириусом красным ткани почки в модели АКI/СКD на мышах.

[0067] На **ФИГ. 47** представлен процент площади фиброза ткани почки в модели АКI/СКD на мышах после лечения эверолимусом, **I-40**, **I-117** или носителем. * $P = 0,02$ по сравнению с носителем, Т-критерий.

[0068] На **ФИГ. 48** представлена экспрессия мРНК коллагена I в модели АКI/СКD на мышах после лечения носителем или **I-40**. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ по сравнению с имитацией; †† $P < 0,01$ по сравнению с носителем.

[0069] На **ФИГ. 49** представлена экспрессия мРНК коллагена III в модели АКI/СКD на мышах после лечения носителем или **I-40**. ** $P < 0,01$ по сравнению с имитацией; † $P < 0,05$ по сравнению с носителем.

[0070] На **ФИГ. 50** представлена экспрессия мРНК фибронектина в модели АКI/СКD на мышах после лечения носителем или **I-40**. ** $P < 0,01$ по сравнению с имитацией; † $P < 0,05$ по сравнению с носителем.

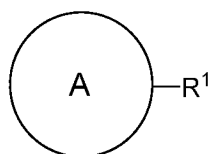
[0071] На **ФИГ. 51** представлена площадь ткани почки, инфильтрованной макрофагами в модели АКI/СКD на мышах, после лечения носителем или **I-40**. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ по сравнению с имитацией; †† $P < 0,05$ по сравнению с носителем.

[0072] На **ФИГ. 52** представлен процент ингибирования выработки IFN- γ в исследовании аллогенной реакции смешанных лимфоцитов (MLR) после лечения рапамицином, эверолимусом, **I-40** или **I-117**.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения:

[0073] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

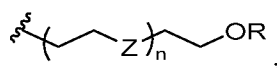
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой моновалентное производное рапамицина или его аналога (то есть рапалога);

где R¹ присоединен к нему по положению C-7 гидроксила рапамицина или его аналога;

R¹ представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C₃₋₃₀ углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R¹ необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -P(O)(R)₂, или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R¹ выбран из формулы P-0:



P-0

где:

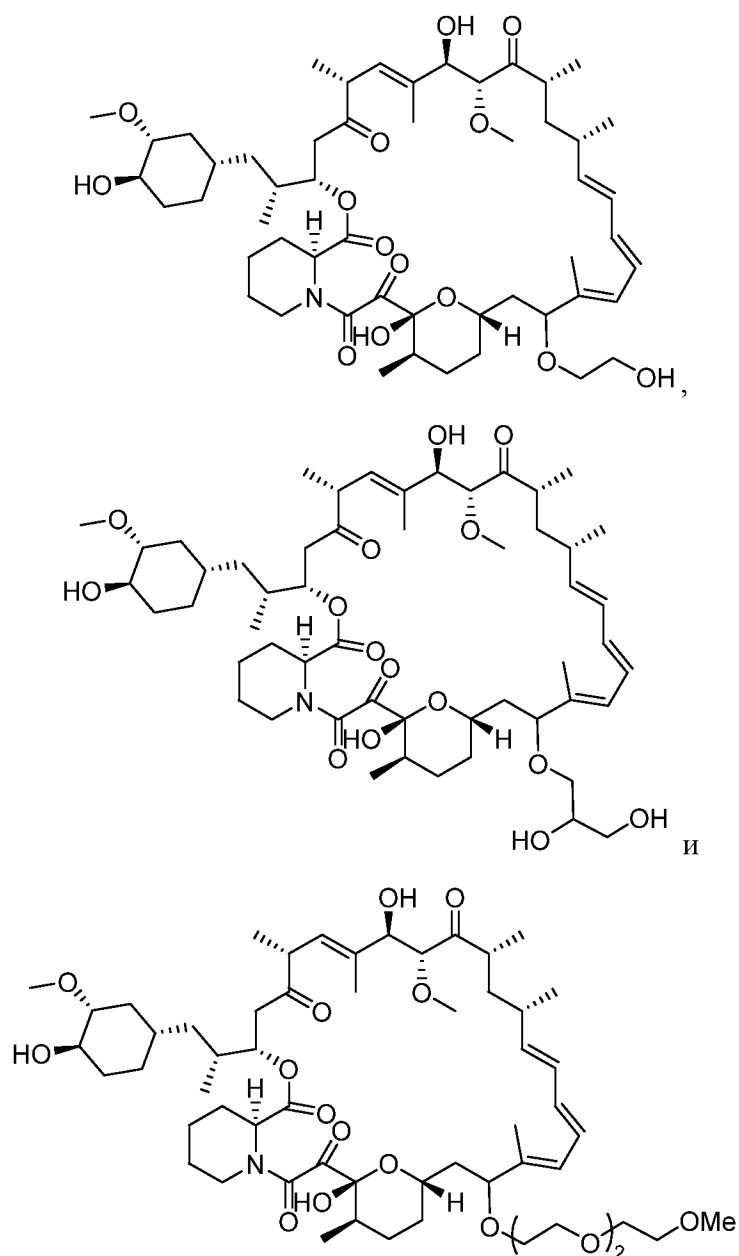
~~~~~ означает место присоединение к кольцу A;

каждый Z независимо представляет собой -O-, -S-, -NR- или -SO<sub>2</sub>-;

n составляет от примерно 2 до примерно 300; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алифатическую группу.

**[0074]** В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I, отличное от соединений, выбранных из:



## 2. Соединения и определения:

[0075] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе и дополнительно проиллюстрированные классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. Если не указано иное, в настоящем документе должны применяться следующие определения. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>th</sup> Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и *March's Advanced Organic*

*Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

**[0076]** Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в настоящем документе означает прямоцепочечную (т.е., неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также именуемый в настоящем описании как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), в которой или в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, в котором имеется одно место присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

**[0077]** Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR<sup>+</sup> (как в N-замещенном пирролидиниле)).

**[0078]** Термин «ненасыщенный» в настоящем документе означает, что фрагмент содержит одну или более единиц ненасыщенности.

**[0079]** В настоящем документе термин «бивалентная C<sub>1-8</sub> (или C<sub>1-6</sub>) насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь» относится к бивалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем документе.

**[0080]** Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е.  $-(CH_2)_n-$ , где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

**[0081]** Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода заменены на заместитель. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

**[0082]** Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

**[0083]** Термин «арил», применяемый отдельно или в составе большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых элементов, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в указанной системе содержит от 3 до 7 кольцевых элементов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил» в том значении, в каком он используется в настоящем документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

**[0084]** Термины «гетероарил» и «гетероар-», применяемые отдельно или в составе большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9



кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14  $\pi$ -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим помимо атомов углерода от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-» в контексте настоящего описания также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, при этом радикал или место присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», все из которых включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

**[0085]** В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы, или азота, указанный азот может представлять собой N (как в 3,4–

дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или <sup>+</sup>NR (как в *N*-замещенном пирролидиниле).

**[0086]** Гетероциклическое кольцо может быть соединено с его боковой группой по любому гетероатому или атому углерода, который обеспечивает получение стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

**[0087]** В настоящем документе термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, содержащие несколько центров ненасыщенности, но указанный термин не предназначен для включения арильных или гетероарильных фрагментов, определенных в настоящем описании.

**[0088]** Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной группы, и когда более чем одно положение в любой конкретной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы,

указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые обеспечивают получение стабильных или химически осуществимых соединений. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий для обеспечения их получения, обнаружения и в некоторых вариантах реализации их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящем документе.

**[0089]** Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ;  $-SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  неразветвленный или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$  или  $-(C_{1-4}$  неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ , где каждый  $R^\circ$  может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ ,  $-CH_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых варианта  $R^\circ$  совместно с находящимся между ними атомом (атомами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены, как определено ниже.

**[0090]** Подходящие моновалентные заместители при  $R^\circ$  (или кольцо, образованном двумя независимыми вариантами  $R^\circ$  совместно с находящимися между ними атомами) независимо представляют собой галоген,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(\text{галоген}R^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ,  $-O(\text{галоген}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\bullet_3$ ,  $-OSiR^\bullet_3$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(C_{1-4} \text{ неразветвленный или разветвленный алкилен})C(O)OR^\bullet$  или  $-SSR^\bullet$ , где каждый  $R^\bullet$  является незамещенным или, если перед ним находится «галоген»,  $R^\bullet$  замещен только одним или более галогенами и независимо выбран из  $C_{1-4}$  алифатической группы,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода  $R^\circ$  включают  $=O$  и  $=S$ .

**[0091]** Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают следующие:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^*_2$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHC(O)OR^*$ ,  $=NNHS(O)_2R^*$ ,  $=NR^*$ ,  $=NOR^*$ ,  $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$  или  $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ , где  $R^*$  в каждом независимом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы включают:  $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ , где  $R^*$  в каждом независимом случае выбран из водорода,  $C_{1-6}$  алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0092]** Подходящие заместители при алифатической группе  $R^*$  включают галоген,  $-R^\bullet$ ,  $-(\text{галоген}R^\bullet)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^\bullet$ ,  $-O(\text{галоген}R^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^\bullet$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\bullet$ ,  $-NR^\bullet_2$  или  $-NO_2$ , где каждый  $R^\bullet$  является незамещенным или, если перед ним находится «галоген»,  $R^\bullet$  замещен только один или более галогенов и независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , или 5–6–членное насыщенное,

частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0093]** Подходящие заместители при замещаемом атоме азота «необязательно замещенной» группы включают  $-R^{\dagger}$ ,  $-NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)OR^{\dagger}$ ,  $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2R^{\dagger}$ ,  $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(S)NR^{\dagger}_2$ ,  $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ , или  $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ ; где каждый  $R^{\dagger}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$  алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный  $-OPh$  или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, вне зависимости от приведенного выше определения, два независимых варианта  $R^{\dagger}$  совместно с находящимися между ними атомом (-ами) образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0094]** Подходящие заместители при алифатической группе  $R^{\bullet}$  независимо представляют собой галоген,  $-R^{\bullet}$ ,  $-(\text{галоген}R^{\bullet})$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{\bullet}$ ,  $-O(\text{галоген}R^{\bullet})$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^{\bullet}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^{\bullet}$ ,  $-NR^{\bullet}_2$  или  $-NO_2$ , где каждый  $R^{\bullet}$  является незамещенным или, если перед ним находится «галоген»,  $R^{\bullet}$  замещен только одним или более галогенами, и независимо представляет собой  $C_{1-4}$  алифатическую группу,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$  или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

**[0095]** В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые, по мнению специалистов в области медицины, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и имеющими адекватное соотношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и содержание указанной публикации включено в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли

аминогруппы, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатную, альгинатную, аскорбатную, аспартатную, бензолсульфонатную, бензоатную, бисульфатную, боратную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, цитратную, циклопентанпропионатную, диглюконатную, додецилсульфатную, этансульфонатную, формиатную, фумаратную, глюкогептонатную, глицерофосфатную, глюконатную, гемисульфатную, гептаноатную, гексаноатную, гидроидидную, 2-гидроксиэтансульфонатную, лактобионатную, лактатную, лауратную, лаурилсульфатную, малатную, малеатную, малонатную, метансульфонатную, 2-нафталинсульфонатную, никотинатную, нитратную, олеатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, пектинатную, персульфатную, 3-фенилпропионатную, фосфатную, пивалатную, пропионатную, стеаратную, сукцинатную, сульфатную, тартратную, тиоцианатную, *n*-толуолсульфонатную, ундеканоатную, валератную соли и тому подобное.

**[0096]** Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$ . Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

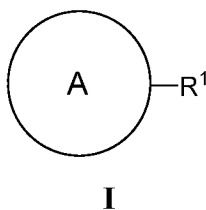
**[0097]** Также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур; например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в

объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, также подразумевается, что если не указано иное, структуры, представленные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для применения, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению.

**[0098]** Термины «измеримая аффинность» и «измеримо ингибировать» в настоящем документе означают измеримое изменение активности mTORC1 при сравнении образца, содержащего соединение согласно настоящему изобретению, или его композицию, и mTORC1, и эквивалентного образца, содержащего mTORC1 в отсутствии указанного соединения или его композиции.

### 3. Описание отдельных вариантов реализации:

**[0099]** Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

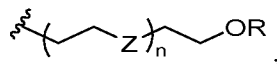
кольцо A представляет собой моновалентное производное рапамицина или его аналога (то есть рапалога);

где  $\text{R}^1$  присоединен к нему по положению C-7 гидроксила рапамицина или его аналога; и

$\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную  $\text{C}_{3-30}$  углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев  $\text{R}^1$  необязательно и независимо заменены на  $-\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2-$ , –

$S(O)_2N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-P(O)(R)_2$ ; или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

$R^1$  выбран из формулы **P-0**:



**P-0**

где:

~~~~~ означает место присоединения к кольцу A;

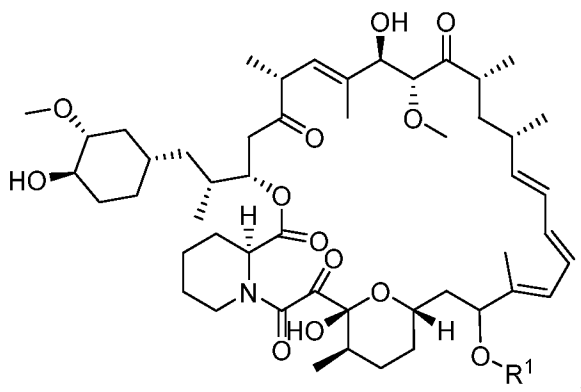
каждый Z независимо представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR-$ или $-SO_2-$;

n составляет от примерно 2 до примерно 300; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[00100] Очевидно, что термин «рапамицин» и его структуры, приведенные в настоящем описании, предполагает включение рапамицина и его аналогов.

[00101] Для целей ясности представленная формула **II** изображена ниже с фрагментом R^1 , присоединенным по положению C-7-гидроксила. Соответственно, в настоящем изобретении предложено соединение формулы **II**:



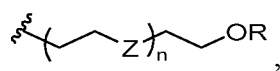
II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C_{3-30} углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$; или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое

кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R¹ выбран из формулы **P-0**:



P-0

где:

--- означает место присоединения по положению C-7-гидроксила;

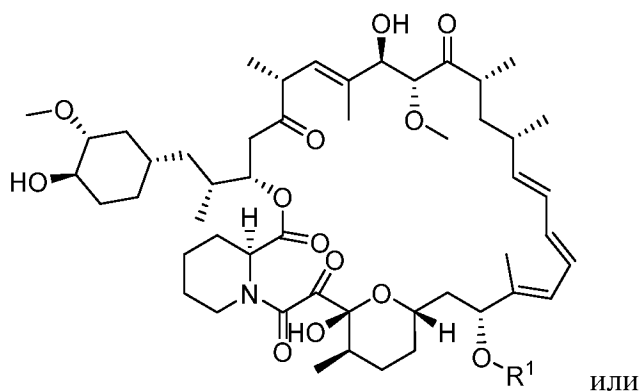
каждый Z независимо представляет собой -O-, -S-, -NR- или -SO₂-;

n составляет от примерно 2 до примерно 300; и

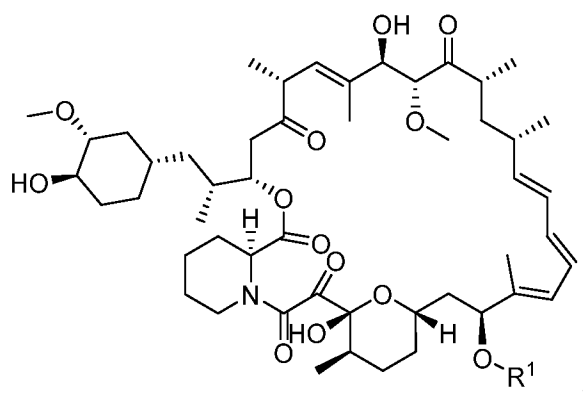
каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную

C₁₋₆ алифатическую группу.

[00102] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **II-a** или **II-b**:



II-a



II-b

или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R¹ является таким, как определено выше и описано в настоящем документе по классам и подклассам.

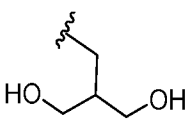
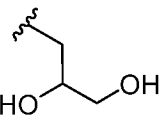
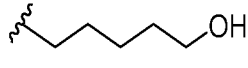
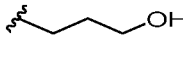
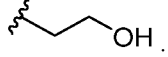
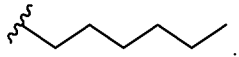
[00103] Очевидно, что термин «рапамицин» и его структура, приведенная в настоящем описании, предполагает включение рапамицина и его аналогов. Соответственно, в некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой рапамицин. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой эверолимус. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой темсиролимус. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой рифафоролимус. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой умиролимус.

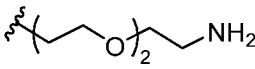
[00104] Указанные выше аналоги рапамицина (то есть рапалоги) представлены для примера и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

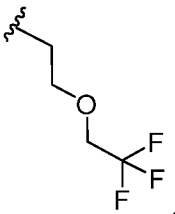
[00105] Как определено выше, R^1 представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C_{3-30} углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

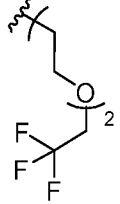
[00106] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C_{3-30} углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную разветвленную насыщенную моновалентную углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную неразветвленную ненасыщенную моновалентную углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенную разветвленную ненасыщенную моновалентную углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-$

$N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой обязательно замещенную неразветвленную насыщенную моновалентную углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев R^1 обязательно и независимо заменены на $-O-$.

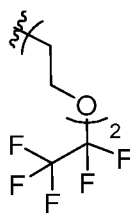
[00107] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой .

[00108] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой .

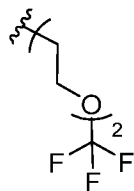
[00109] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В

некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

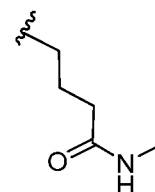
вариантах реализации R^1 представляет собой



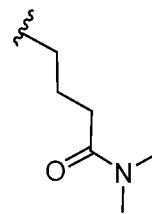
реализации R^1 представляет собой



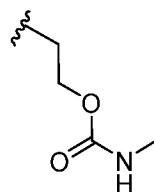
[00110] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



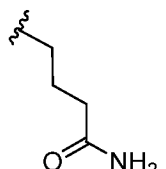
некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



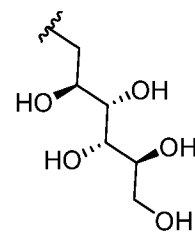
вариантах реализации R^1 представляет собой



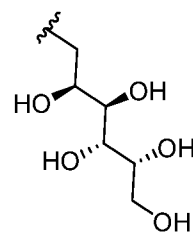
реализации R^1 представляет собой

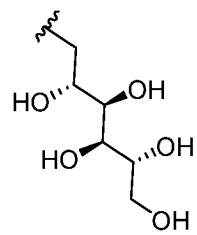


[00111] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

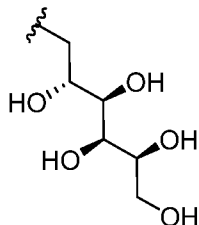


некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

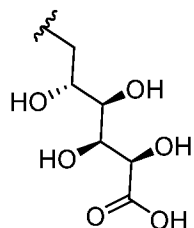




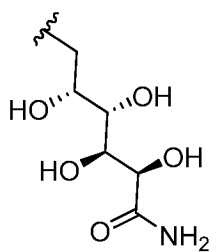
вариантах реализации R^1 представляет собой



реализации R^1 представляет собой

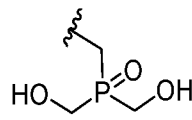


R^1 представляет собой

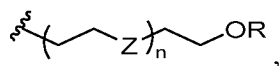


представляет собой

[00112] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



[00113] В некоторых вариантах реализации R^1 имеет формулу **P-0**:



P-0

где:

означает место присоединения к кольцу A;

каждый Z независимо представляет собой -O-, -S-, -NR- или -SO₂-;

n составляет от примерно 2 до примерно 300; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C₁₋₆ алифатическую группу.

[00114] В некоторых вариантах реализации n составляет от примерно 2 до примерно 10; от примерно 10 до примерно 20; от примерно 20 до примерно 30; от примерно 30 до примерно 40; от примерно 40 до примерно 50; от примерно 50 до примерно 60; от

примерно 60 до примерно 70; от примерно 70 до примерно 80; от примерно 80 до примерно 90; от примерно 90 до примерно 100; от примерно 110 до примерно 120; от примерно 120 до примерно 130; от примерно 140 до примерно 150; от примерно 150 до примерно 160; от примерно 170 до примерно 180; от примерно 180 до примерно 190; от примерно 190 до примерно 200; от 200 до примерно 210; от примерно 210 до примерно 220; от примерно 220 до примерно 230; от примерно 230 до примерно 240; от примерно 240 до примерно 250; от примерно 250 до примерно 260; от примерно 260 до примерно 270; от примерно 270 до примерно 280; от примерно 280 до примерно 290 или от примерно 290 до примерно 300.

[00115] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, где n и R является такими, как описано в настоящем описании.

[00116] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{30}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{40}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{50}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

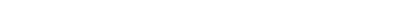
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{60}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

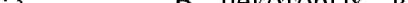
реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах

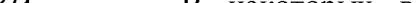
реализации R¹ представляет собой 

[00117] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

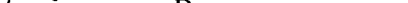
 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

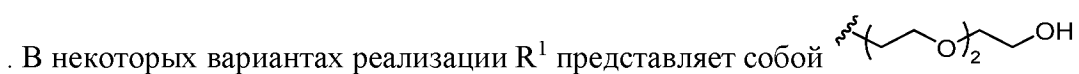
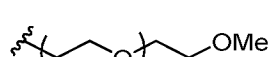
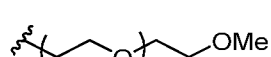
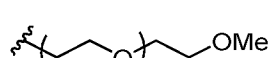
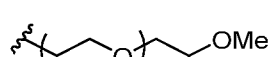
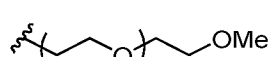
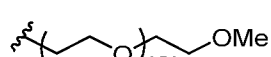
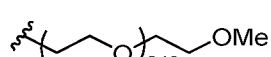
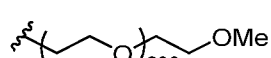
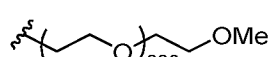
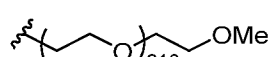
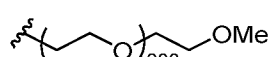
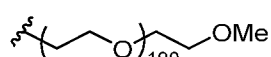
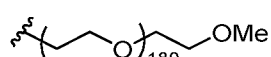
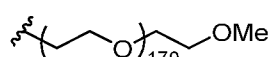
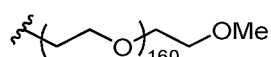
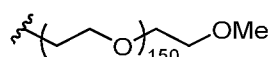
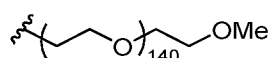
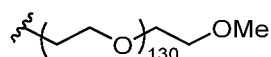
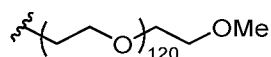
В некоторых вариантах реализации Р¹ представляет собой

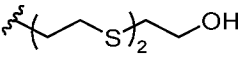
В некоторых вариантах реализации Р¹ представляет собой

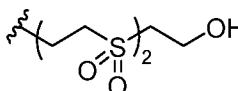
В некоторых вариантах реализации Р¹ представляет собой

 В качестве примеров реализованного Р¹ представят собой

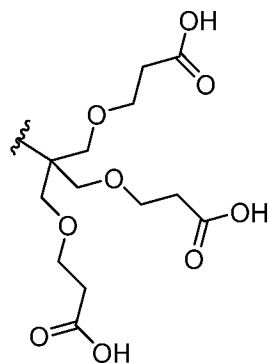
COCOC(CCO)CO



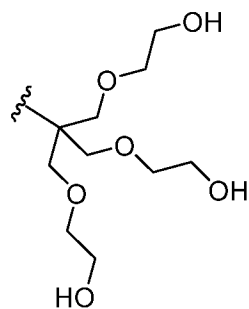
[00119] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 

. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  .

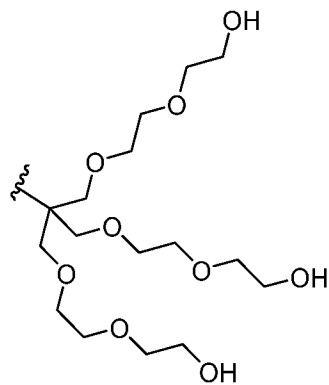
[00120] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



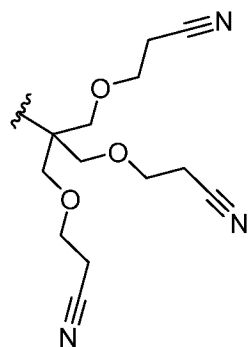
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



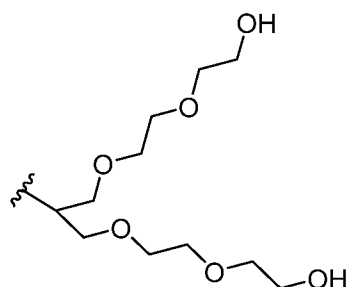
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



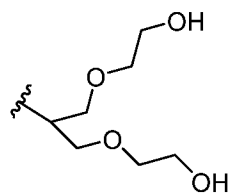
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



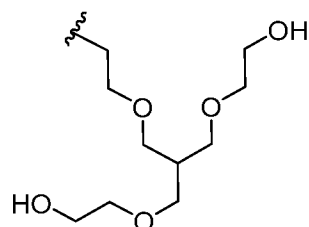
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



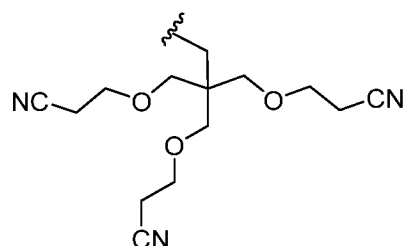
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



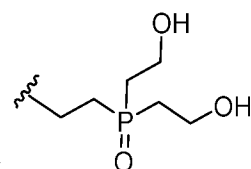
[00121] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



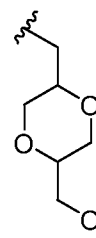
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



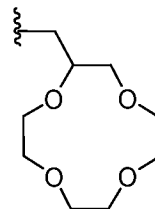
[00122] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



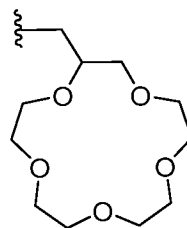
[00123] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 6-18-членный насыщенный или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.



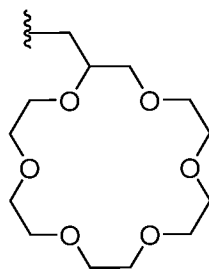
[00124] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых



вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах



реализации R^1 представляет собой .

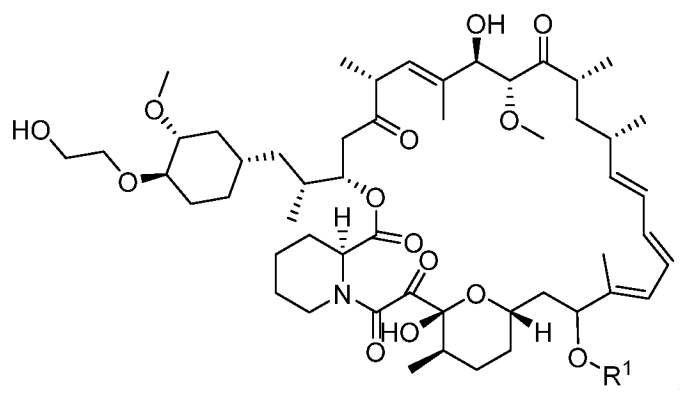
[00125] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из вариантов, изображенных в таблице 1 ниже.

[00126] В некоторых вариантах реализации R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой

пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой .

[00127] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, изображенных в таблице 1 ниже.

[00128] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы III:

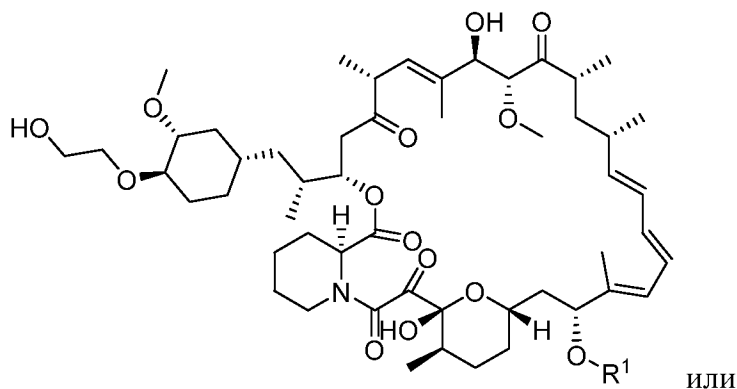


III

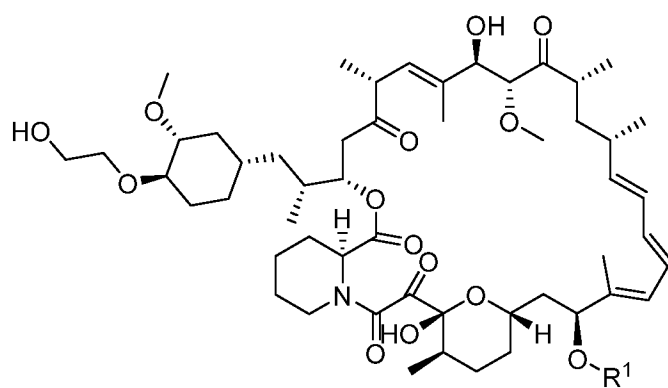
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем описании.

[00129] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **III-a** или **III-b**:



III-a

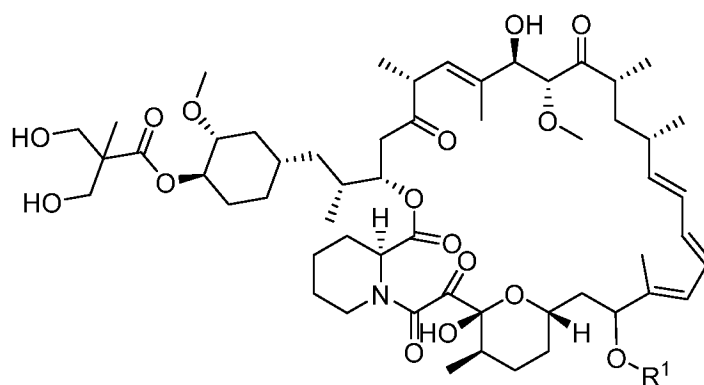


III-b

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем описании.

[00130] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **IV**:

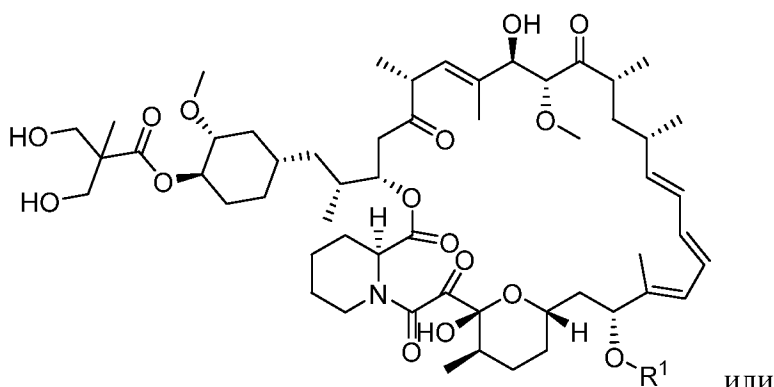


IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

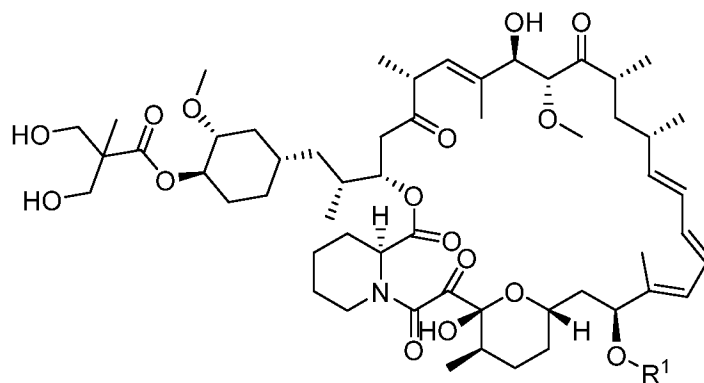
R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00131] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **IV-a** или **IV-b**:



IV-a

или

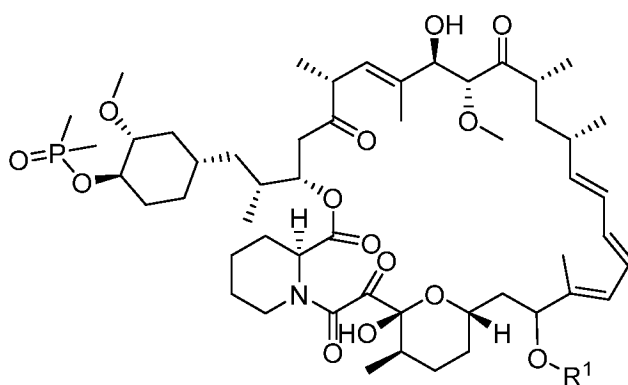


IV-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00132] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **V**:

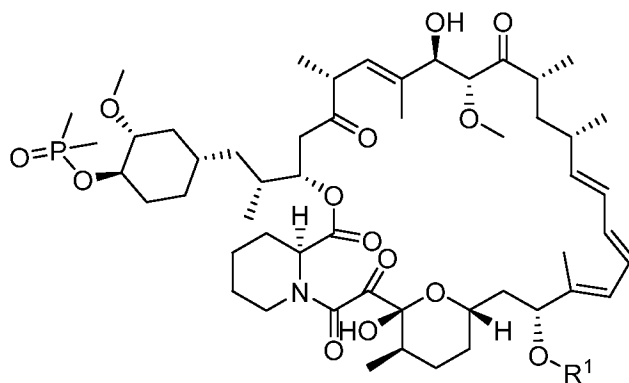


V

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

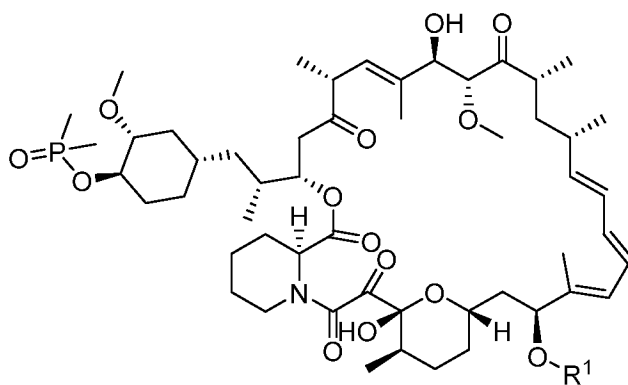
R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00133] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **V-a** или **V-b**:



или

V-a

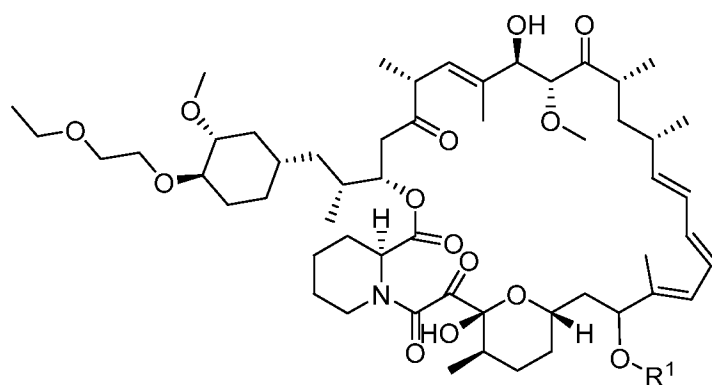


V-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00134] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VI**:

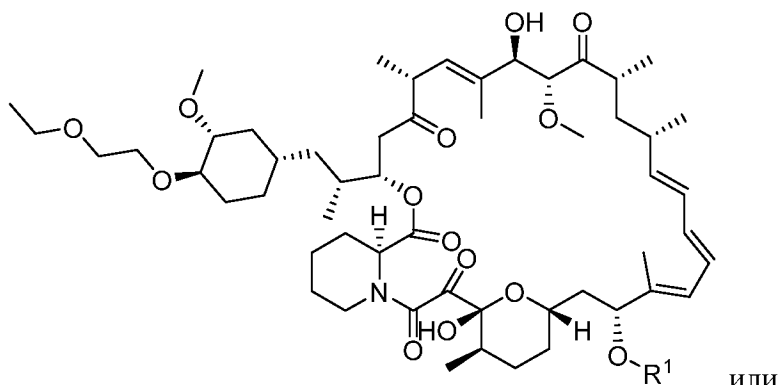


VI

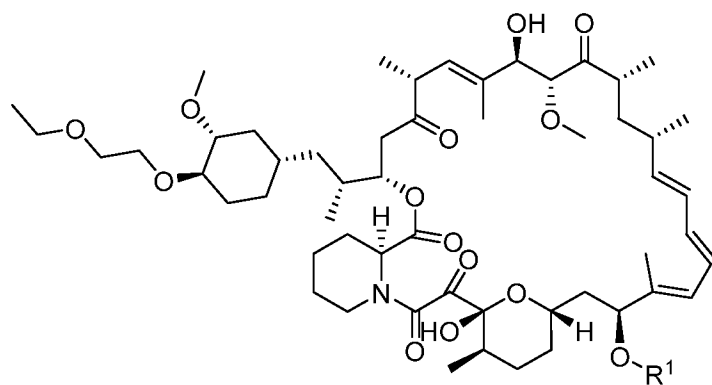
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00135] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VI-a** или **VI-b**:



VI-a

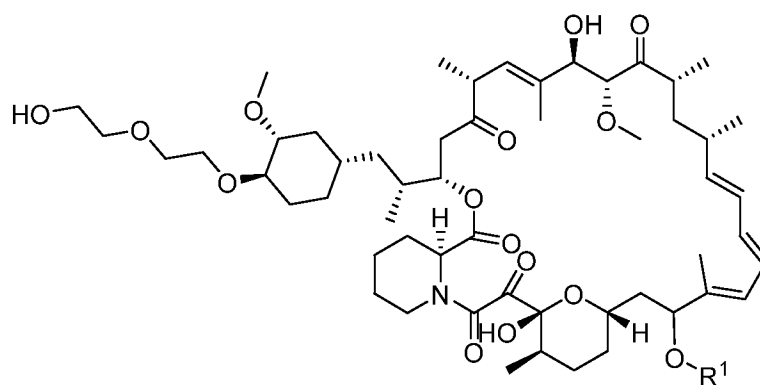


VI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00136] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VII**:

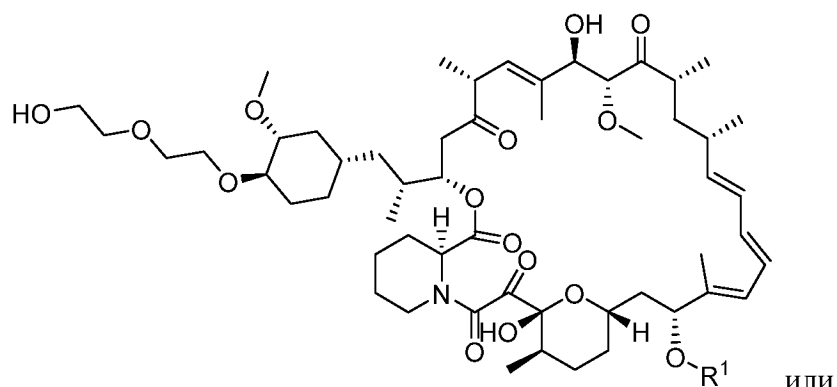


VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

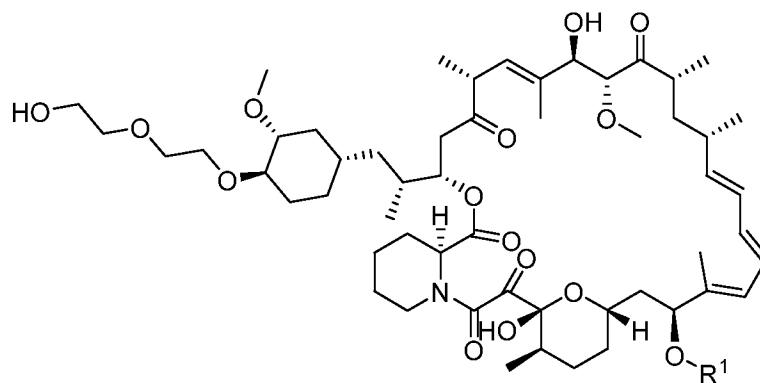
R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

[00137] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VII-a** или **VII-b**:



VII-a

или

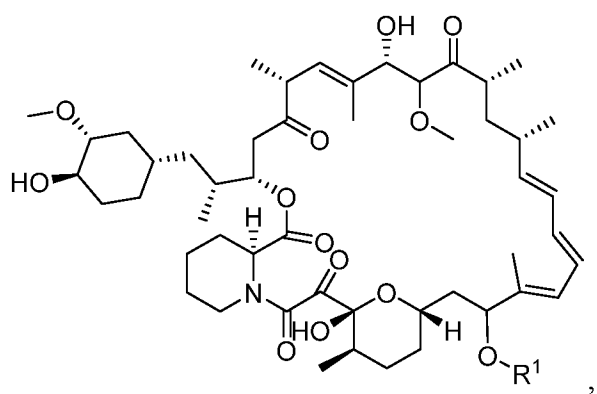


VII-b

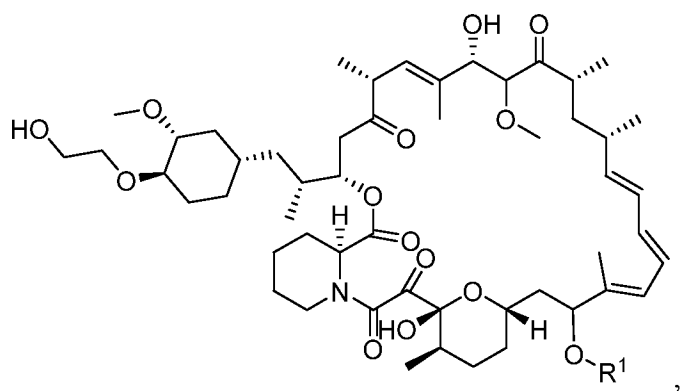
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

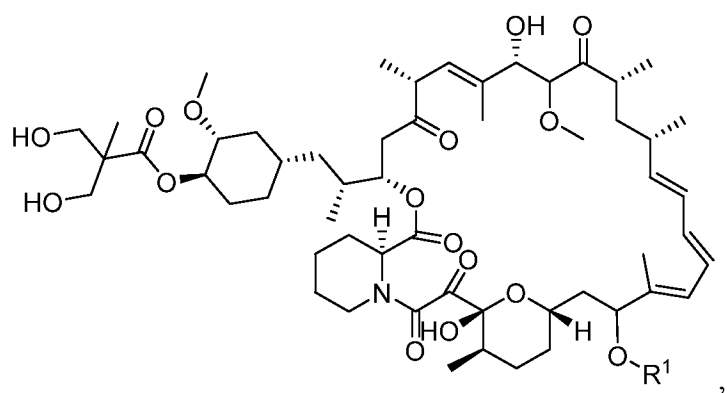
[00138] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VIII**:



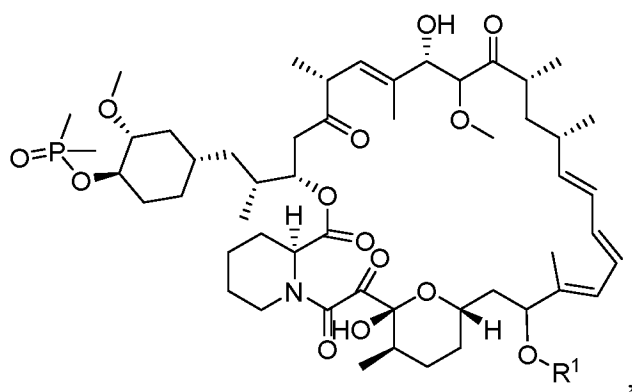
IX-a



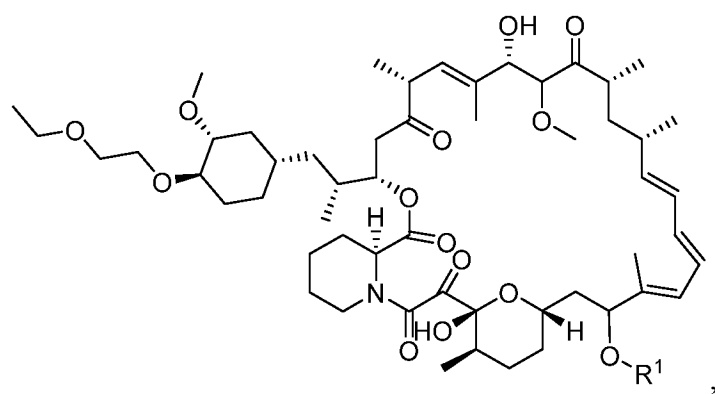
IX-b



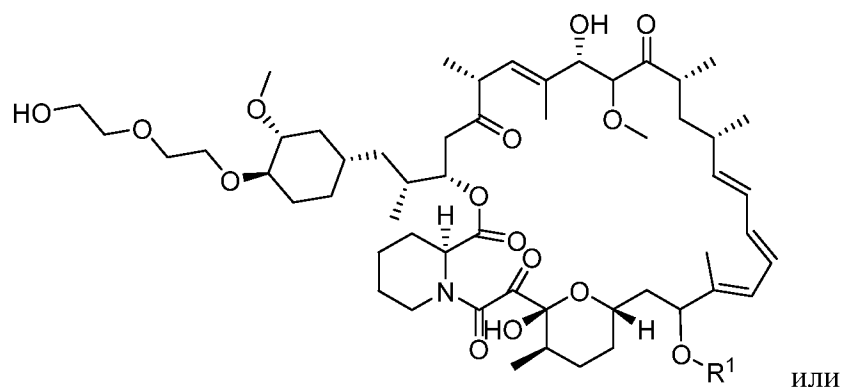
IX-c



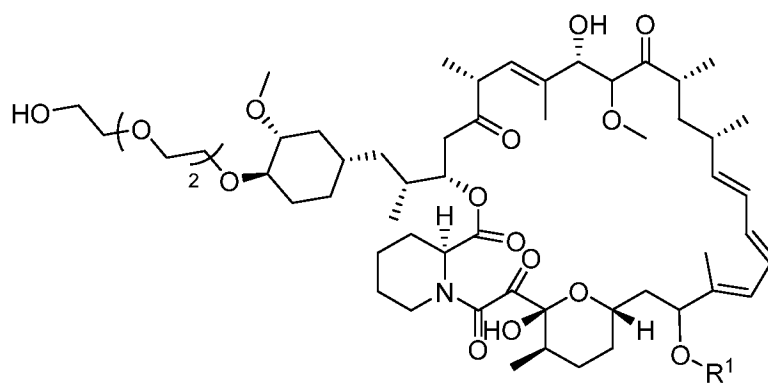
IX-d



IX-e



IX-f

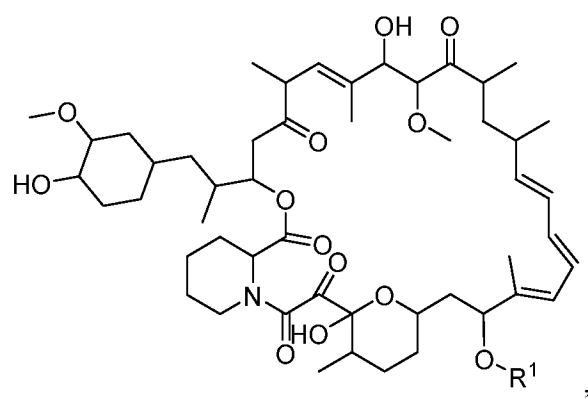


IX-g

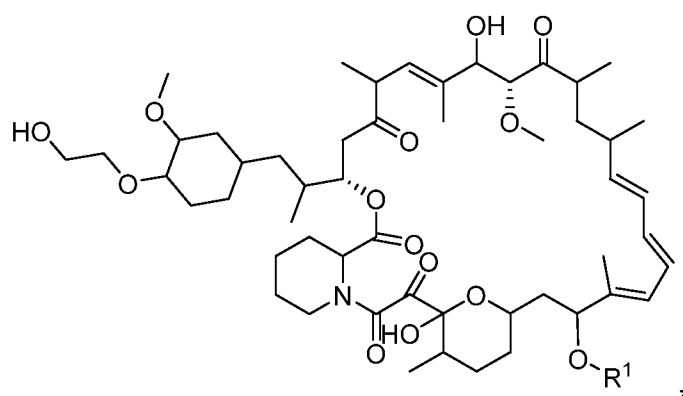
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

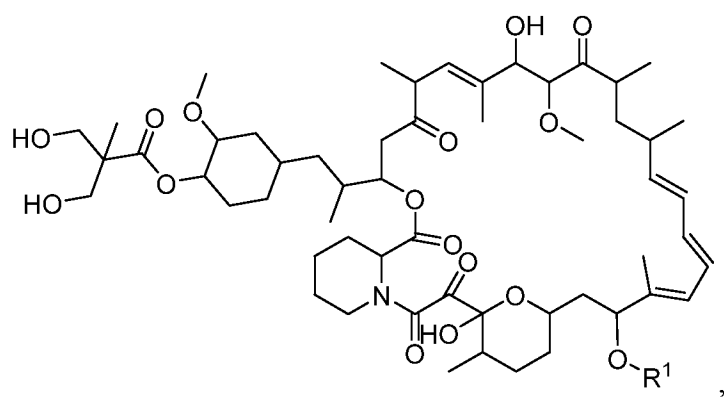
[00141] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f** или **X-g**:



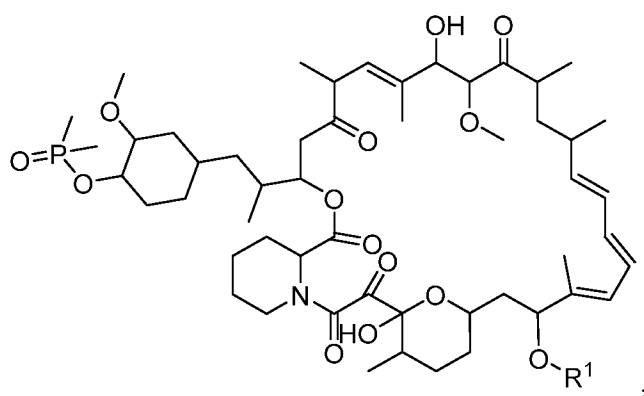
X-a



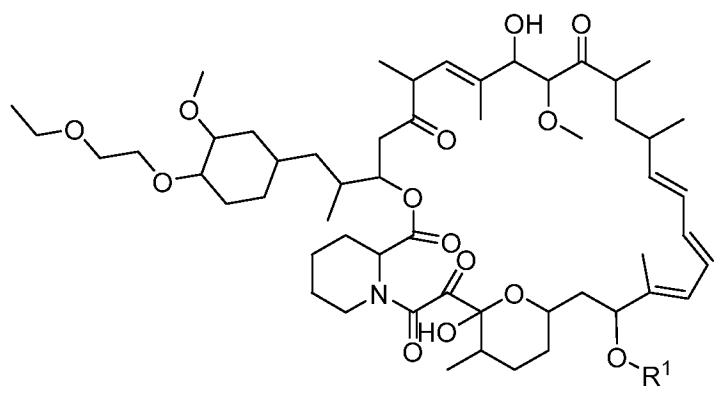
X-b



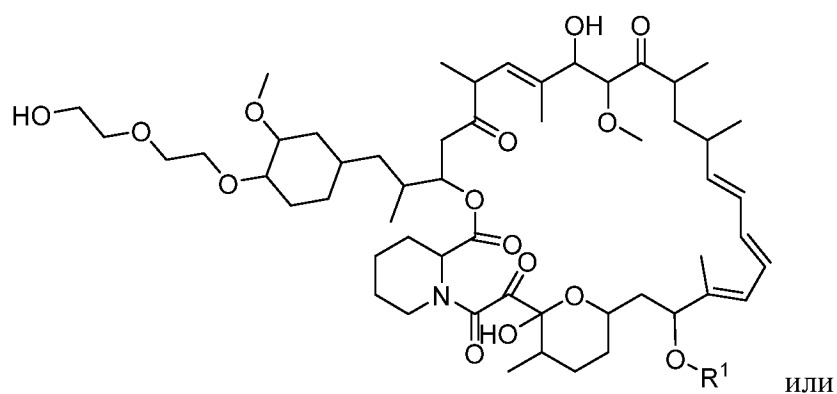
X-c



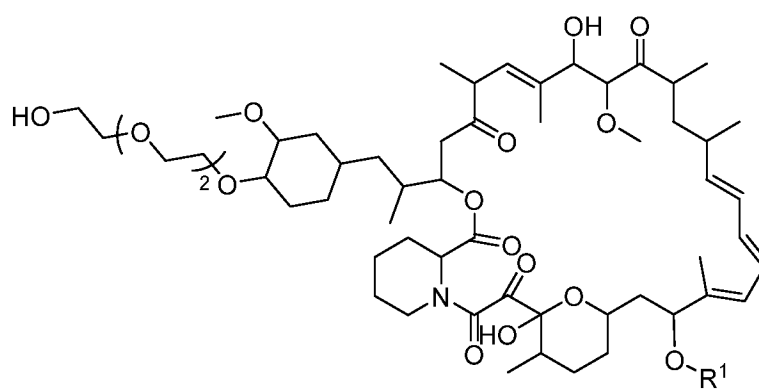
X-d



X-e



X-f

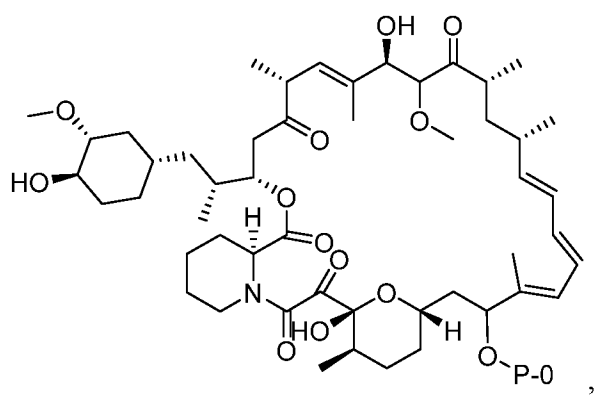


X-g

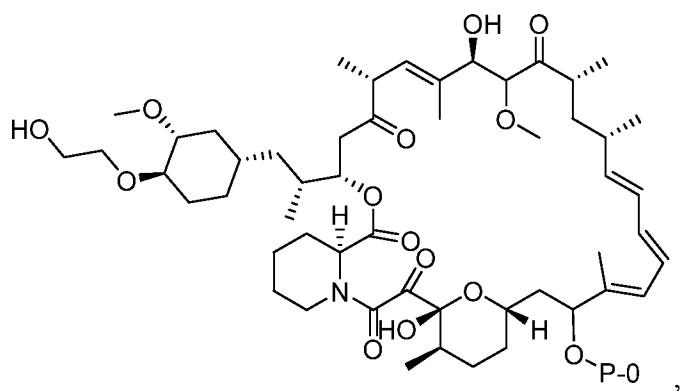
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 является таким, как описано в настоящем документе.

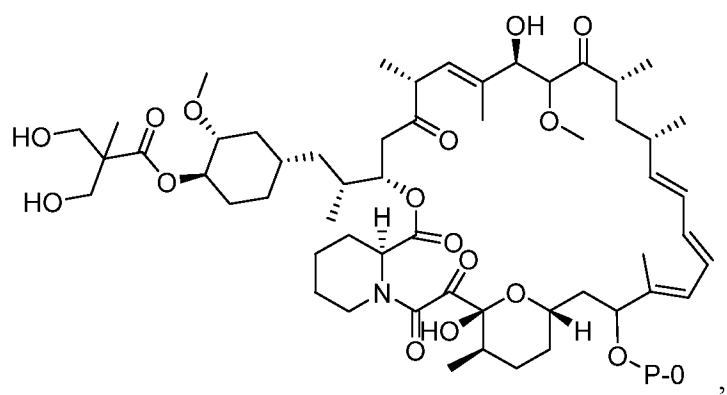
[00142] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f** или **XI-g**:



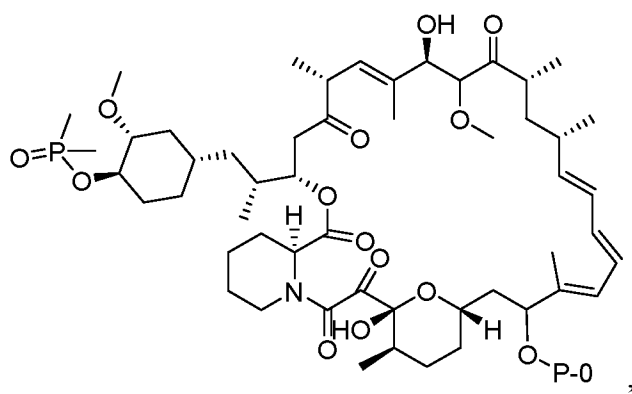
XI-a



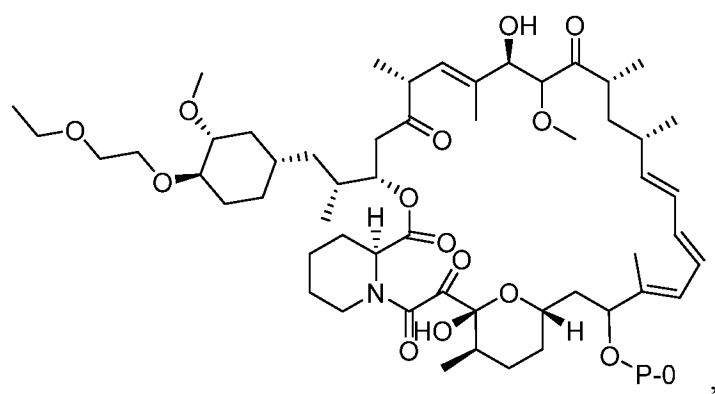
XI-b



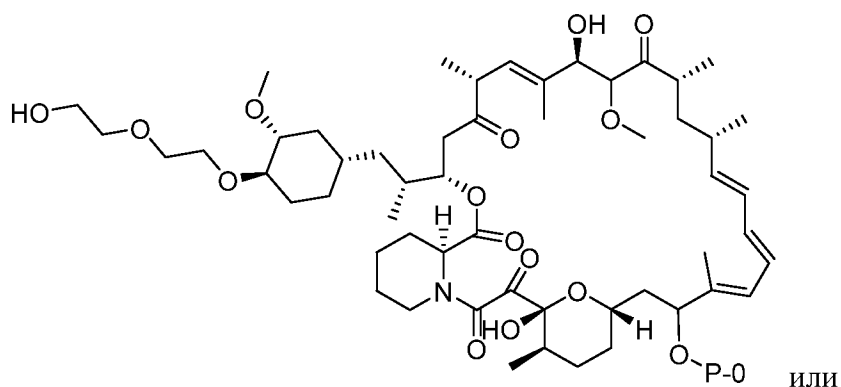
XI-c



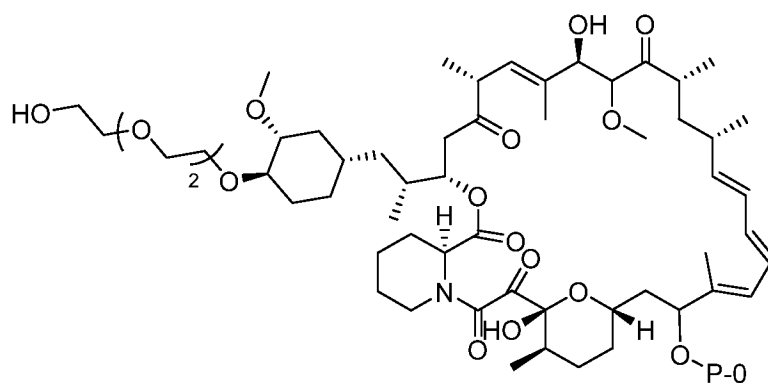
XI-d



XI-e



XI-f

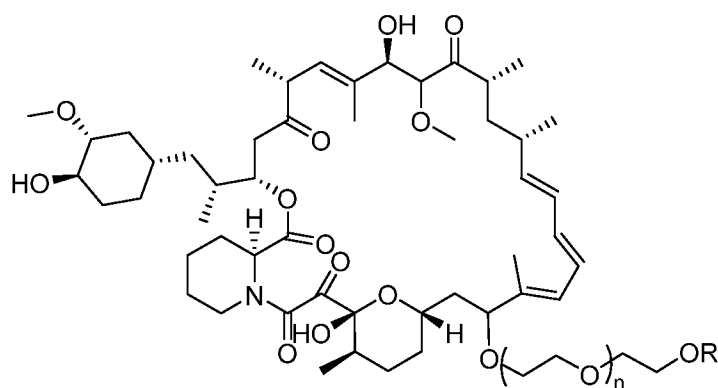


XI-g

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

P-0 является таким, как описано в настоящем документе.

[00143] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XII**:

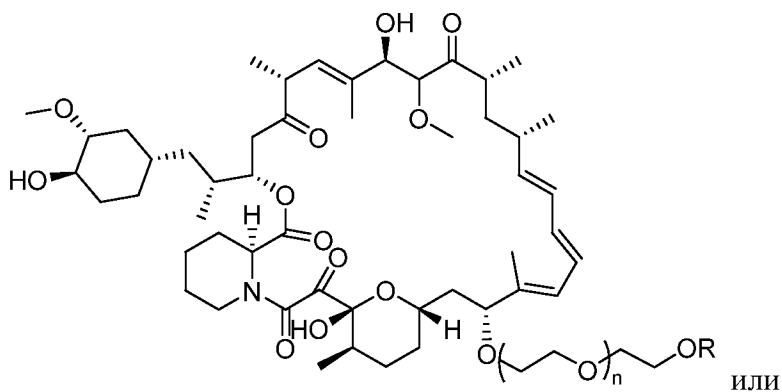


XII

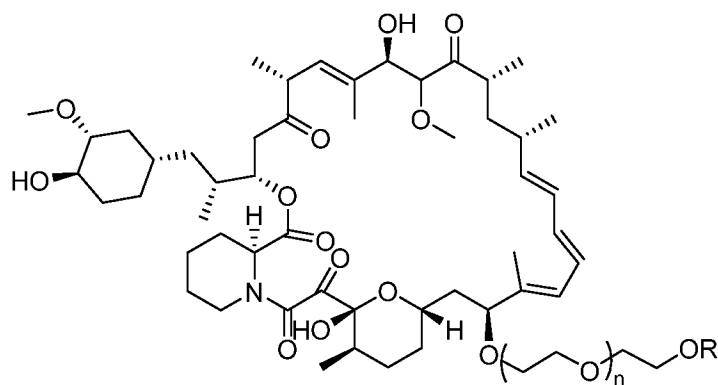
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R и n являются такими, как описано в настоящем документе.

[00144] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формул **XII-a** или **XII-b**:



XII-a

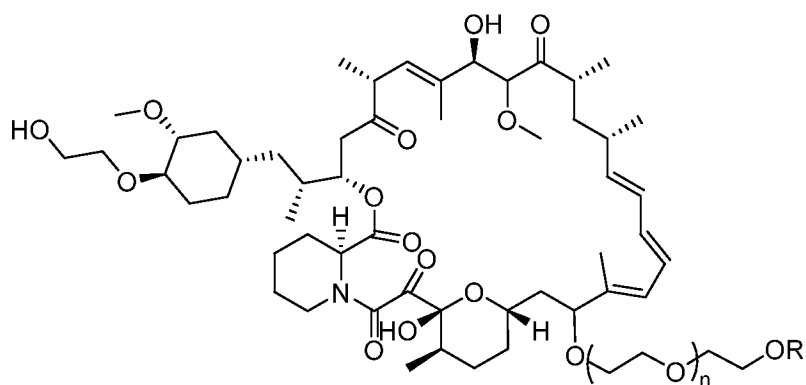


XII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R и n являются такими, как описано в настоящем документе.

[00145] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIII**:

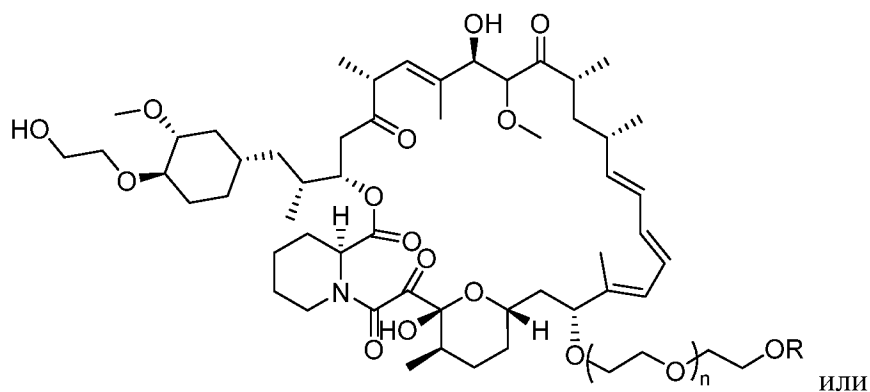


XIII

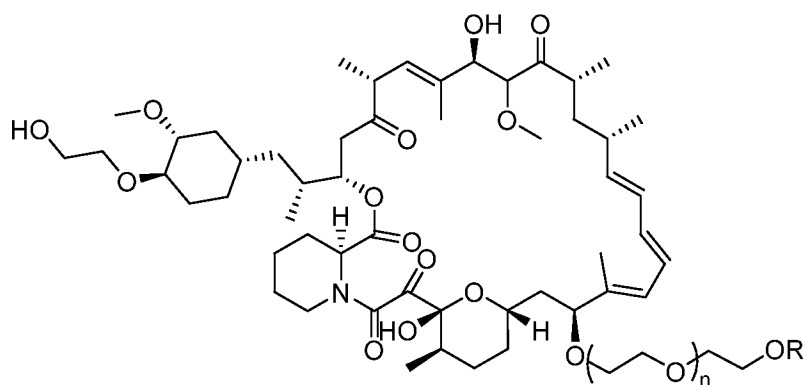
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R и n являются такими, как описано в настоящем документе.

[00146] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIII-a** или **XIII-b**:



XIII-a

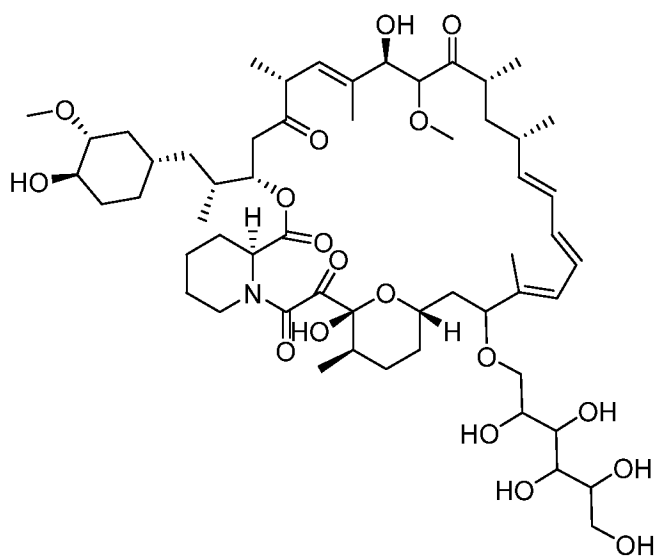


XIII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R и n являются такими, как описано в настоящем документе.

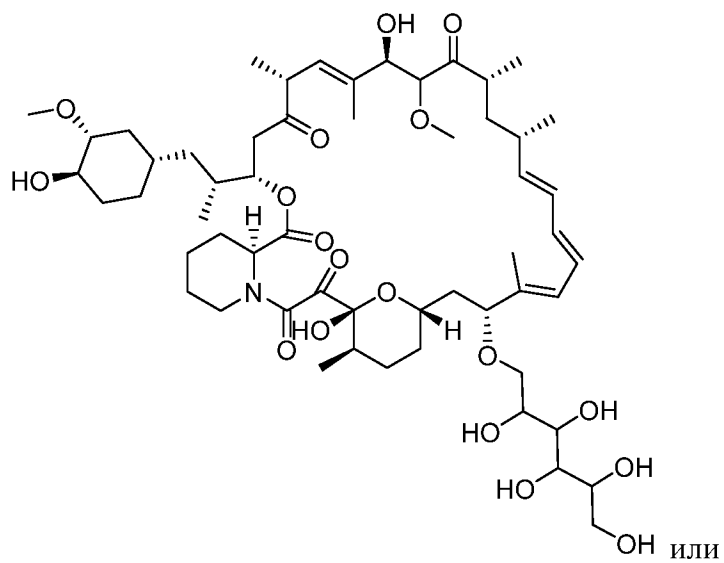
[00147] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIV**:



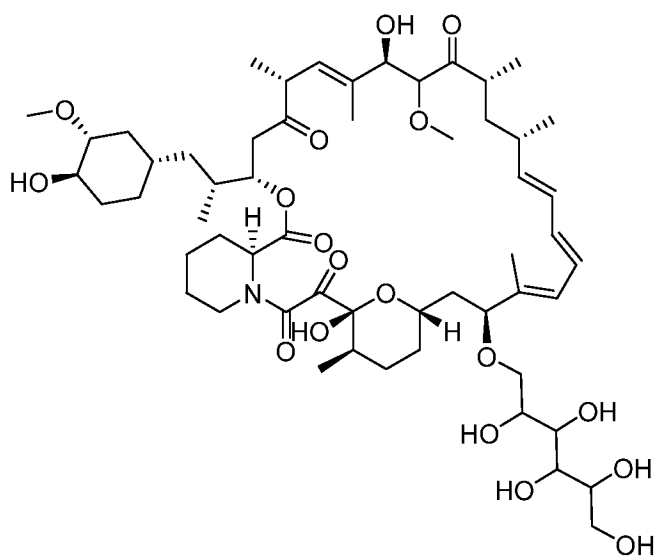
XIV

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00148] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIV-a** или **XIV-b**:



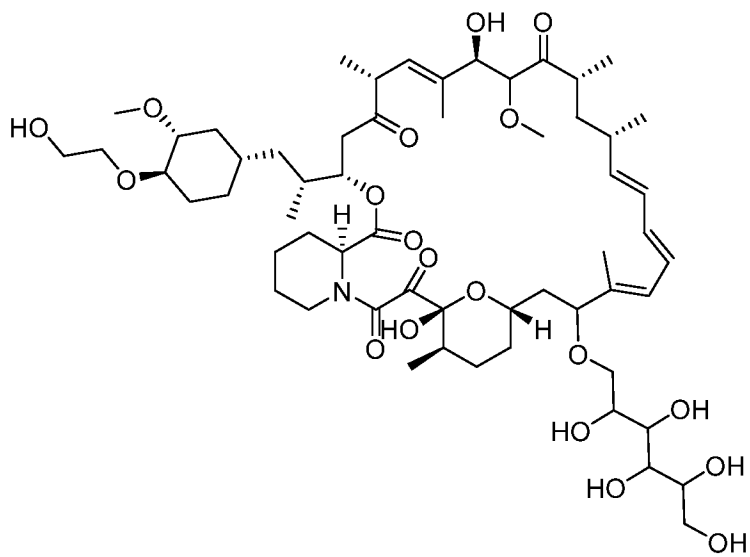
XIV-a



XIV-b

или его фармацевтически приемлемая соль.

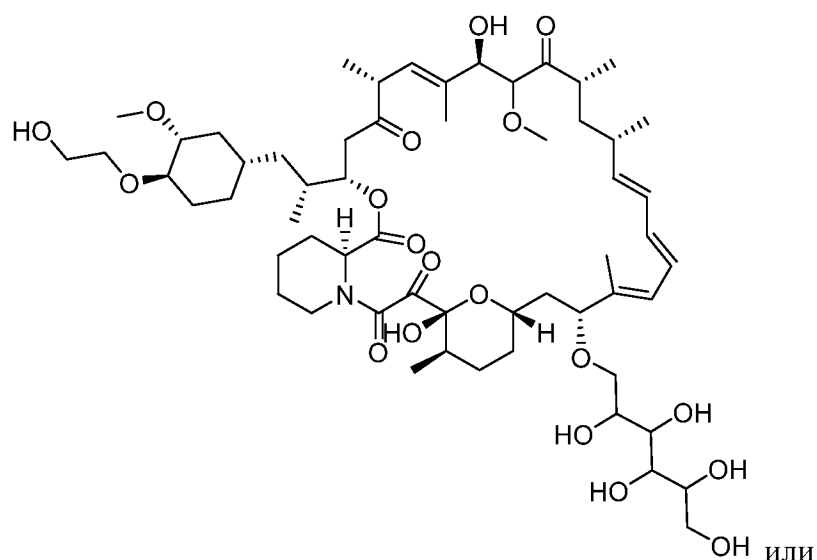
[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XV**:



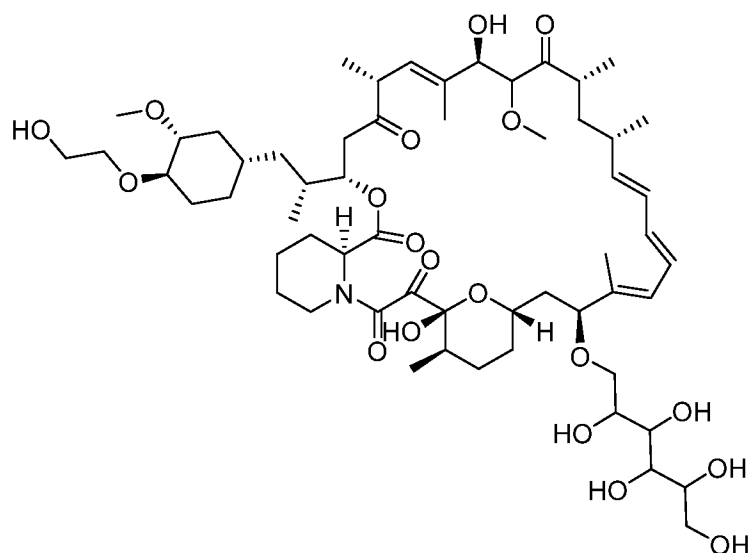
XV

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00150] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XV-a** или **XV-b**:



XV-a



XV-b

или его фармацевтически приемлемая соль.

[00151] Рапамицин продается под товарным знаком Rapamune® (непатентованное название – сиролимус) и хорошо известен благодаря своей антипролиферативной и иммуносупрессивной активности. Рапамицин одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для предотвращения отторжения трансплантата и покрытия стентов для предотвращения рестеноза. Помимо указанных преимуществ рапамицина, хорошо известно, что с применением рапамицина связан ряд серьезных побочных эффектов. Такие побочные эффекты включают подобные диабету симптомы сниженной толерантности к глюкозе и сниженной чувствительности к инсулину. Кроме того, сообщается, что рапамицин активирует

сигнальный путь Akt (включая активацию Akt и ERK), увеличивая тем самым риск рака у пациента.

[00152] В контексте настоящего описания фраза «рапамицин отдельно» предназначена для сравнения соединения согласно настоящему изобретению с рапамицином или его аналогом в качестве альтернатив.

[00153] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **XII**, **XIII**, **XIV** или **XV** является более эффективным, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **II-a**, **III-a**, **IV-a**, **V-a**, **VI-a**, **VII-a**, **VIII-a**, **XII-a**, **XIII-a**, **XIV-a** или **XV-a** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **II-b**, **III-b**, **IV-b**, **V-b**, **VI-b**, **VII-b**, **VIII-b**, **XII-b**, **XIII-b**, **XIV-b** или **XV-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно.

[00154] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **IX-a**, **IX-b**, **IX-c**, **IX-d**, **IX-e**, **IX-f** или **IX-g** более эффективно, чем рапамицин отдельно.

[00155] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **X-a**, **X-b**, **X-c**, **X-d**, **X-e**, **X-f** или **X-g** более эффективно, чем рапамицин отдельно.

[00156] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XI-a**, **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, **XI-e**, **XI-f** или **XI-g** более эффективно, чем рапамицин отдельно.

[00157] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **II-a** или **II-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **III-a** или **III-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **IV-a** или **IV-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **V-a** или **V-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **VI-a** или **VI-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **VII-a** или **VII-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **VIII-a** или **VIII-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XII-a** или **XII-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XIII-a** или **XIII-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XIV-a** или **XIV-b** более эффективно, чем

рапамицин отдельно. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XV-a** или **XV-b** более эффективно, чем рапамицин отдельно.

[00158] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XII, XIII, XIV** или **XV** при введении пациенту обеспечивает меньшее количество и/или меньшую выраженность побочных эффектов по сравнению с введением рапамицина.

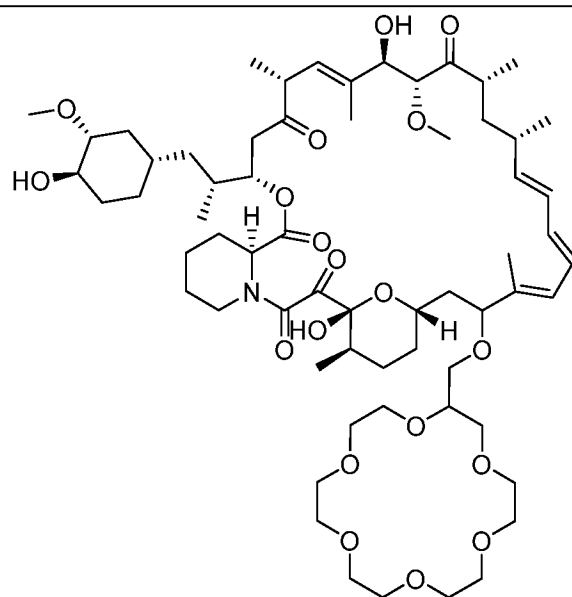
[00159] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **IX-a, IX-b, IX-c, IX-d, IX-e, IX-f** или **IX-g** при введении пациенту обеспечивает меньшее количество и/или меньшую выраженность побочных эффектов по сравнению с введением рапамицина.

[00160] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, X-f** или **X-g** при введении пациенту обеспечивает меньшее количество и/или меньшую выраженность побочных эффектов по сравнению с введением рапамицина.

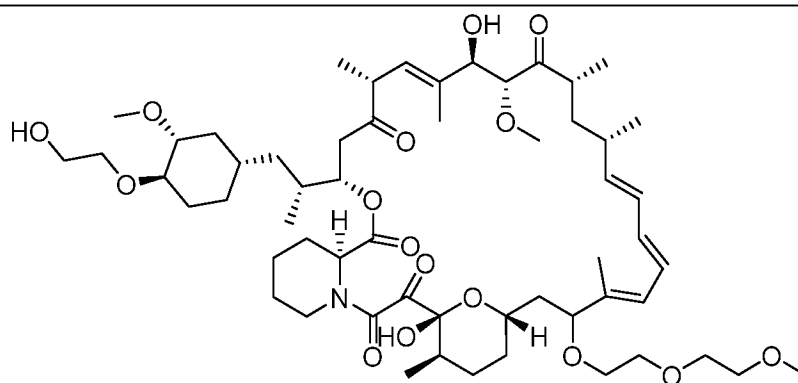
[00161] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение формулы **XI-a, XI-b, XI-c, XI-d, XI-e, XI-f** или **XI-g** при введении пациенту обеспечивает меньшее количество и/или меньшую выраженность побочных эффектов по сравнению с введением рапамицина.

[00162] Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению представлены в **таблице 1** ниже.

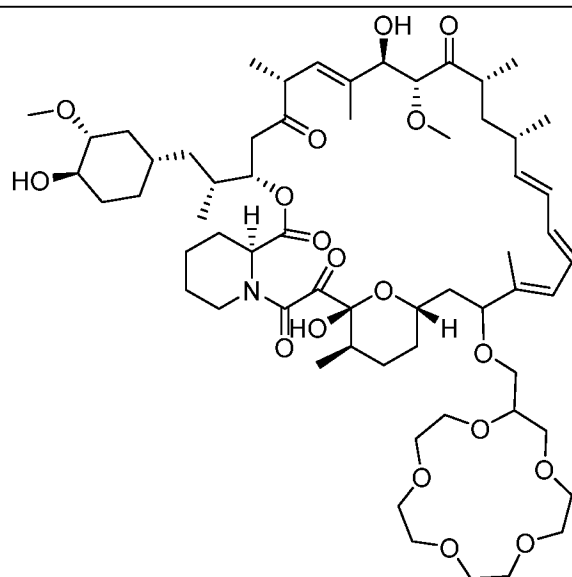
Таблица 1. Иллюстративные соединения



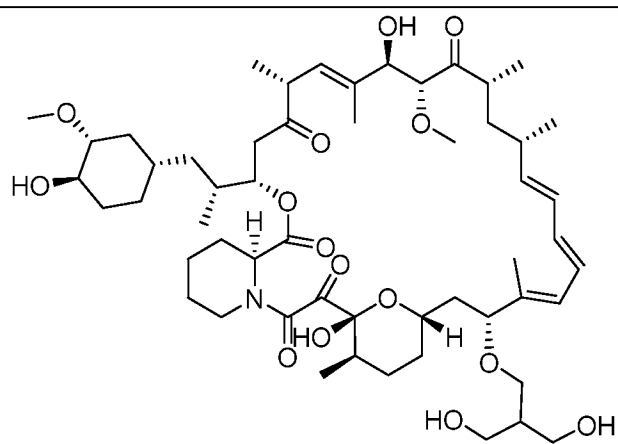
I-1



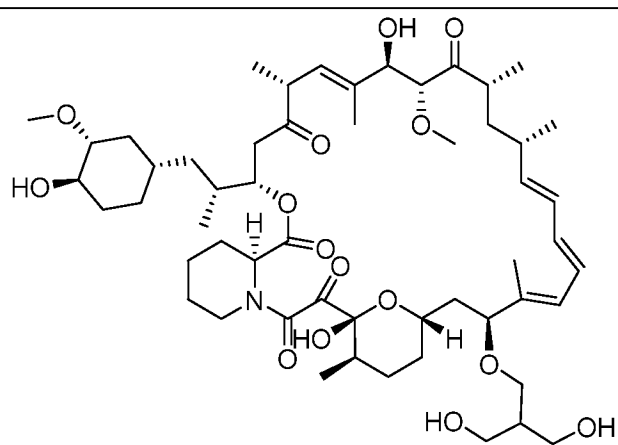
I-2



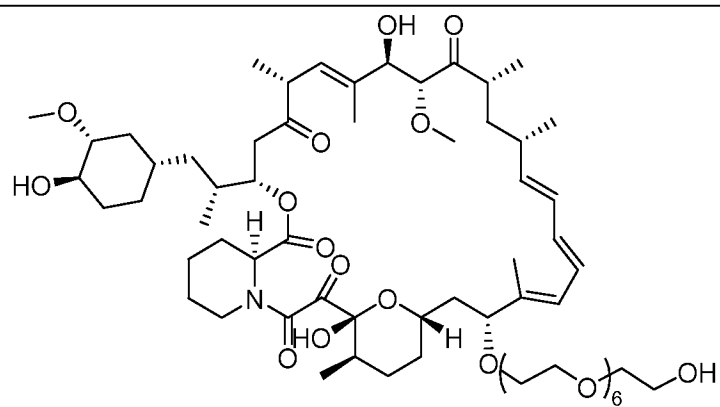
I-3



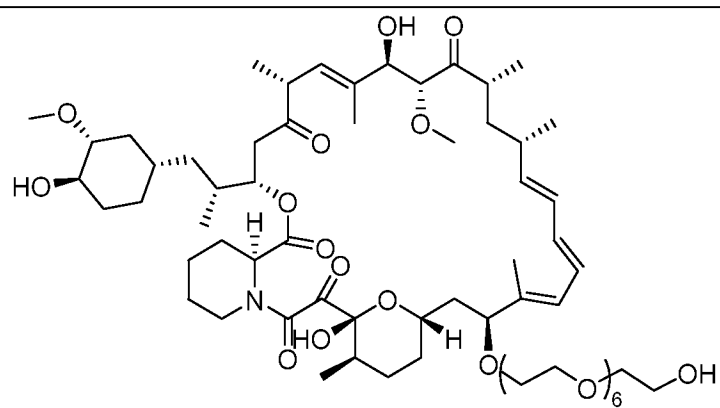
I-4



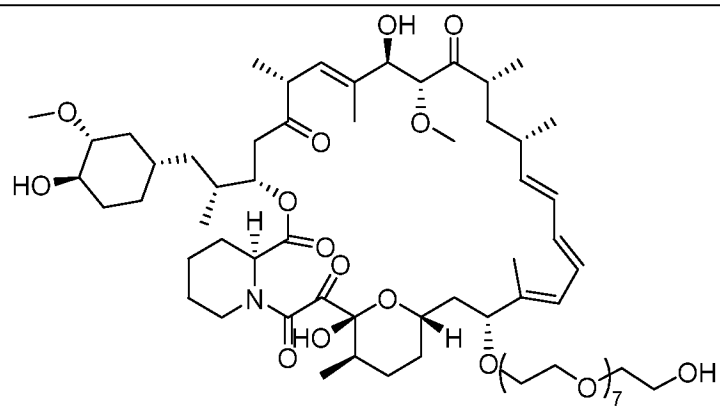
I-5



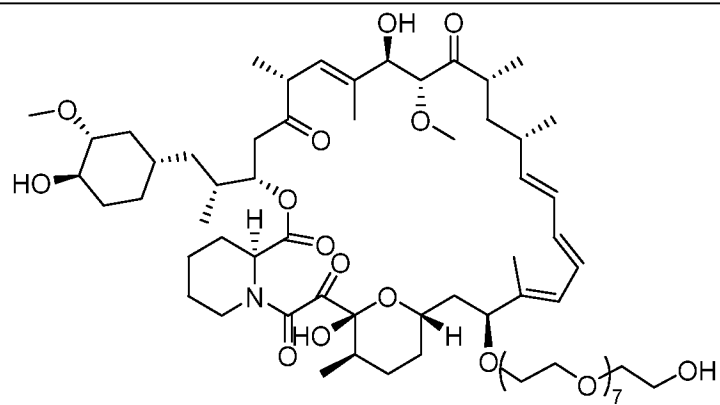
I-6



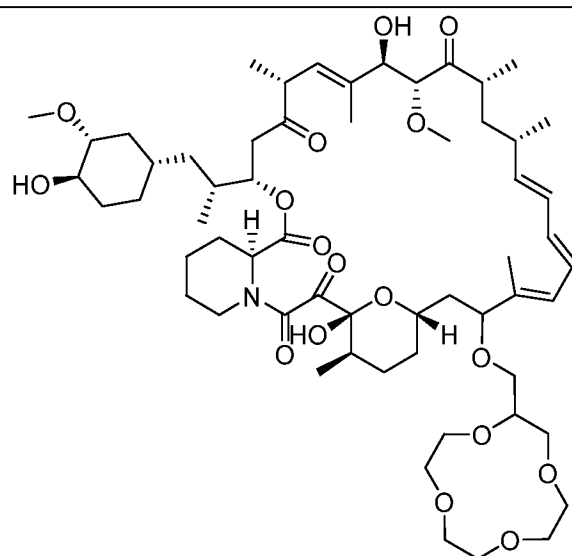
I-7



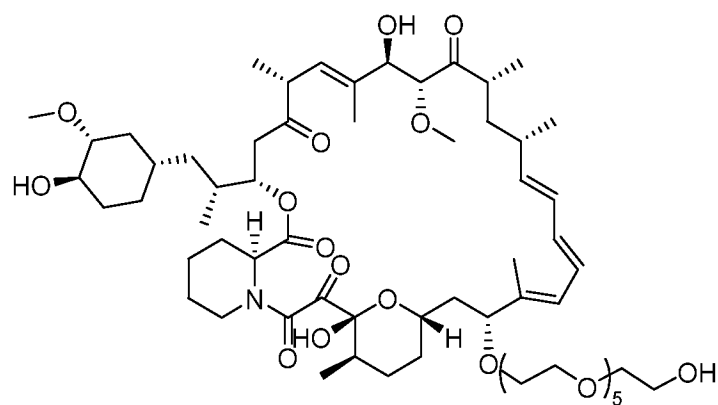
I-8



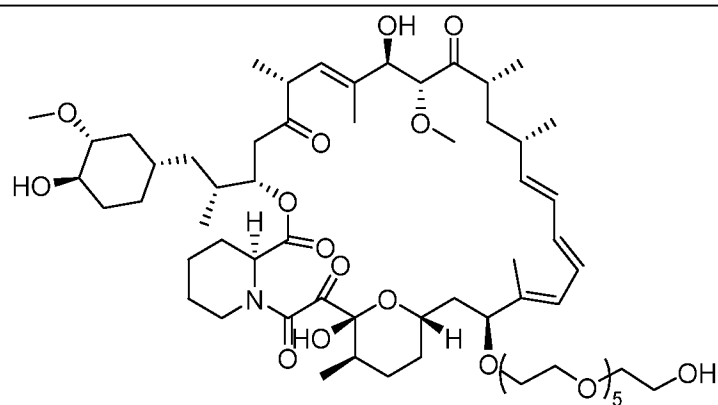
I-9



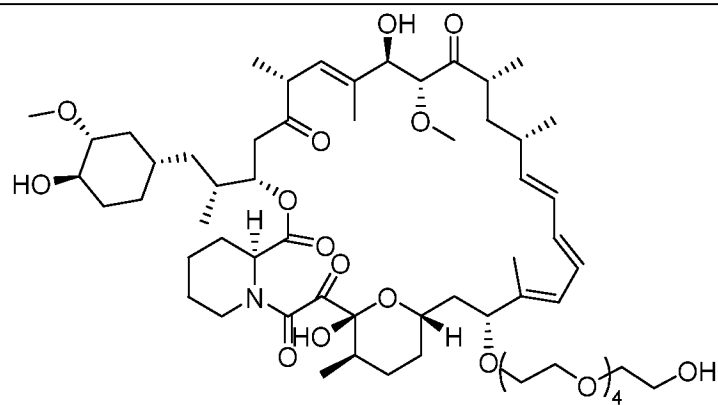
I-10



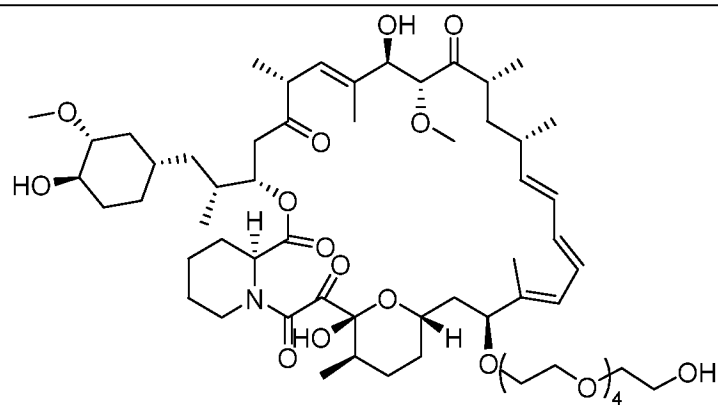
I-11



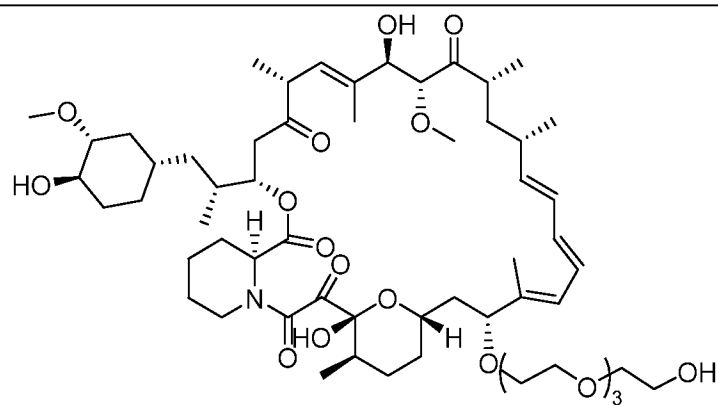
I-12



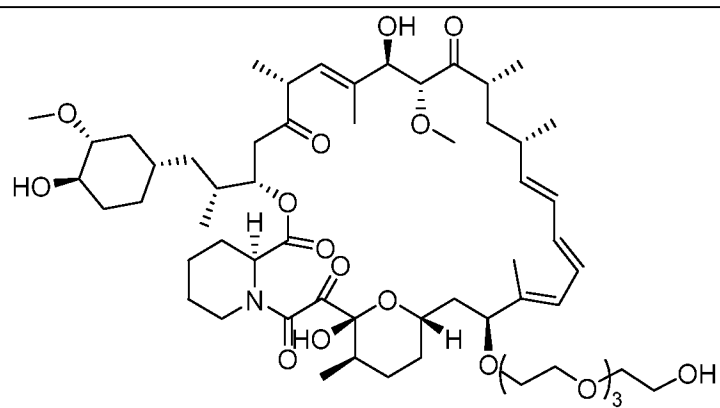
I-13



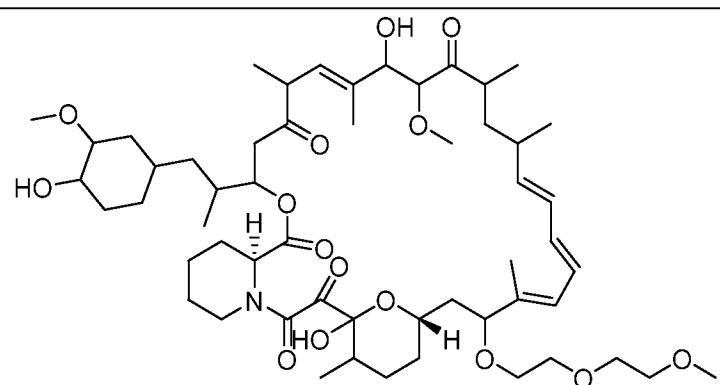
I-14



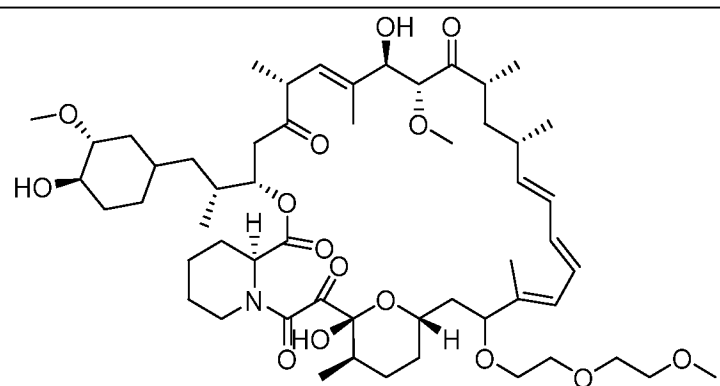
I-15



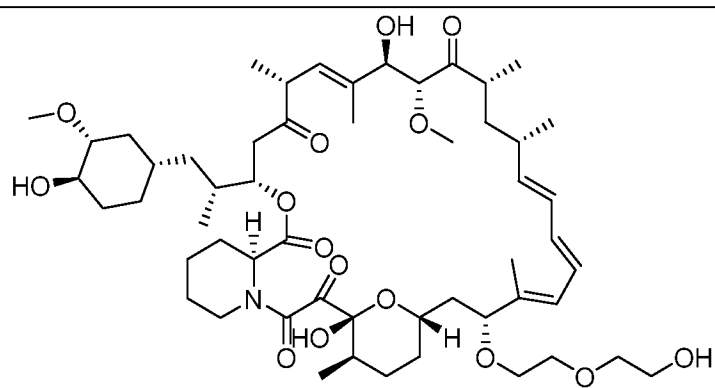
I-16



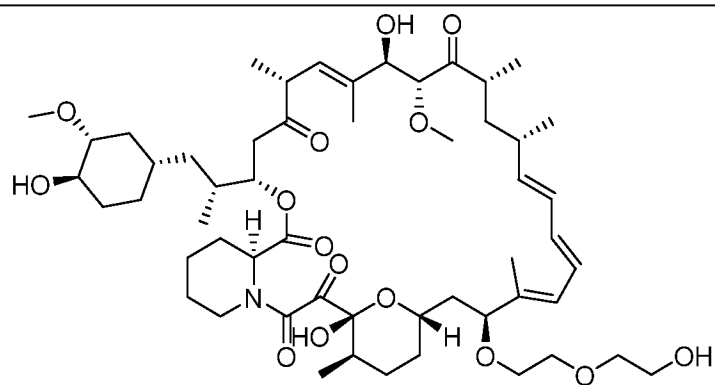
I-17



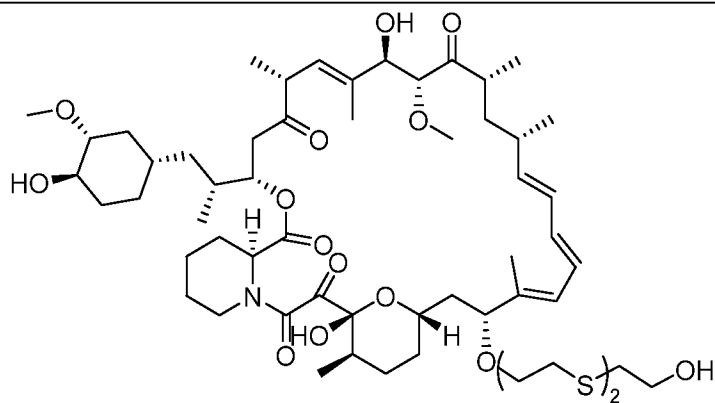
I-18



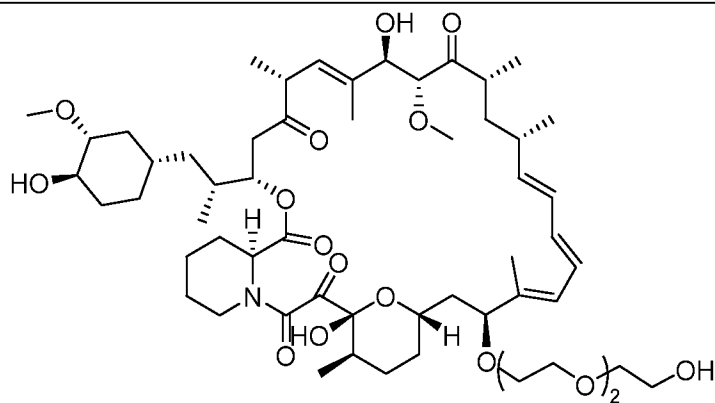
I-19

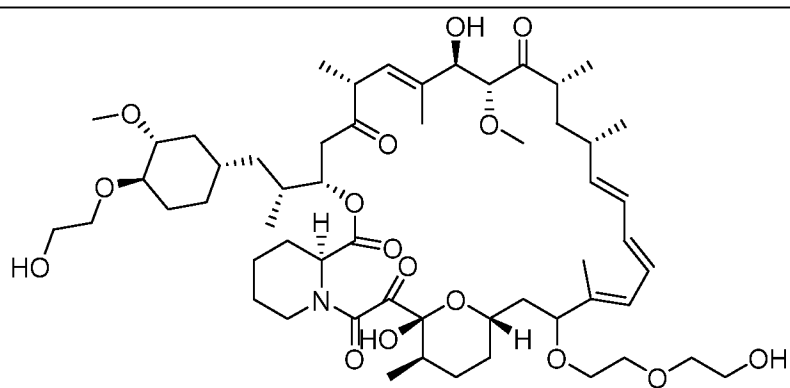
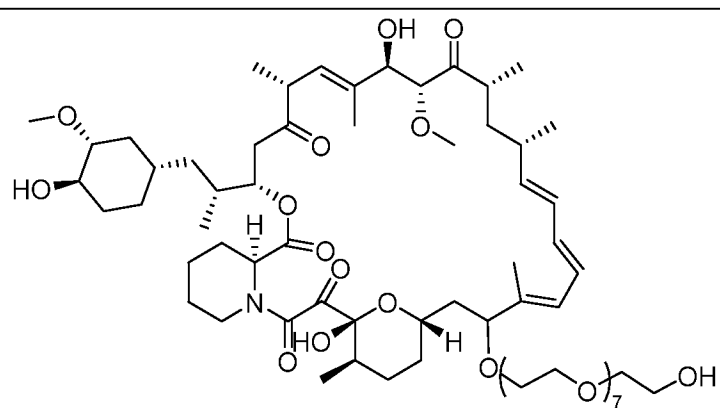
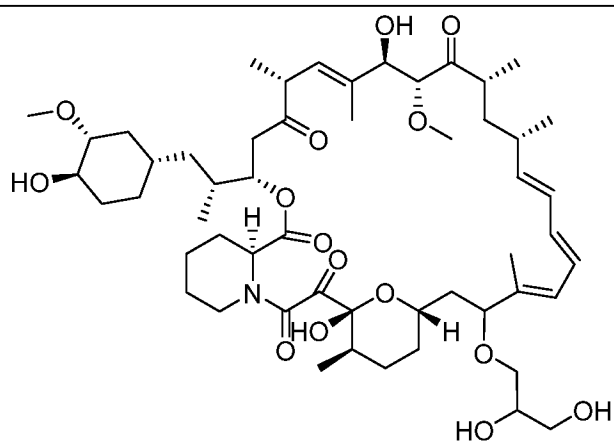


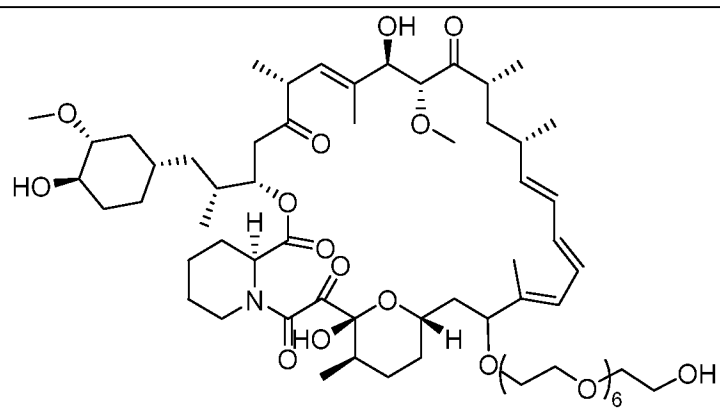
I-20



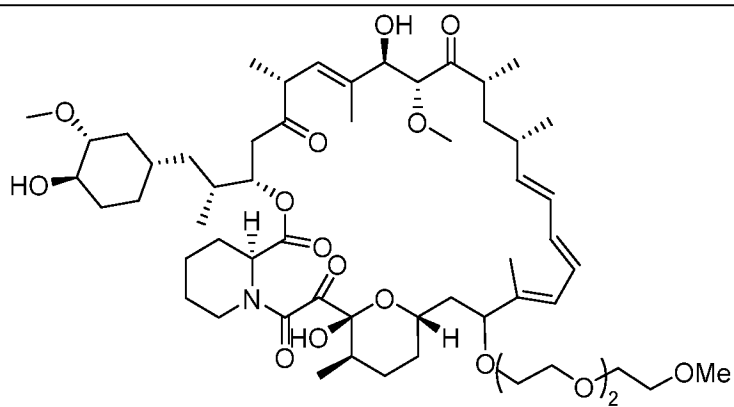
I-21



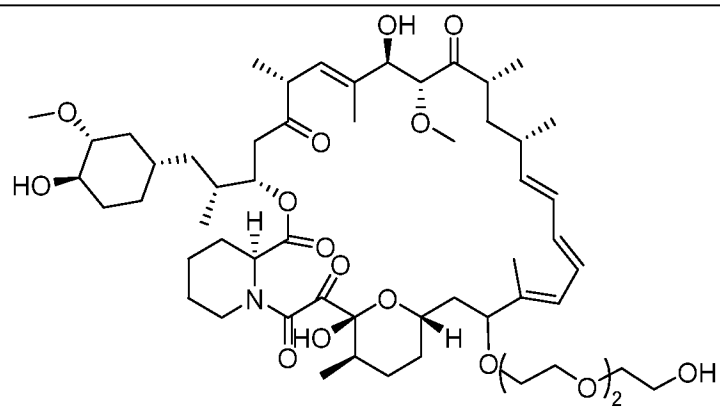
I-22**I-23****I-24****I-25**



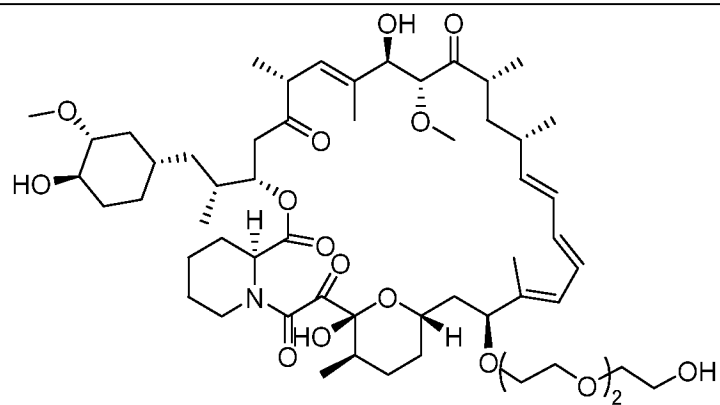
I-26



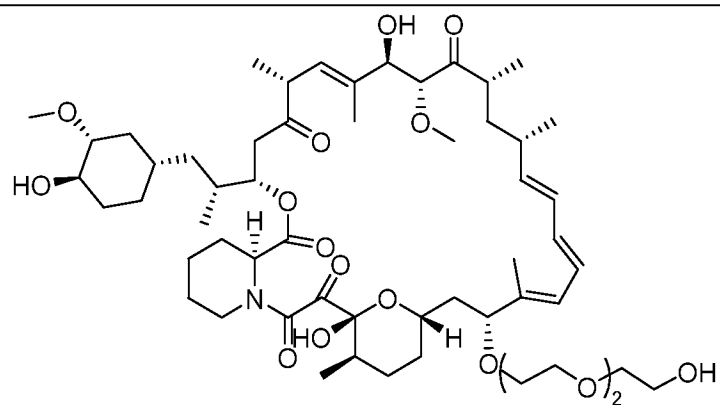
I-27



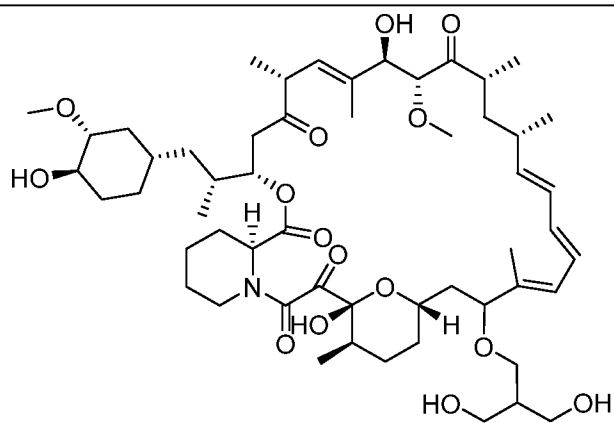
I-28



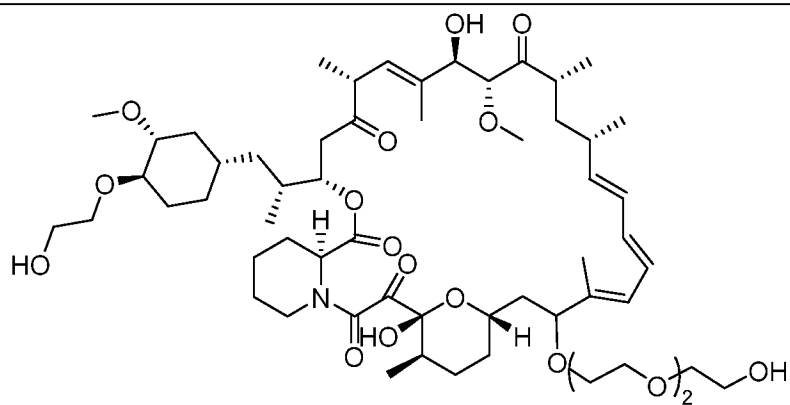
I-29



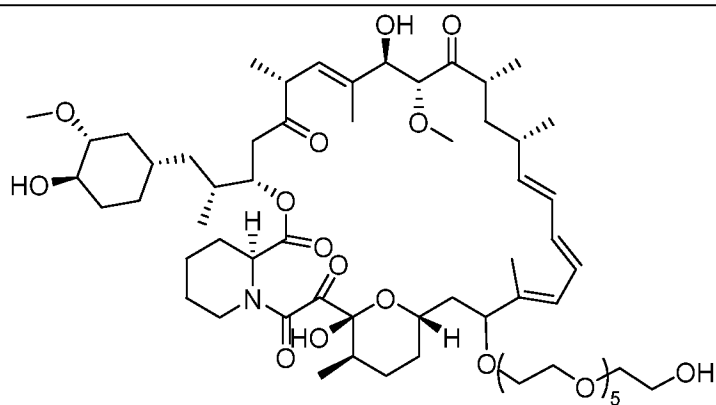
I-30



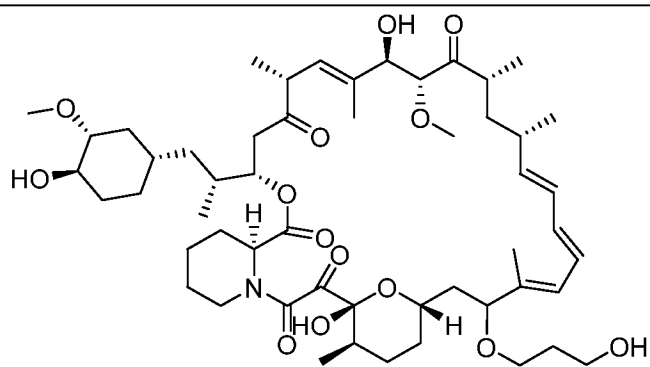
I-31



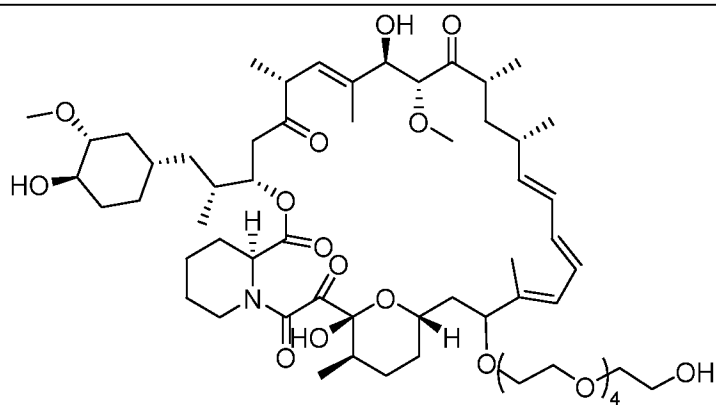
I-32



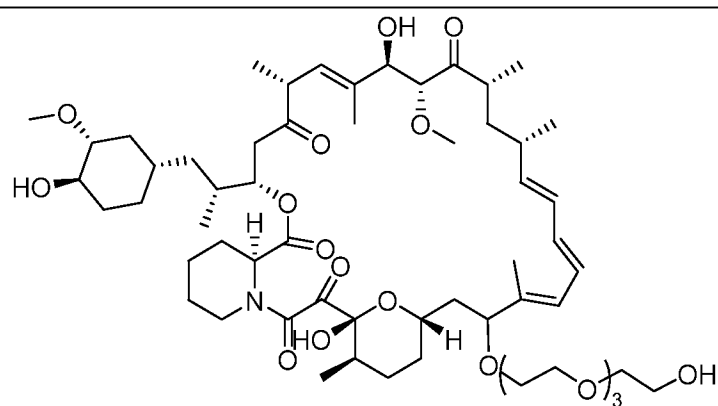
I-33



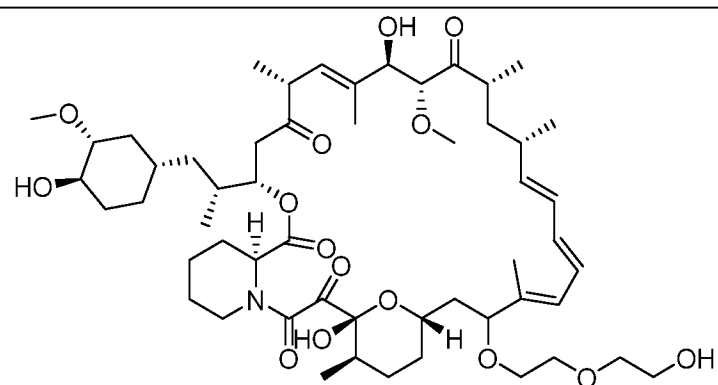
I-34



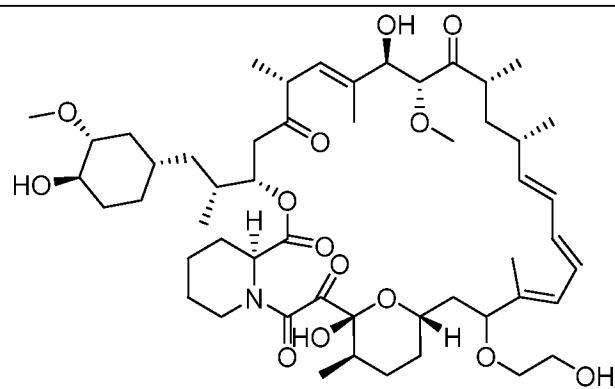
I-35



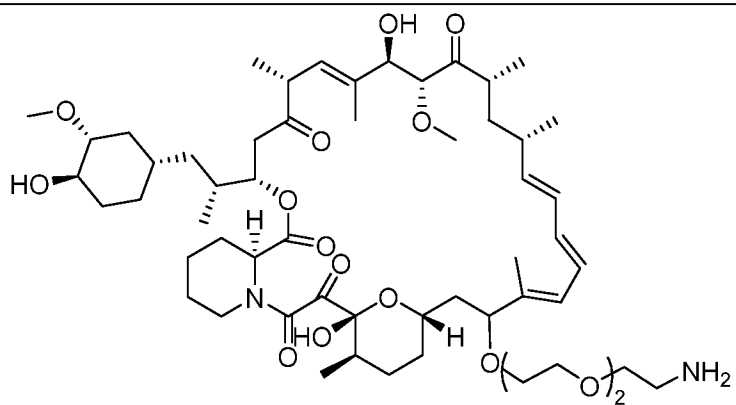
I-36



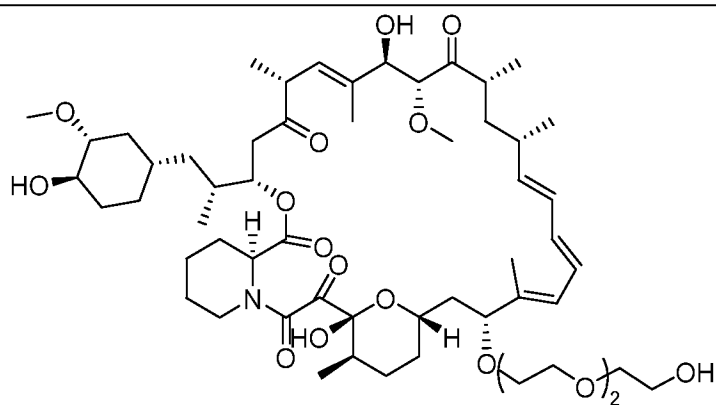
I-37



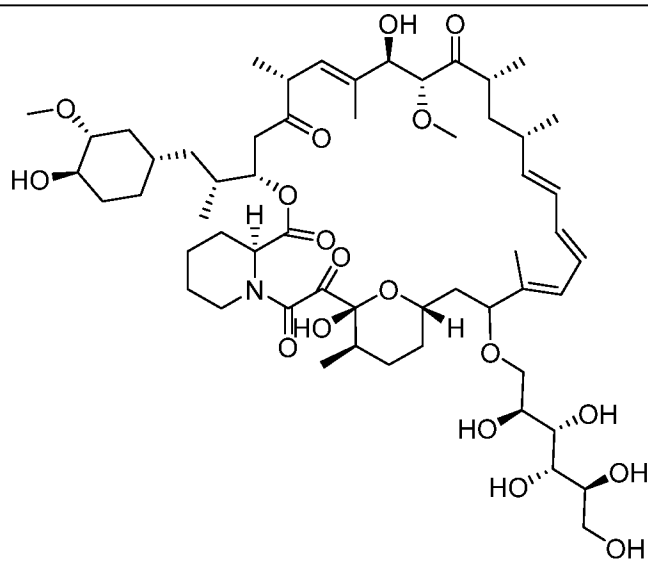
I-38



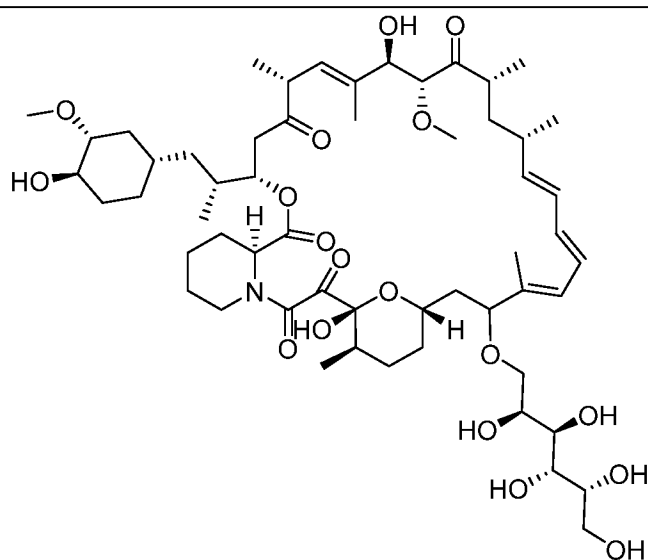
I-39



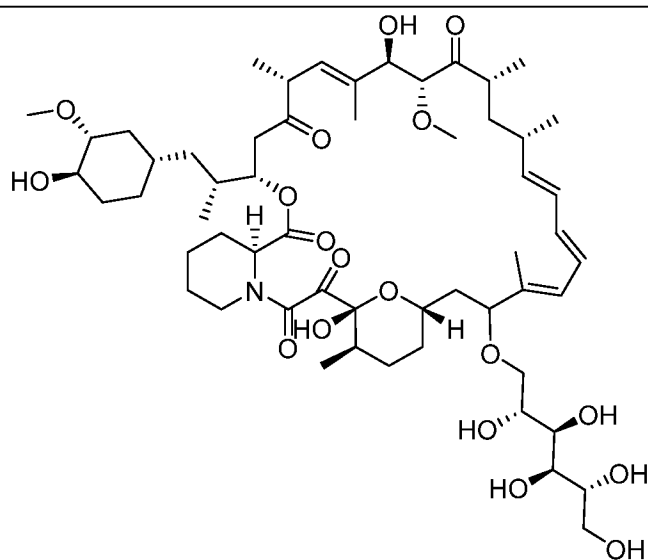
I-40



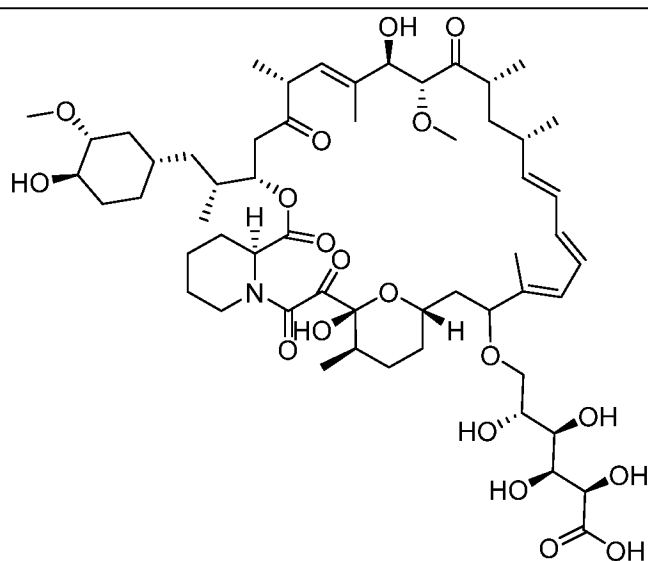
I-41



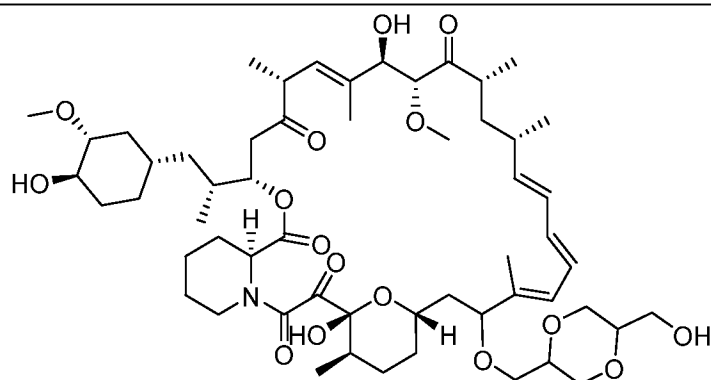
I-42



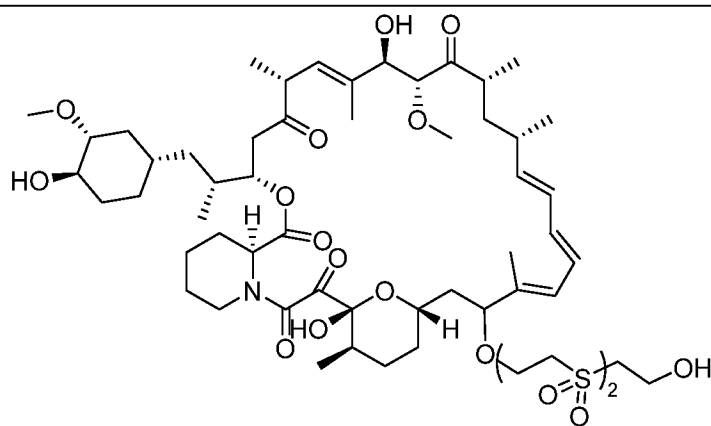
I-43



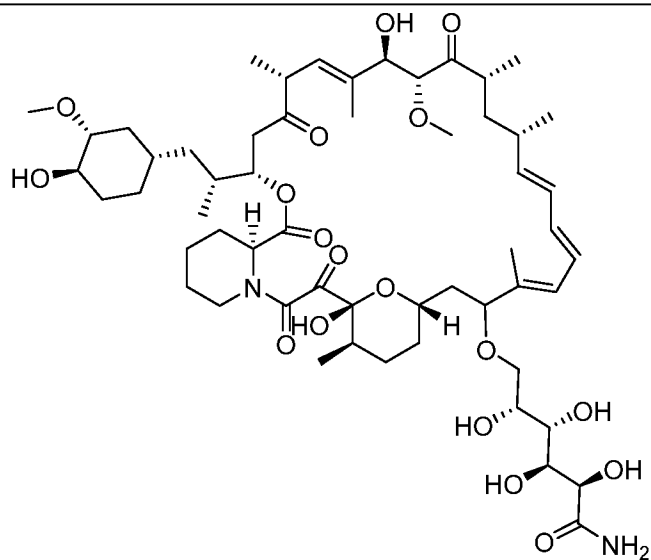
I-44



I-45

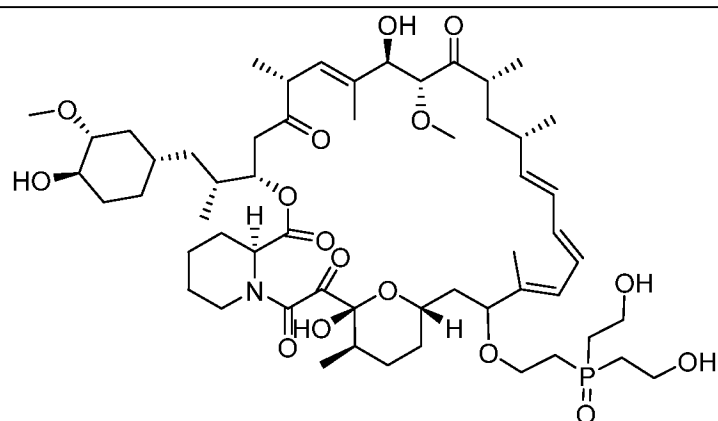


I-46

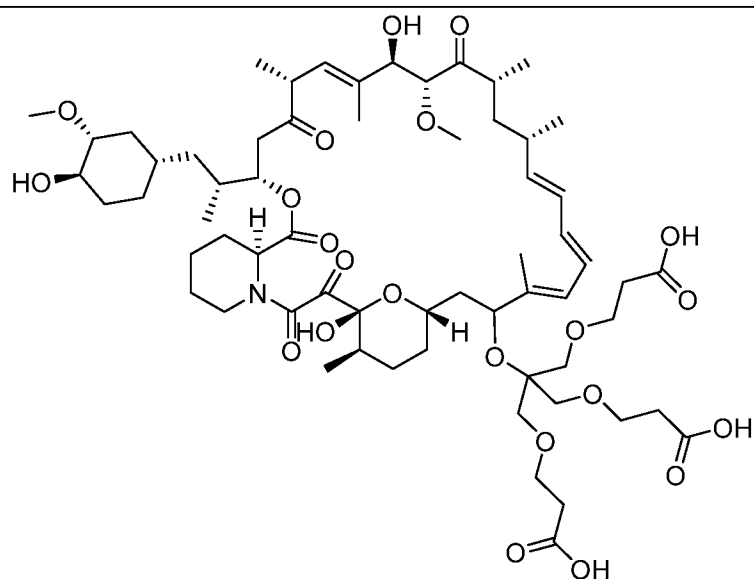


I-47

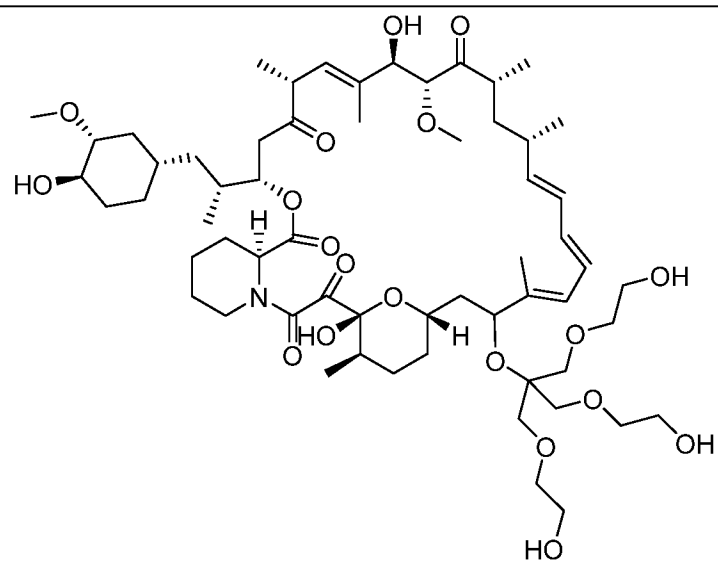




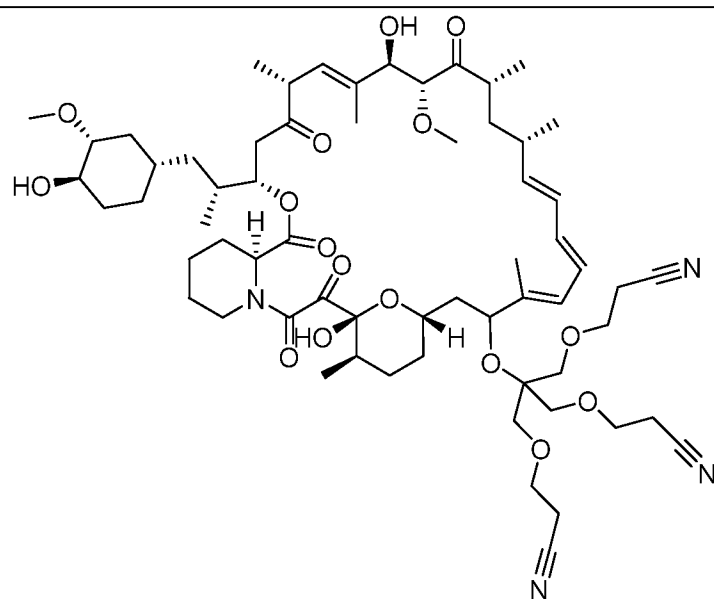
I-48



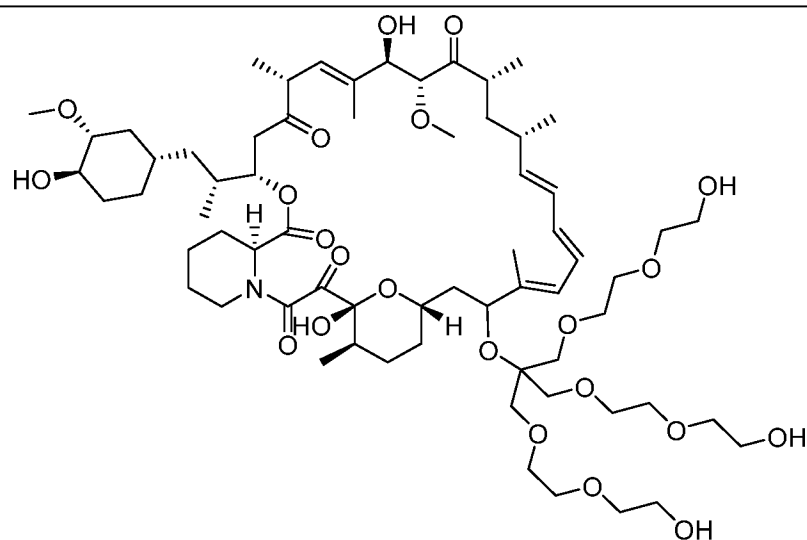
I-49



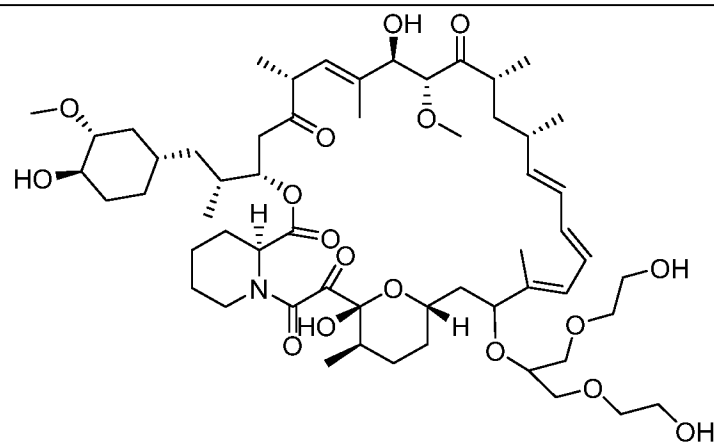
I-50



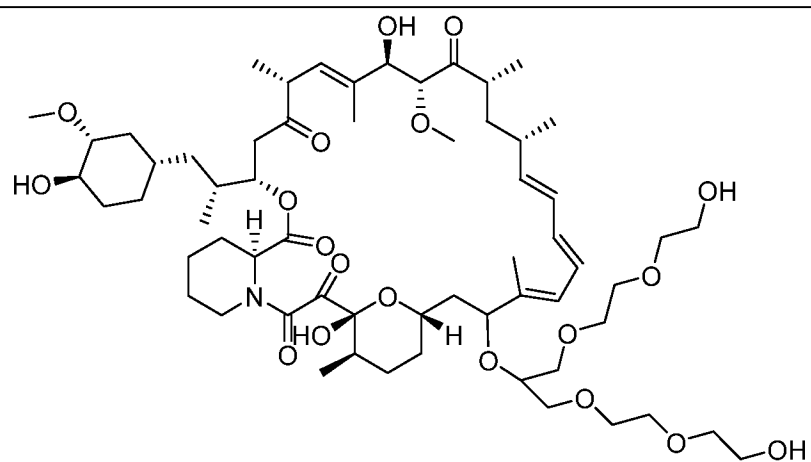
I-51



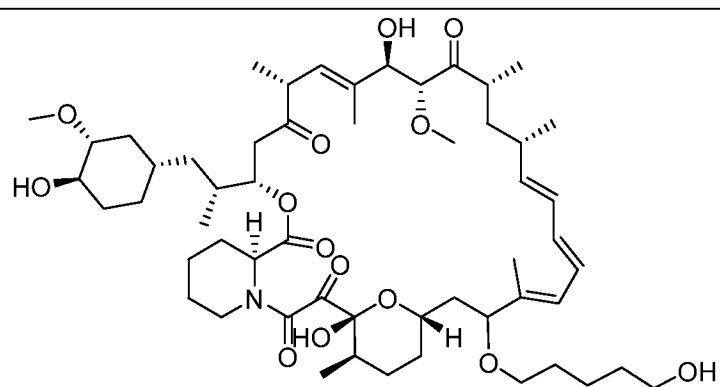
I-52



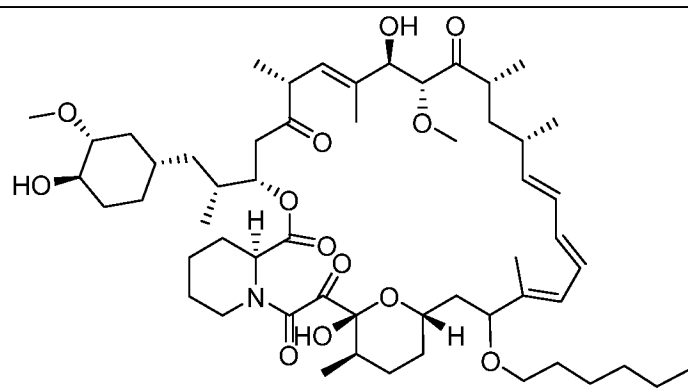
I-53



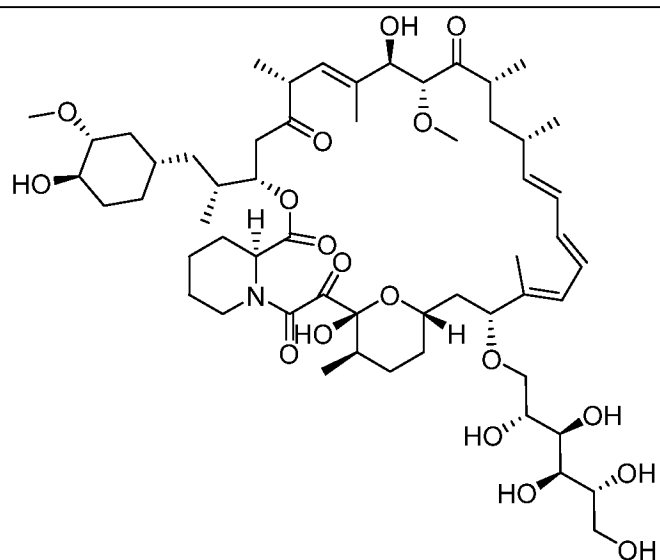
I-54



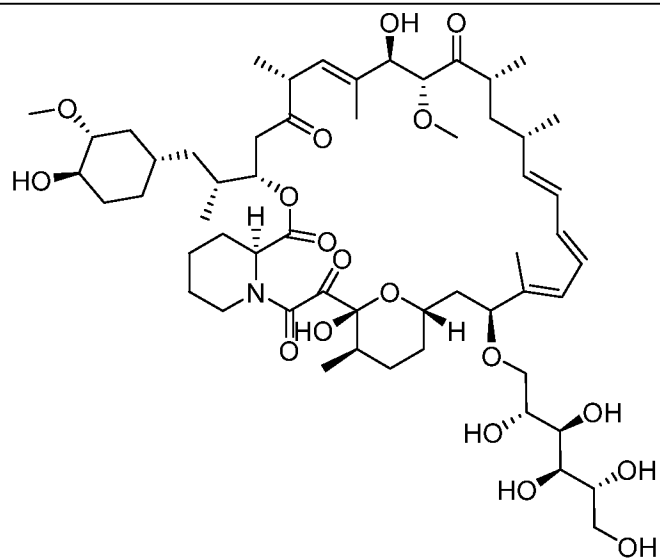
I-55



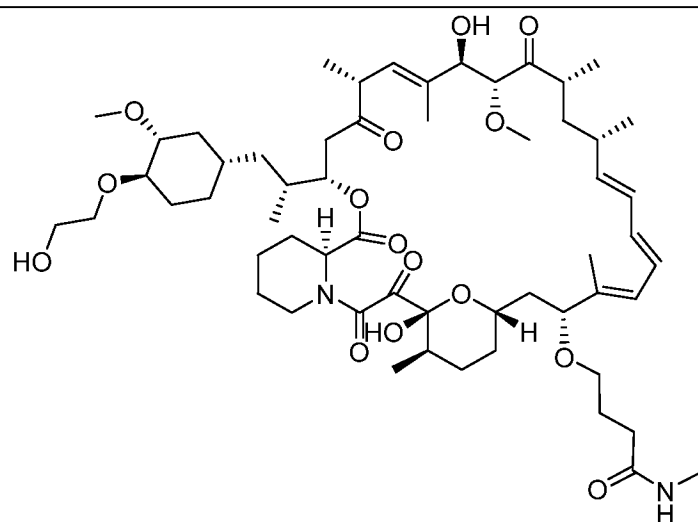
I-56



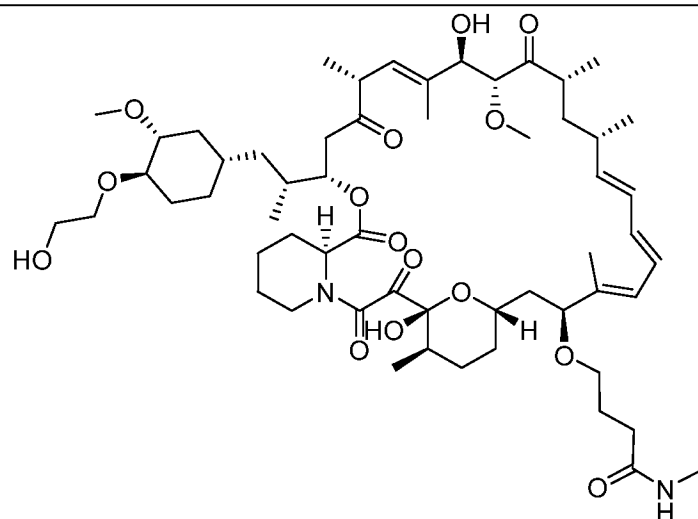
I-57



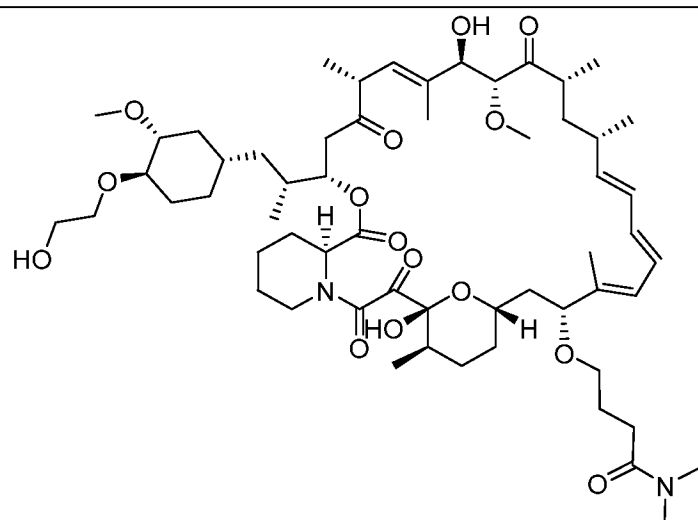
I-58



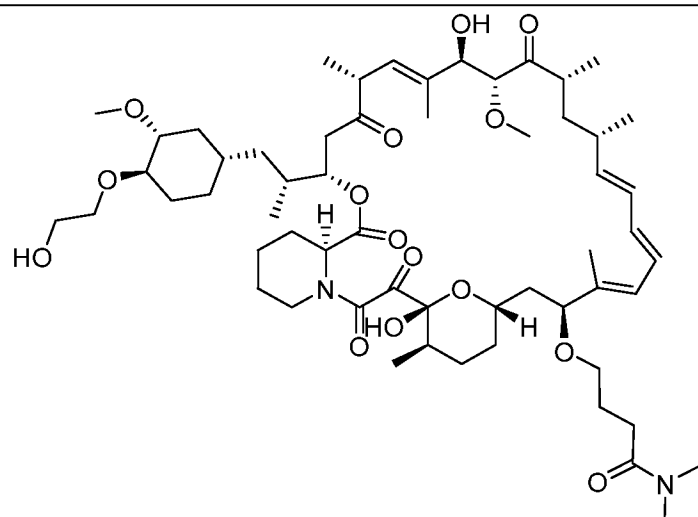
I-59



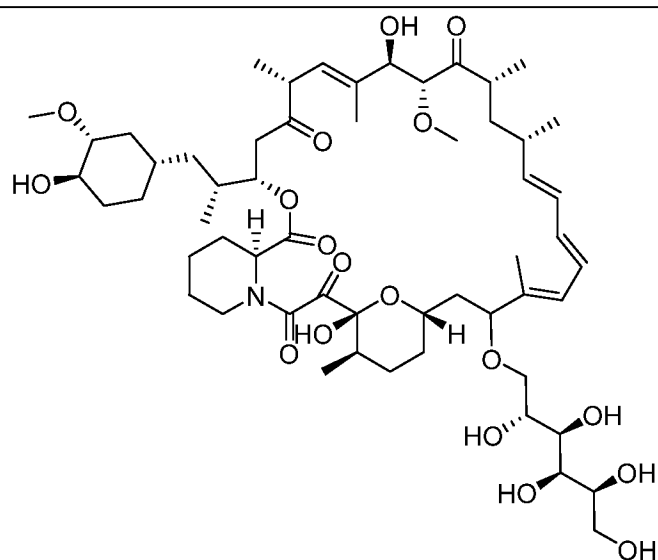
I-60



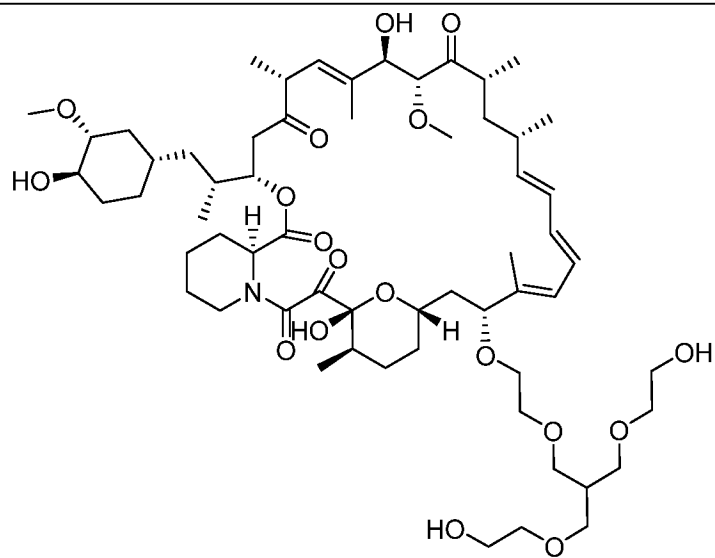
I-61



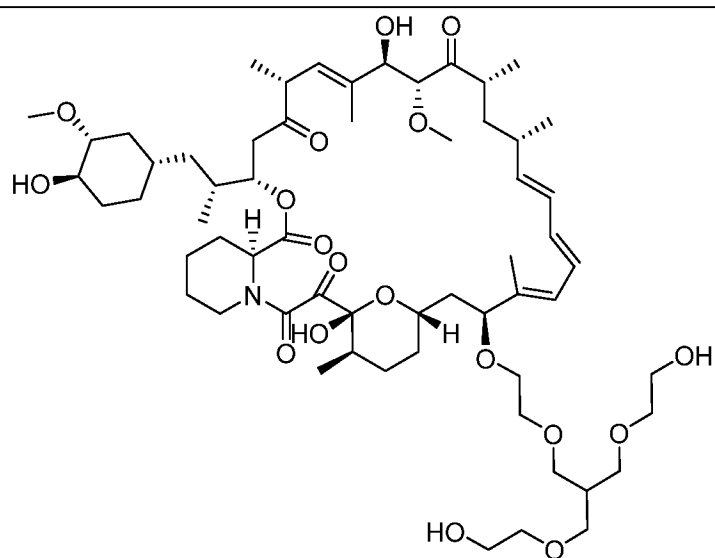
I-62



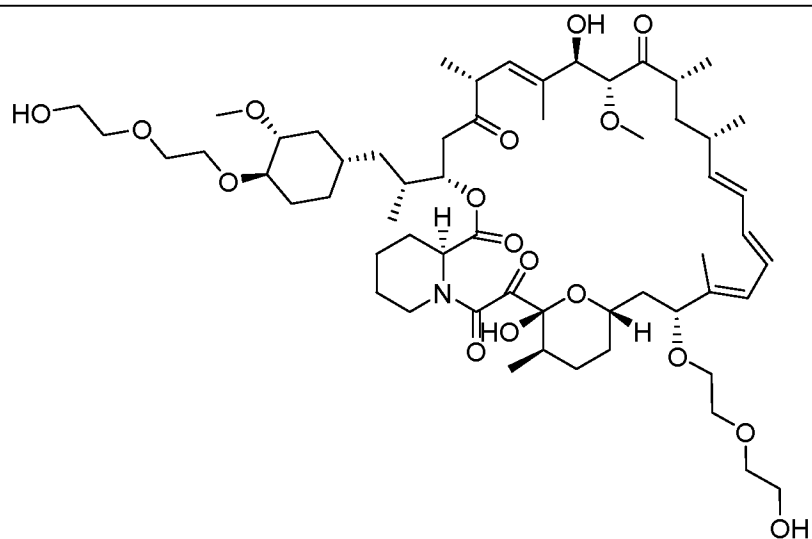
I-63



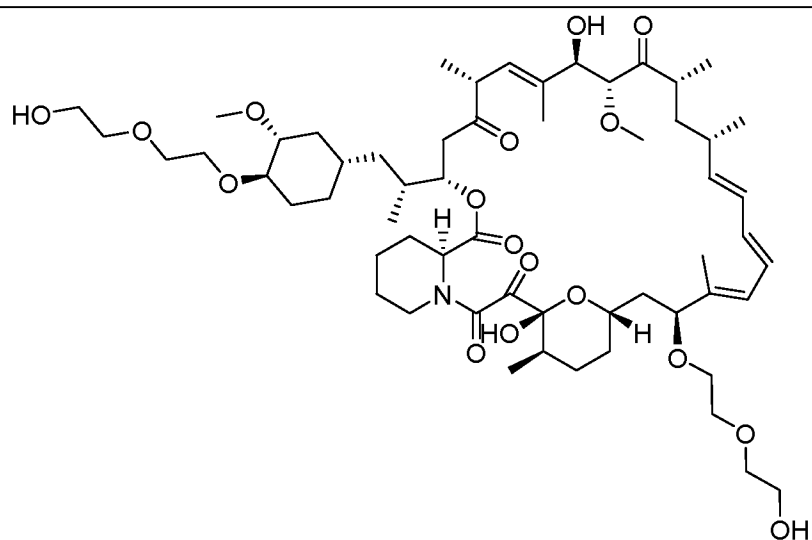
I-64



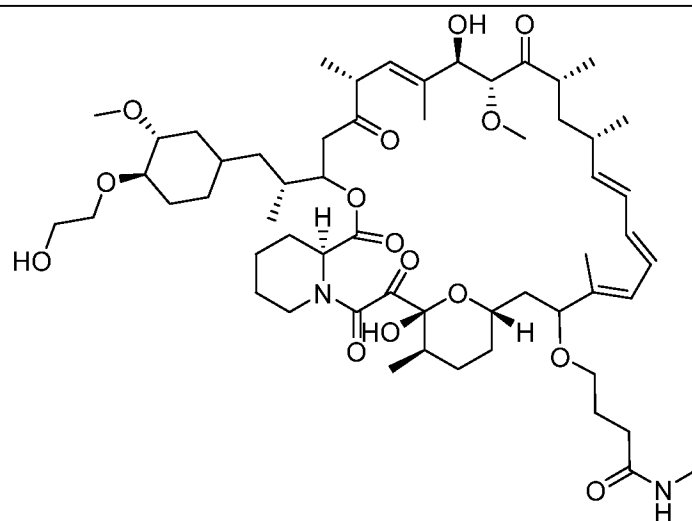
I-65



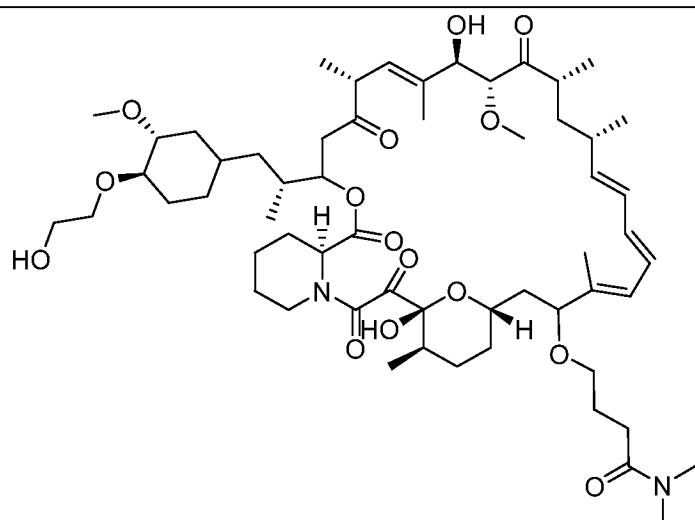
I-66



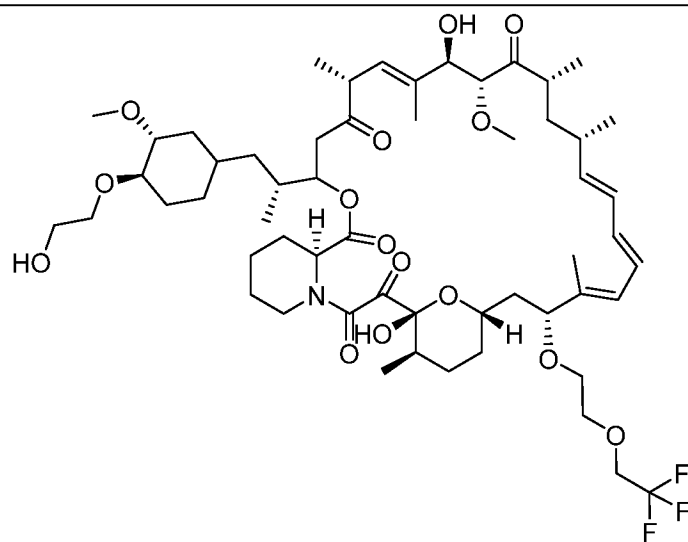
I-67



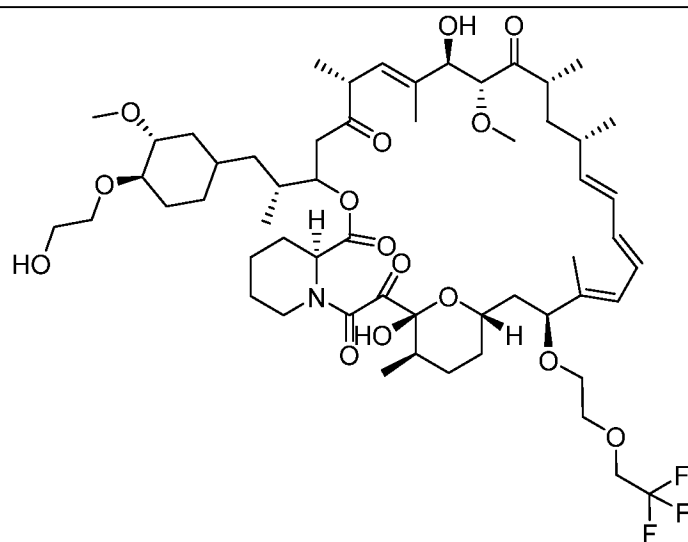
I-68



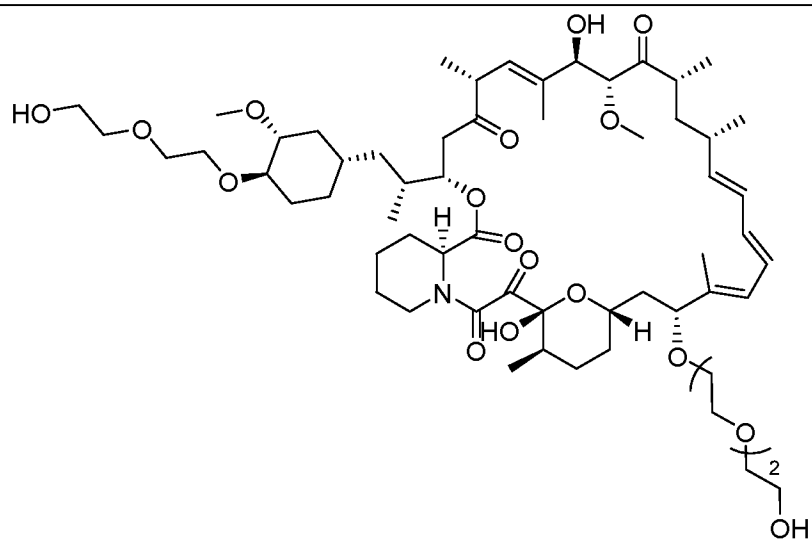
I-69



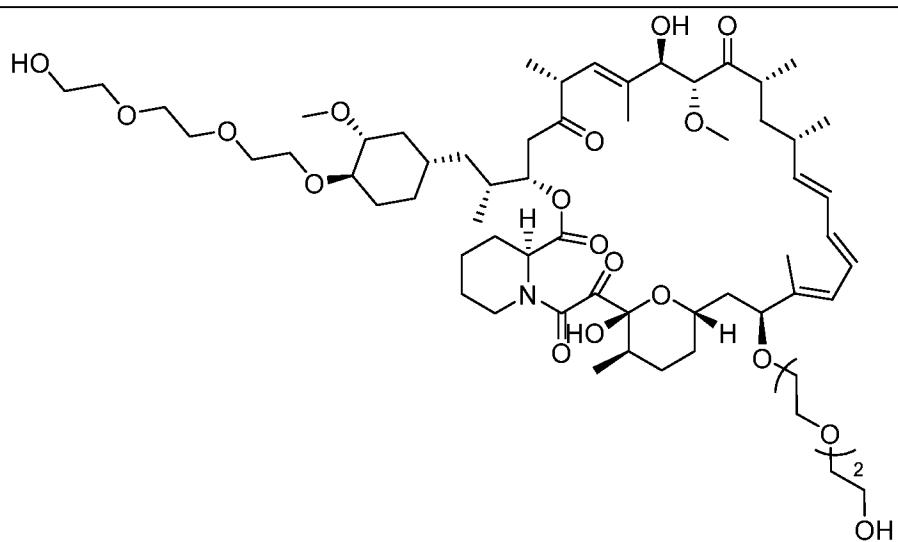
I-70



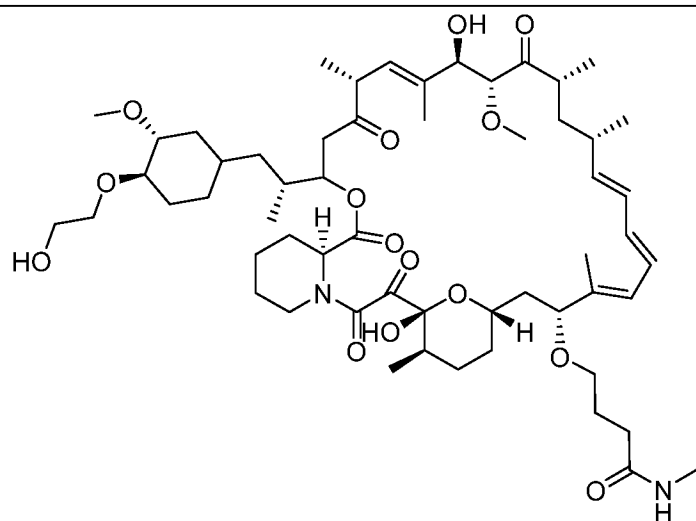
I-71



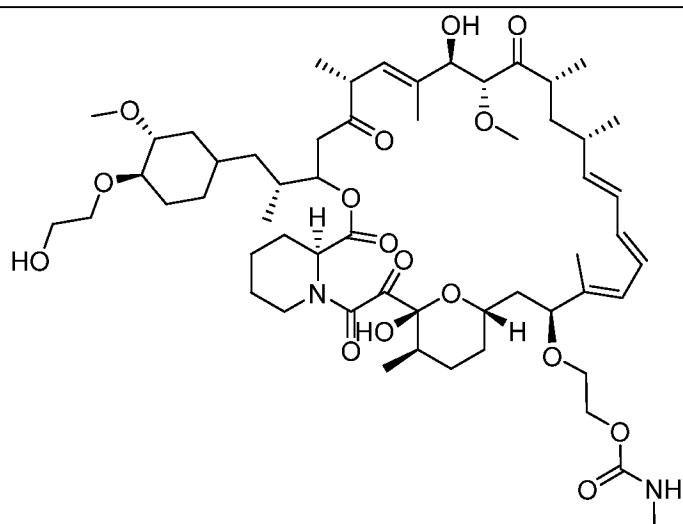
I-72



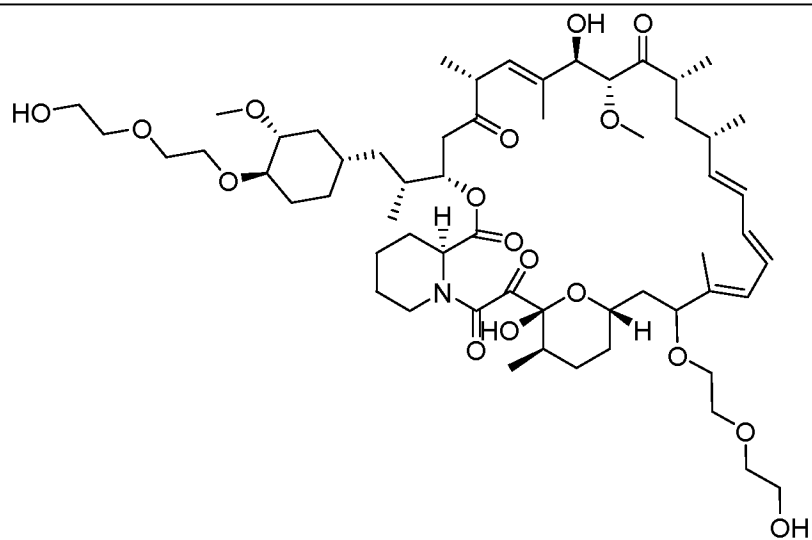
I-73



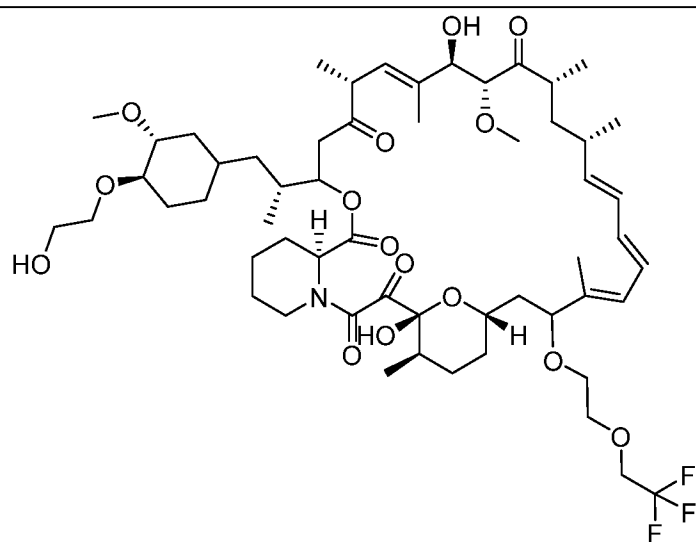
I-74



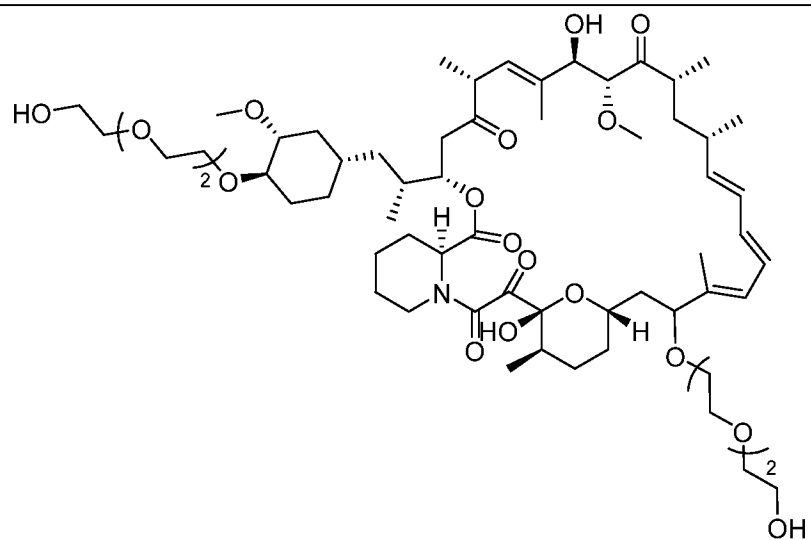
I-75



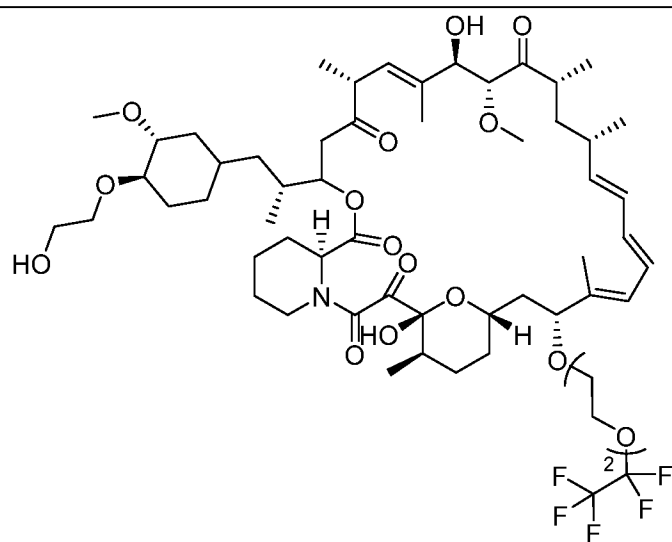
I-76



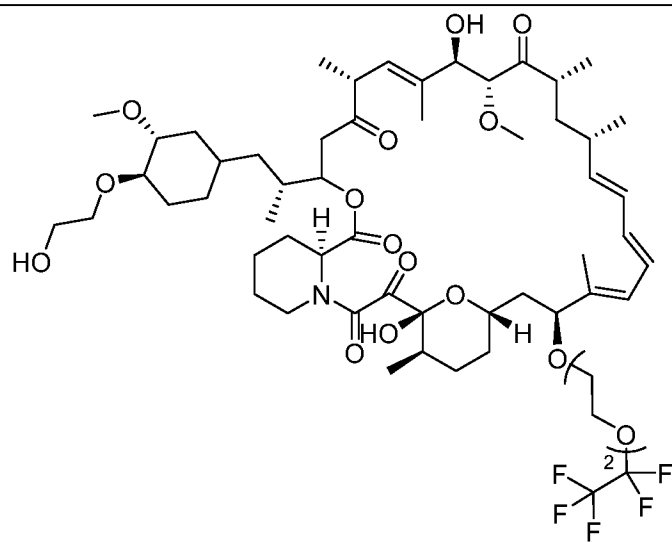
I-77



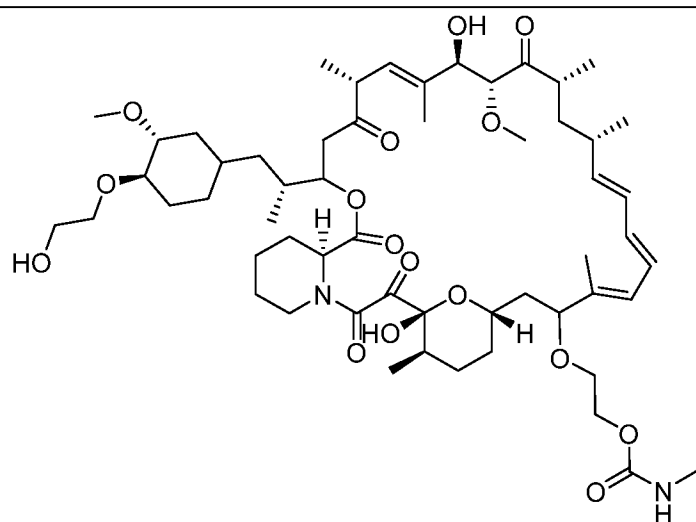
I-78



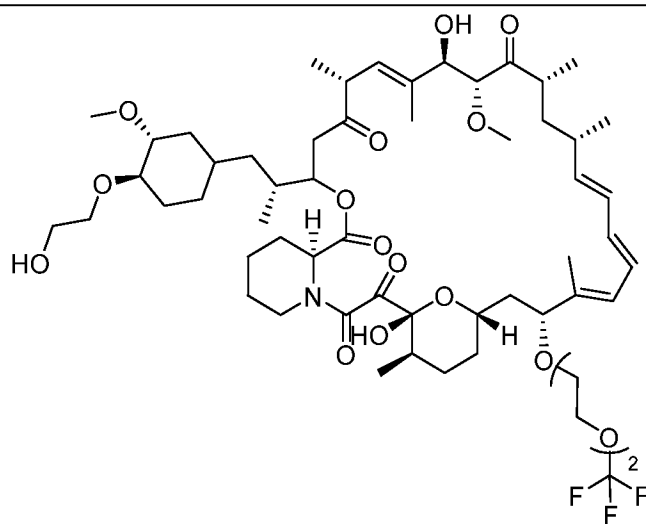
I-79



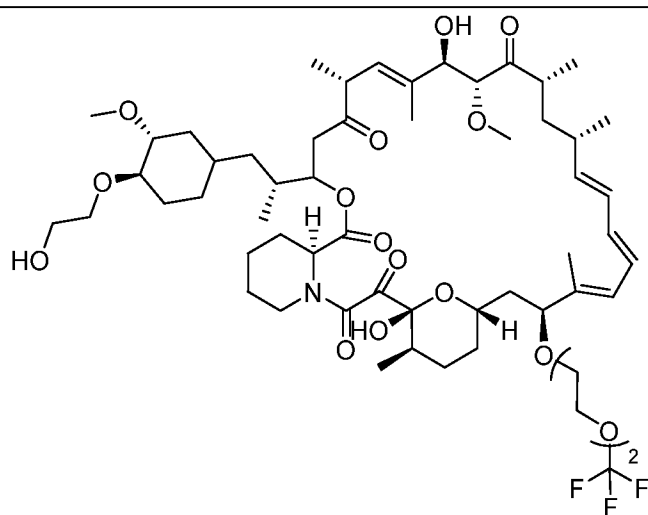
I-80



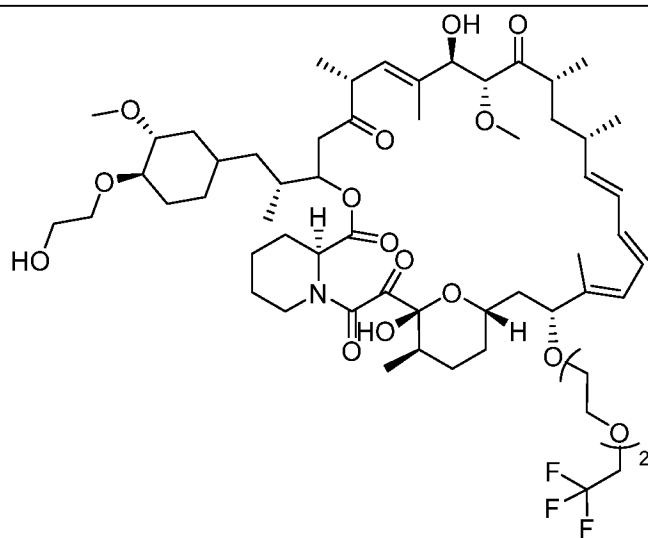
I-81



I-82

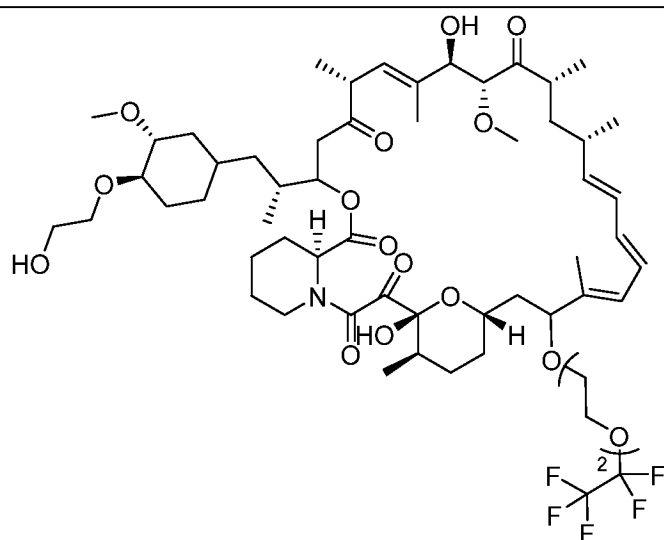


I-83

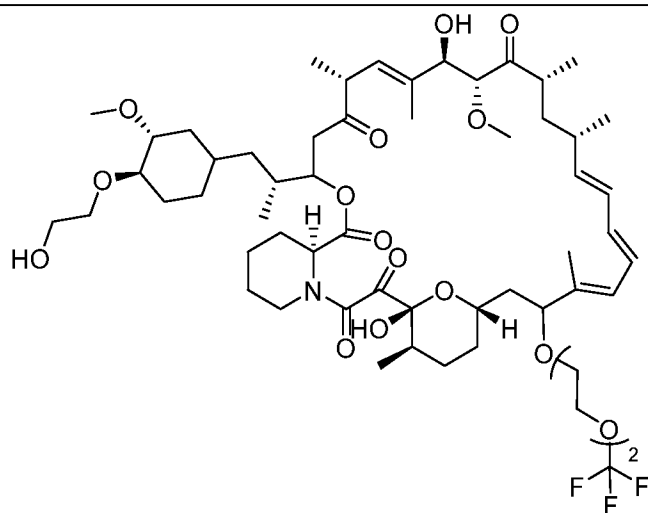


I-84

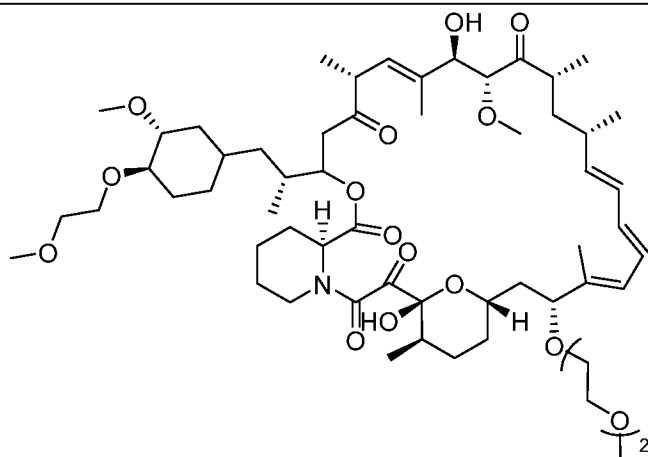




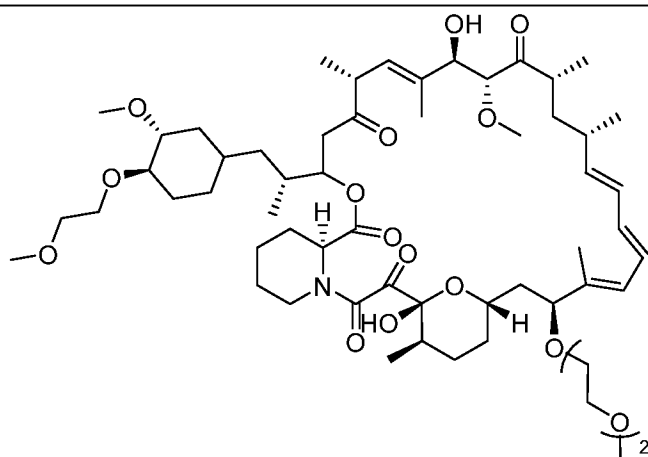
I-87



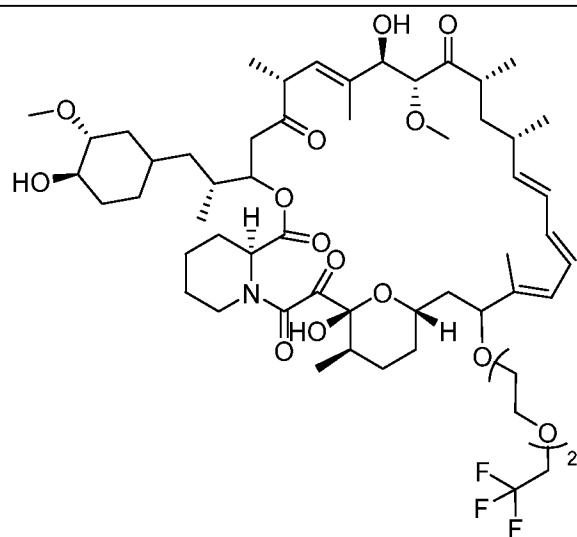
I-88



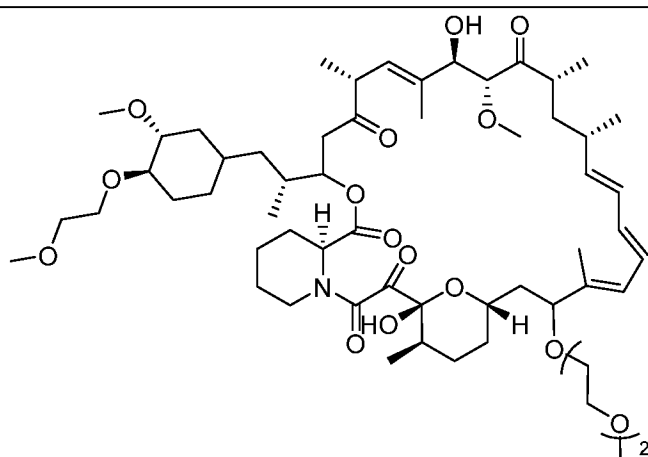
I-89



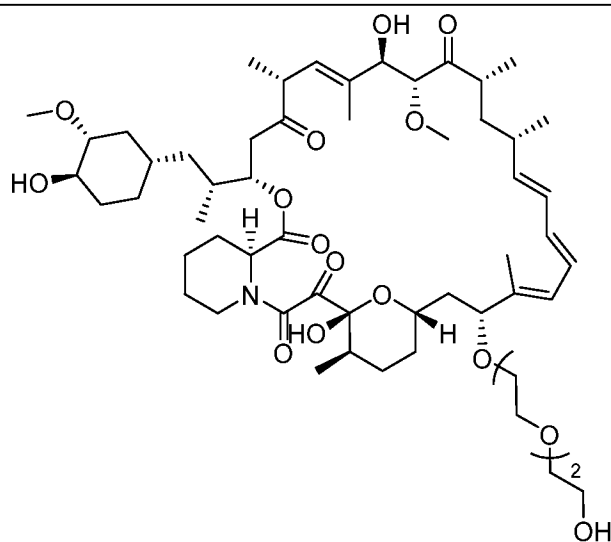
I-90



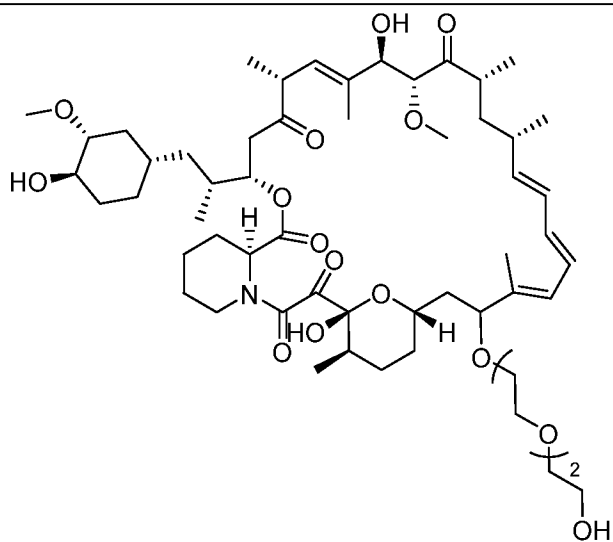
I-91



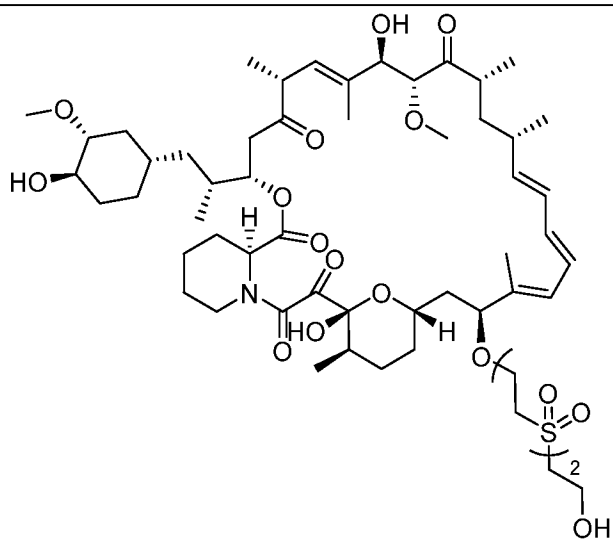
I-92



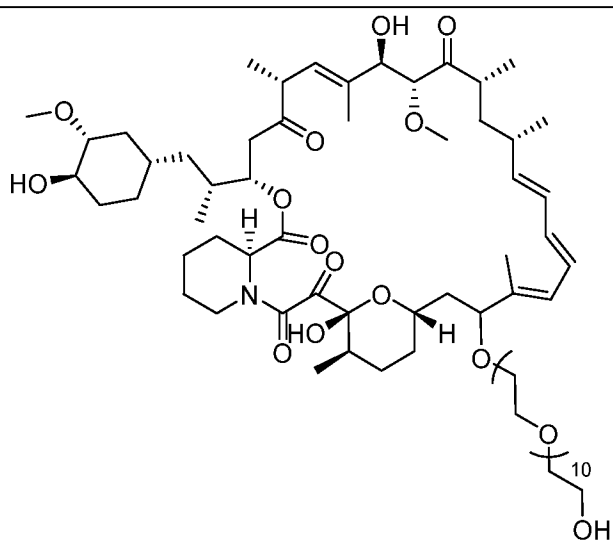
I-93



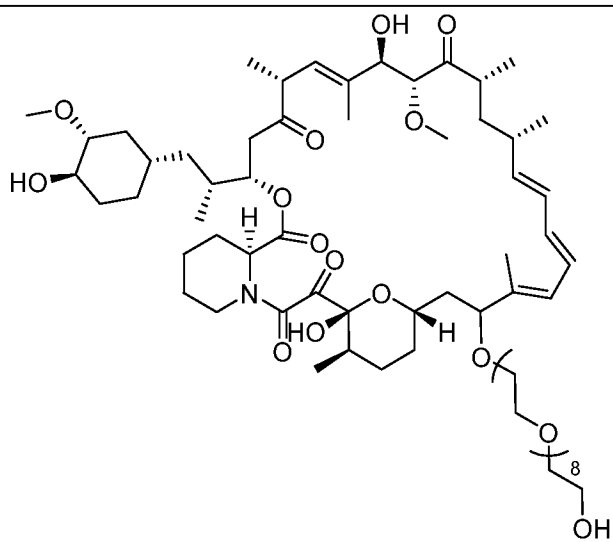
I-94



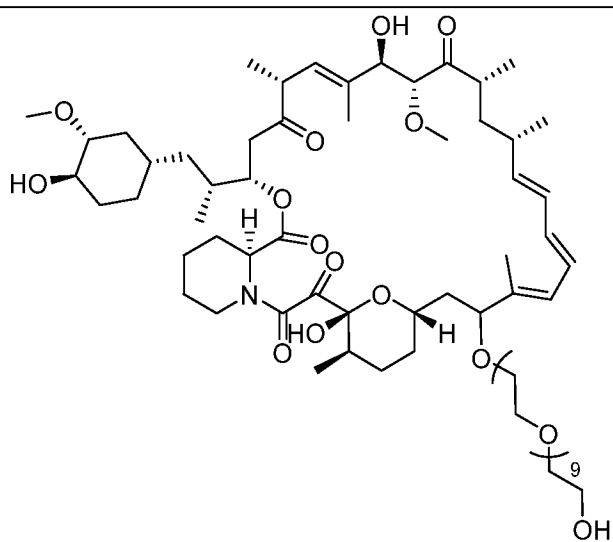
I-95



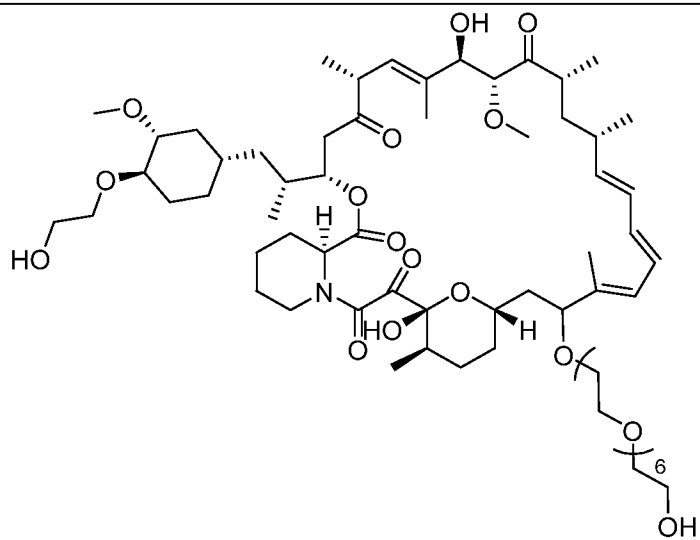
I-96



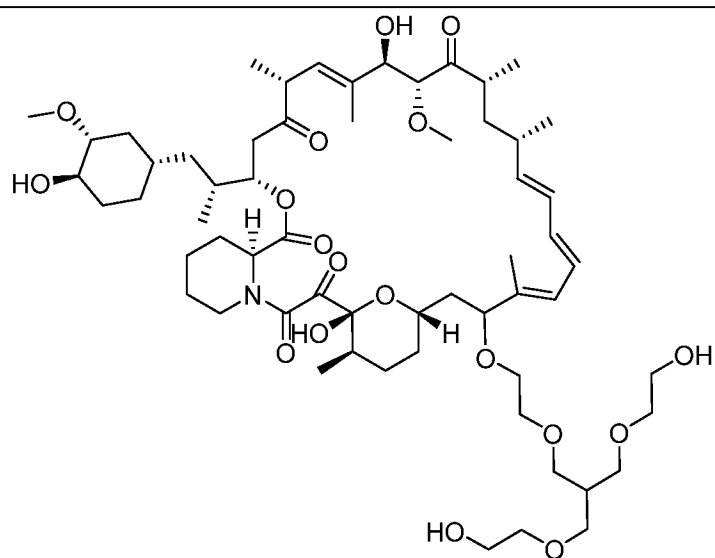
I-97



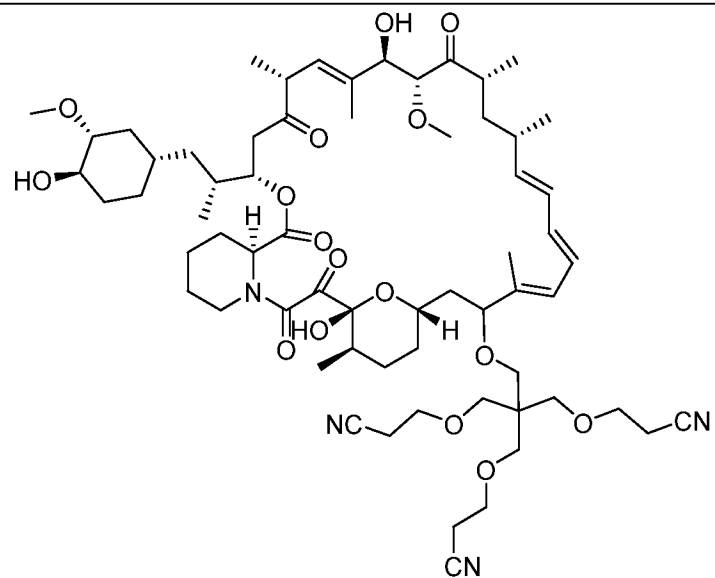
I-98



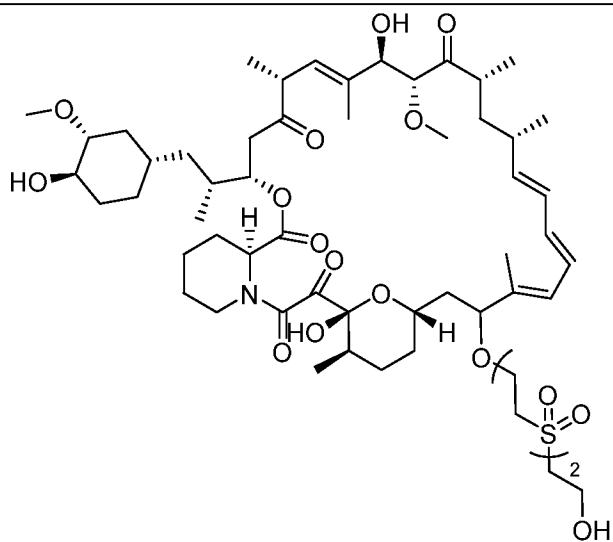
I-99



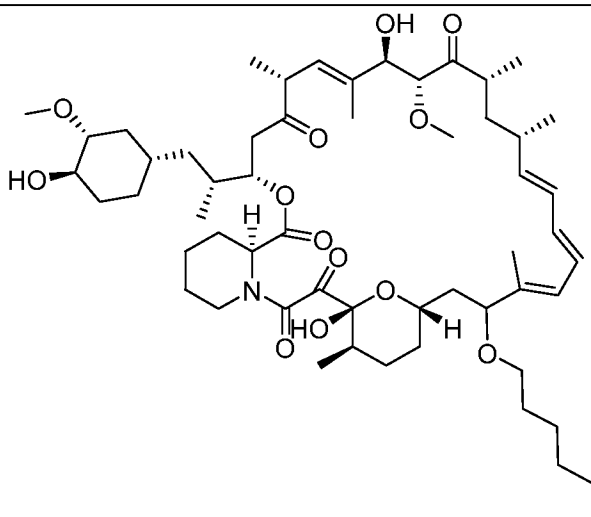
I-100



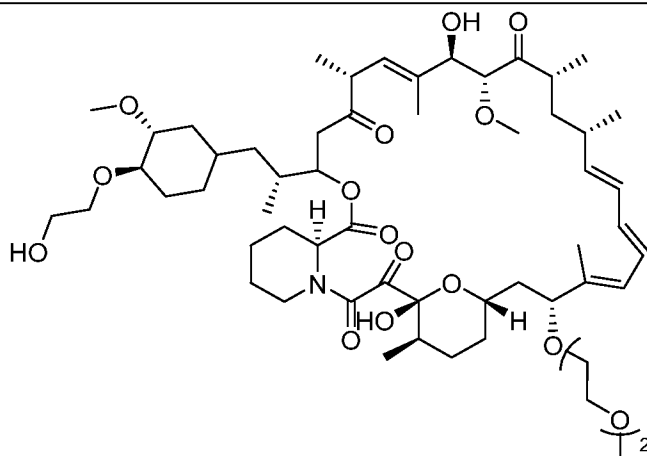
I-101



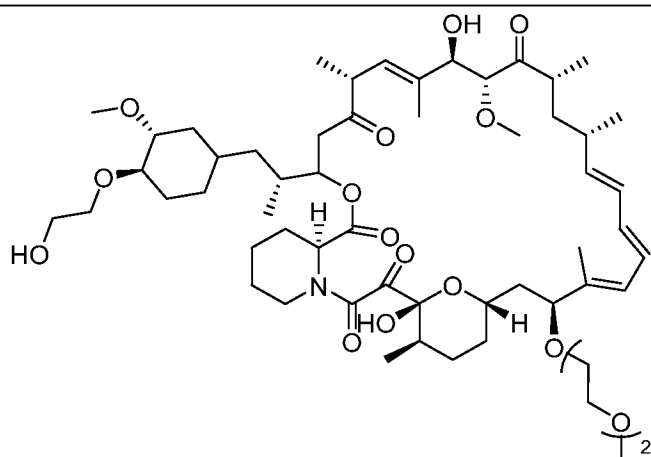
I-102



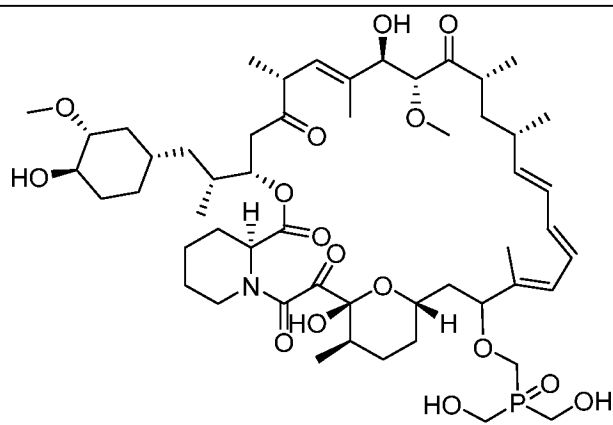
I-103



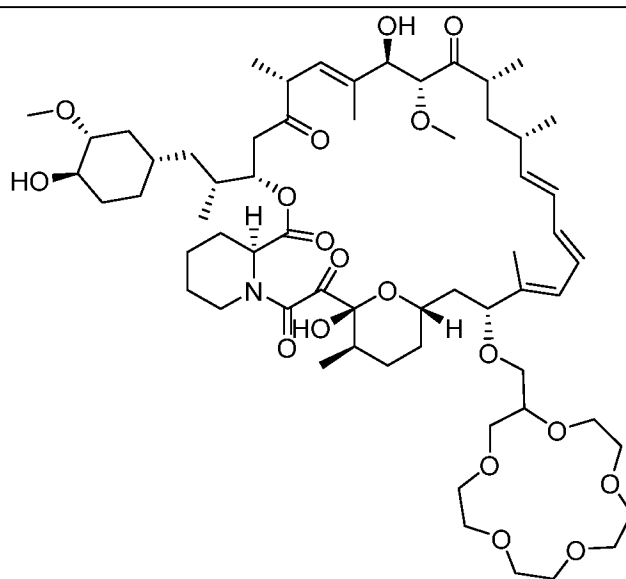
I-104



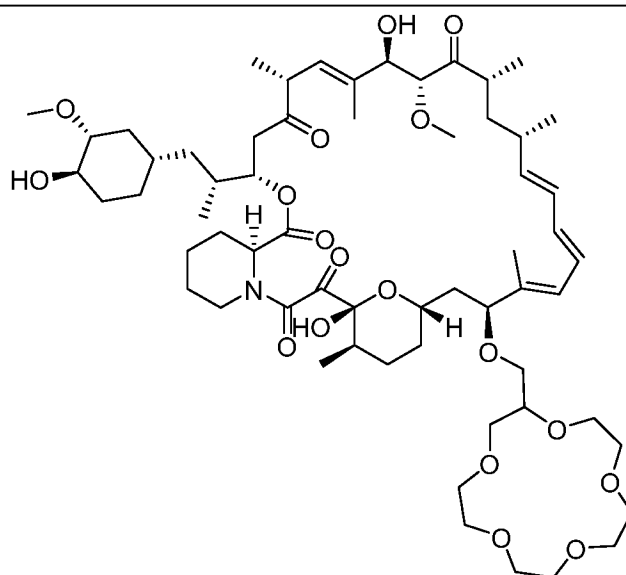
I-105



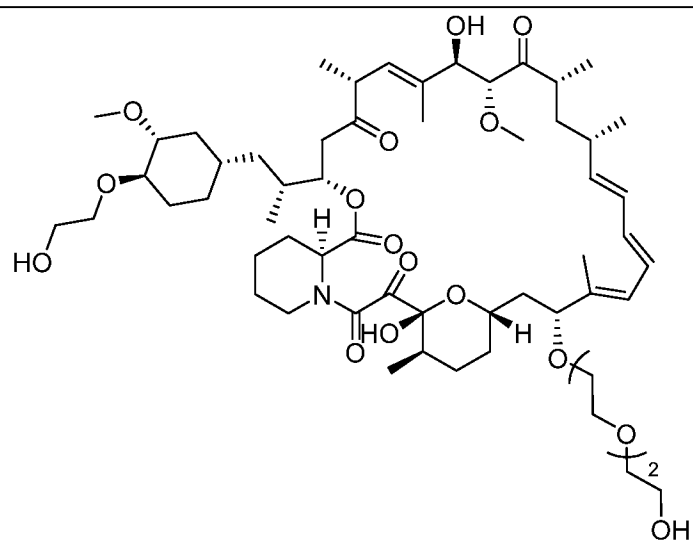
I-106



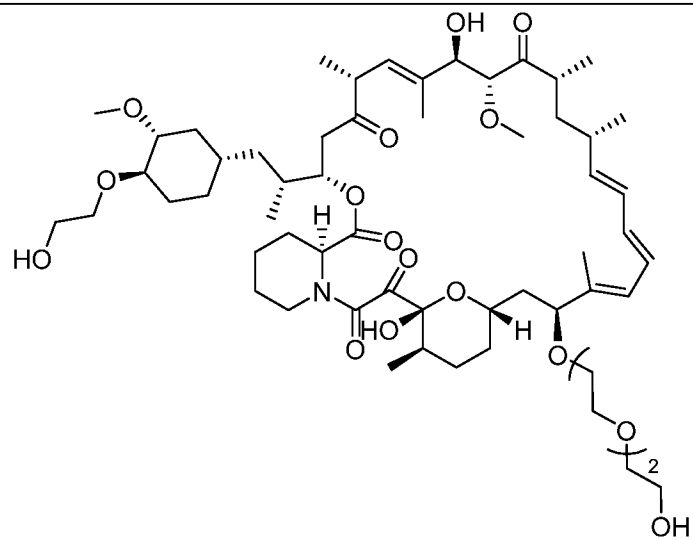
I-107



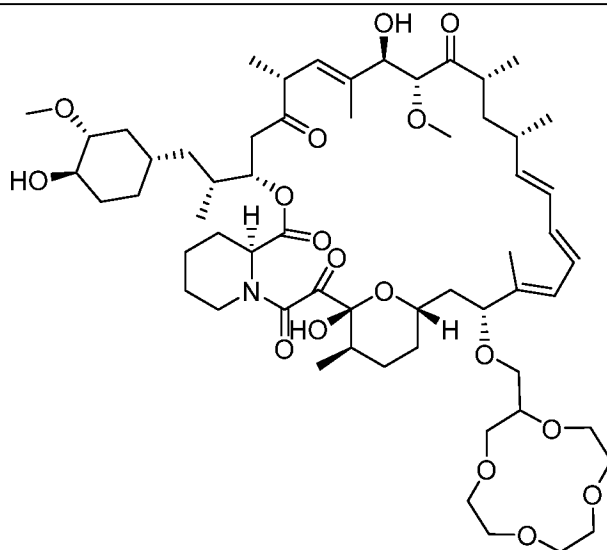
I-108



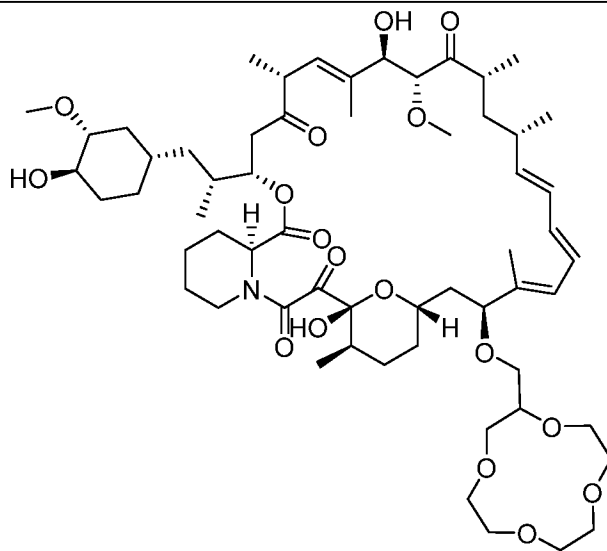
I-109



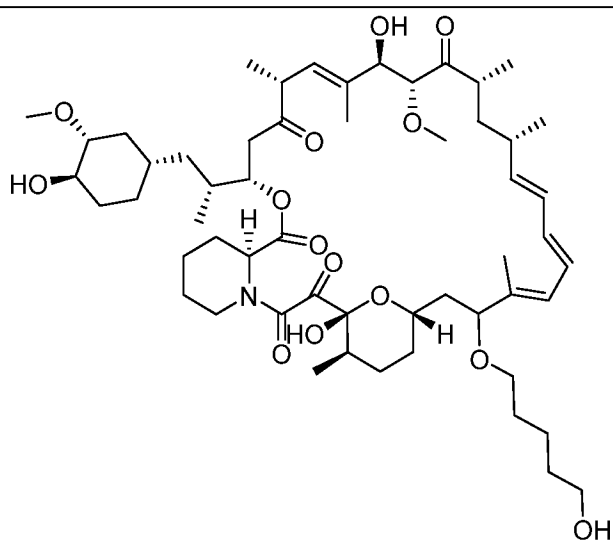
I-110



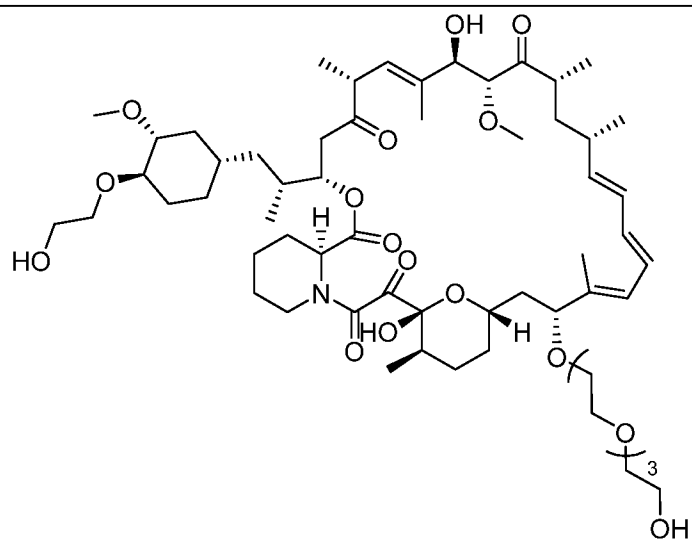
I-111



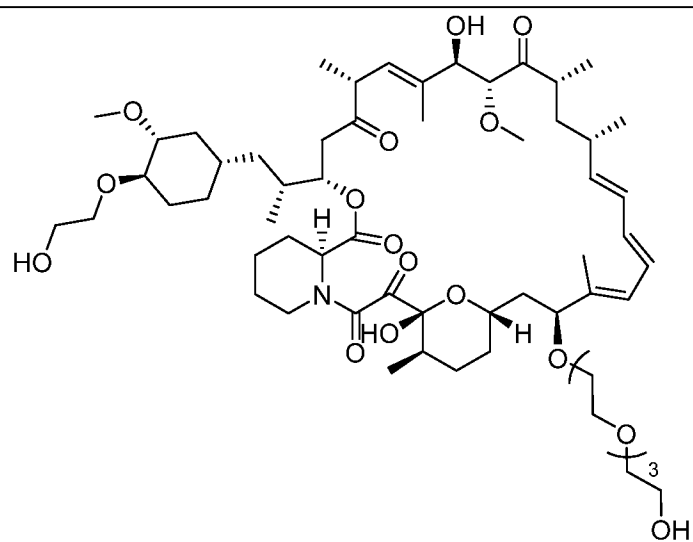
I-112



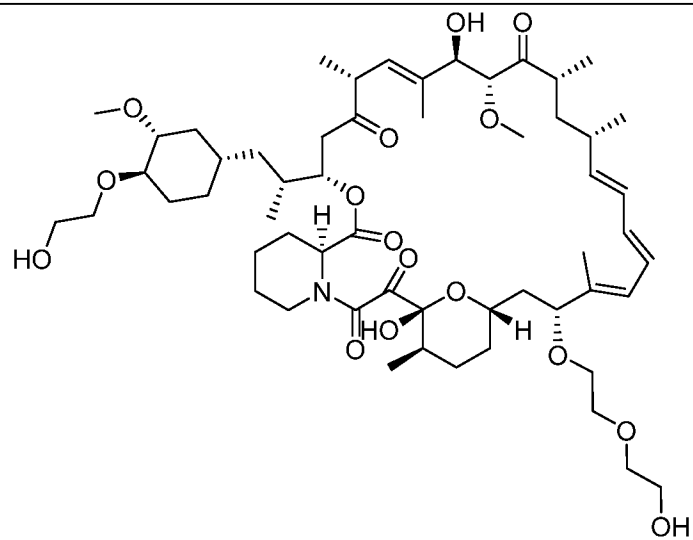
I-113



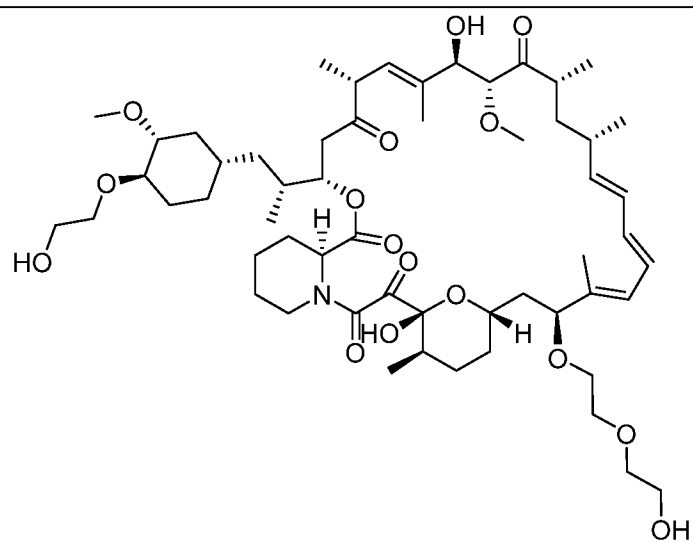
I-114



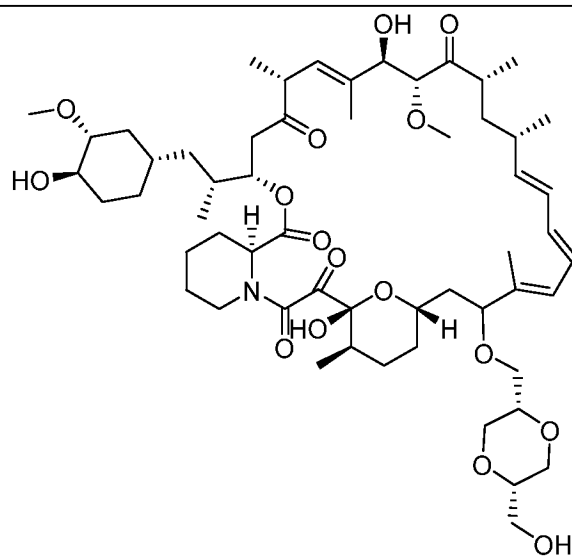
I-115



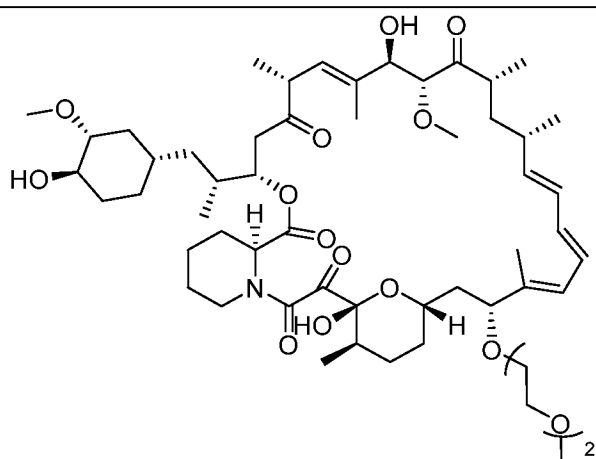
I-116



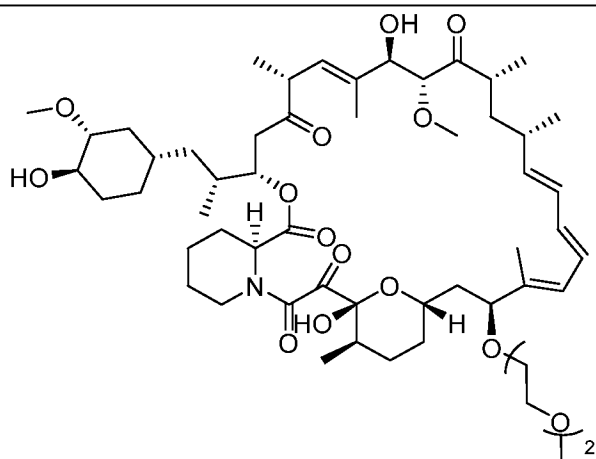
I-117



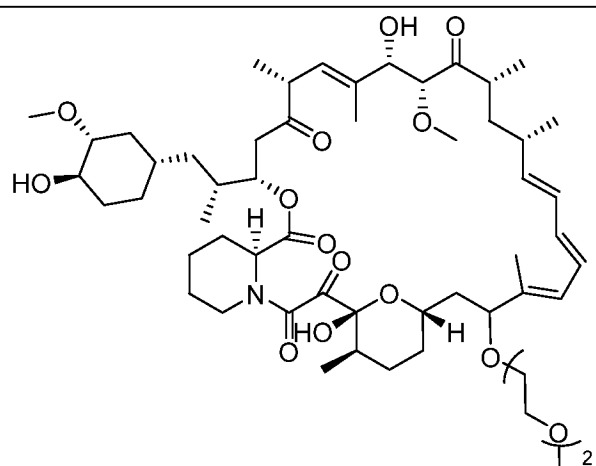
I-118



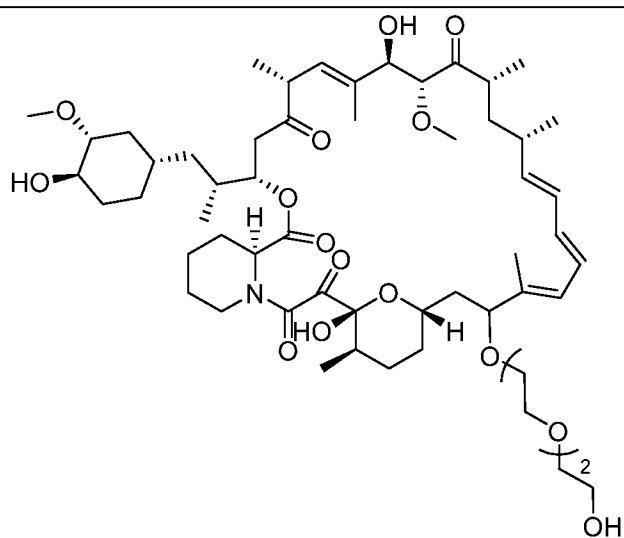
I-119



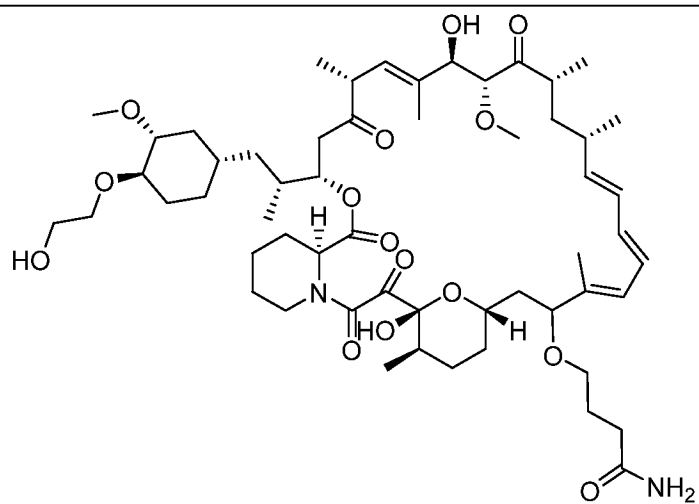
I-120



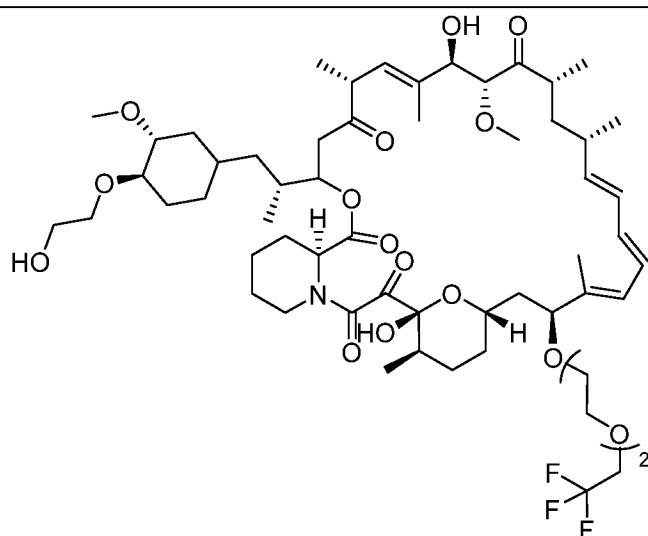
I-121



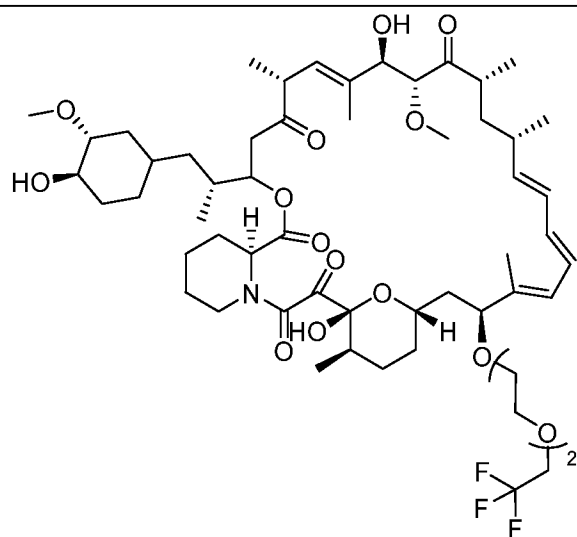
I-122



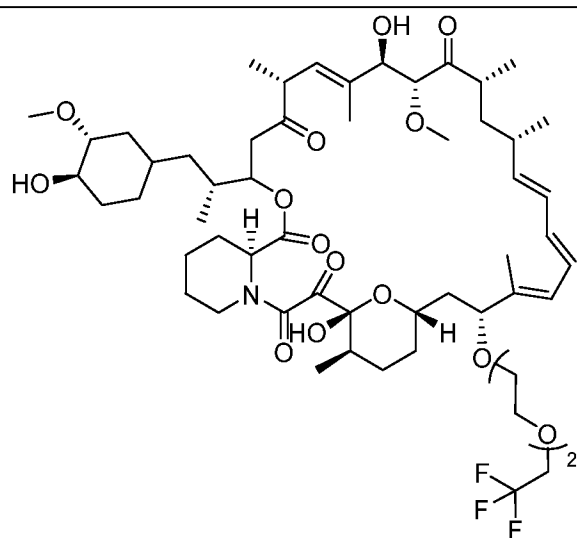
I-123



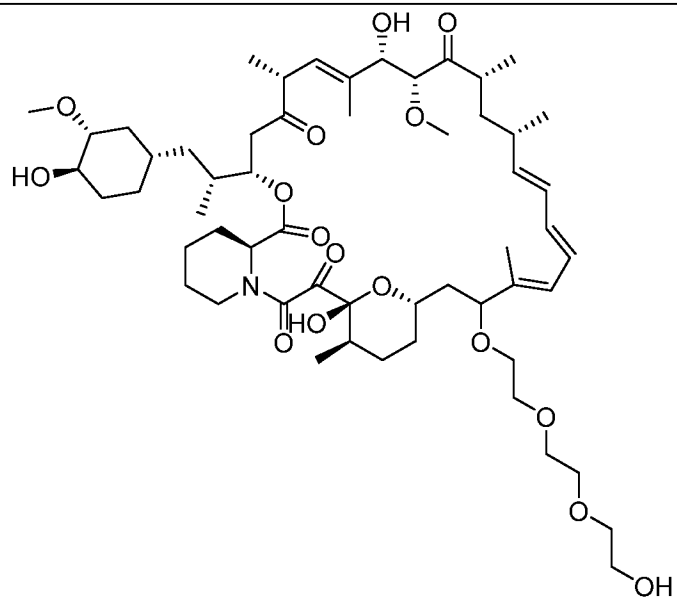
I-124



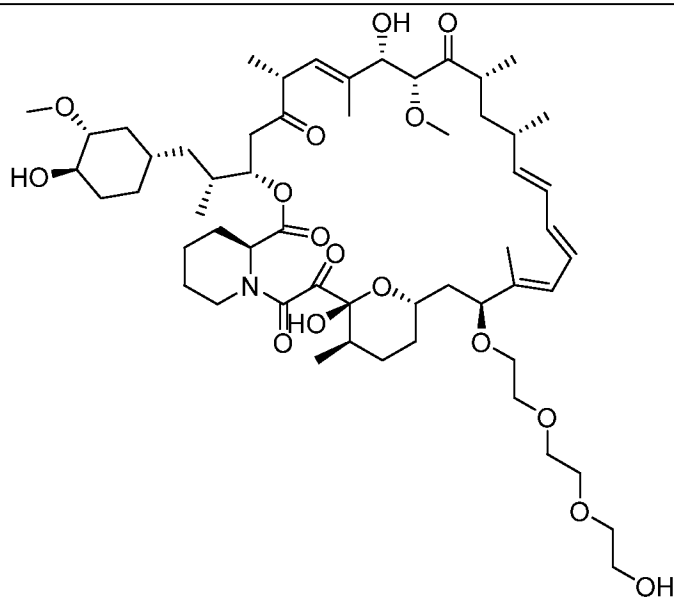
I-125



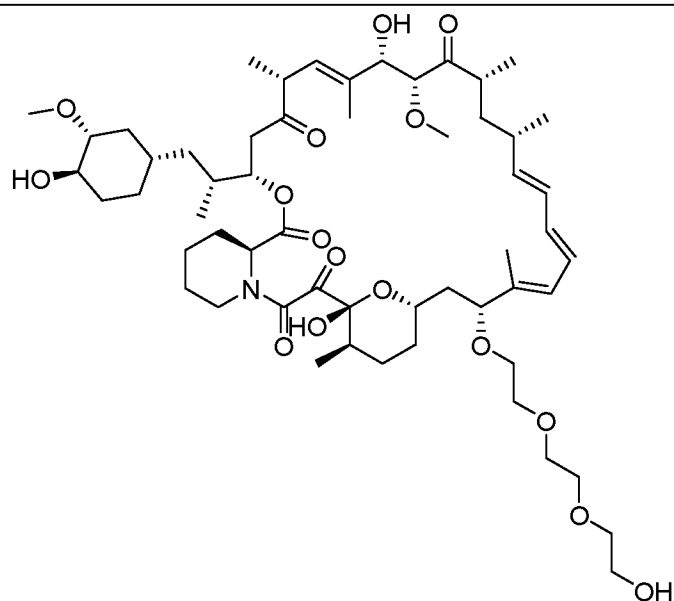
I-126



I-127



I-128



I-129

[00163] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, изображенное выше в **таблице 1**, или его фармацевтически приемлемая соль. Очевидно, что в настоящем изобретении также предложено соединение, изображенное выше в **таблице 1**, в виде рацемической смеси изомеров по положению C7, или его фармацевтически приемлемая соль. Кроме того, очевидно, что рацемические смеси изомеров соединений, изображенные выше в **таблице 1**, по гидроксиду в

положении C7, могут быть разделены на диастереомеры различными способами, например, с помощью хиральной хроматографии.

4. Применения, приготовление составов и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00164] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для измеримого ингибирования mTORC1 в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для измеримого ингибирования mTORC1 в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

[00165] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00166] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среда» относится к нетоксичным носителю, адъюванту или среде, не нарушающим фармакологической активности соединения, составы с которым готовят с их помощью. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители, которые могут быть применены в композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицериды смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[00167] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интратермальную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции применяются перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие (fixed) масла.

[00168] Для данной цели может быть применено любое легкое (bland) нелетучее (fixed) масло, включая синтетические моно или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, могут быть применены для получения инъекционных форм, примерами являются натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать растворитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов могут быть применены и другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как разновидности реагентов Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[00169] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального

введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда необходимы водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавить определенные подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

[00170] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00171] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, в частности, когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, в том числе при заболеваниях глаз, кожи или нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

[00172] Местное применение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть произведено с помощью состава ректальных суппозиториев (см. выше) или с помощью подходящего состава для клизмы. Также могут быть применены местно-трансдермальные пластыри.

[00173] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного применения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или

крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00174] Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным рН или в виде растворов в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным рН, с или без добавления консерванта, такого как бензалкония хлорид. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтические приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[00175] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических составов, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00176] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в виде составов для перорального введения. Такие составы могут быть введены с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[00177] Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с переносящими веществами для получения композиции в единой лекарственной форме, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, что пациенту, получающему указанные композиции, может быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00178] Следует также понимать, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количества соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00179] В настоящем документе термины «лечение», «лечить» и «лечащий» относятся к достижению регрессии, облегчению, задержке начала или подавлению развития заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть назначено после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть назначено при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено предрасположенному к развитию заболевания индивидууму до появления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также может быть продолжено после исчезновения симптомов, например, с целью предотвращения или задержки их повторного появления.

[00180] Предложенные соединения являются ингибиторами mTORC1 и поэтому подходят для применения для лечения одного или более расстройств, связанных с активностью mTORC1. Таким образом, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения mTORC1-опосредованного расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[00181] В контексте настоящего описания термины «опосредованные mTORC1» расстройства, заболевания и/или состояния в контексте настоящего описания означает любое заболевание или другое вредоносное состояние, для которого известно, что в нем задействован mTORC1. Соответственно, другой вариант реализации согласно настоящему изобретению относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, для которых известно, что в них задействован mTORC1. В некоторых вариантах реализации опосредованное mTORC1 расстройство, заболевание

и/или состояние выбрано из расстройств, заболеваний и/или состояний, описанных в источнике Matt Kaeberlin, Scientifica, vol. 2013, Article ID 849186.

[00182] Способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения рака у субъекта. В данном контексте термин «лечение» означает уменьшение выраженности или улучшения состояния в отношении по меньшей мере одного симптома или клинического параметра рака. Например, результатом лечения может быть уменьшение размера опухоли или скорости ее роста. Лечение не обязательно подразумевает излечение рака или устранение его причины на 100% времени для всех субъектов.

[00183] В контексте настоящего описания термин «рак» относится к клеткам, имеющим способность автономного роста, то есть аномальный статус или состояние, характеризующееся быстрым пролиферативным ростом клеток. Данный термин предполагает включение всех типов ракового роста или онкогенных процессов, метастатических тканей или злокачественно трансформированных клеток, тканей или органов вне зависимости от гистопатологического типа или стадии инвазивного воздействия. Термин «опухоль» в контексте настоящего документа относится к раковым клеткам, например, массе раковых клеток.

[00184] Виды рака, которые можно лечить или диагностировать с применением способов, описанных в настоящем документе, включают злокачественные опухоли в различных системах органов, например поражающие легкое, молочную железу, щитовидную железу, лимфоидную ткань, желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему, а также аденокарциномы, которые включают злокачественные опухоли, такие как большинство видов рака толстой кишки, почечно-клеточная карцинома, рак предстательной железы и/или опухоли яичек, немелкоклеточная карцинома легкого, рак тонкой кишки и рак пищевода.

[00185] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, применяют для лечения или диагностики карциномы у субъекта. Термин «карцинома» является общепринятым в данной области и относится к злокачественным опухолям эпителиальных или эндокринных тканей, включая карциномы дыхательной системы, карциномы желудочно-кишечного тракта, карциномы мочеполовой системы, карциномы яичников, карциномы молочных желез, карциномы предстательной железы, карциномы эндокринной системы и меланомы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой почечную карциному или меланому. Примеры карцином включают карциномы, образующиеся из ткани шейки матки, легкого,

предстательной железы, молочной железы, головы и шеи, толстой кишки и яичника. Данный термин также включает карциносаркомы, например карциносаркомы, включающие злокачественные опухоли, состоящие из карциноматозной и саркомной тканей. Термин «аденокарцинома» относится к карциноме, образованной из ткани желез, или при которой опухолевые клетки образуют распознаваемые железистые структуры.

[00186] Термин «саркома» является общепризнанным в данной области и относится к злокачественным опухолям мезенхимального происхождения.

[00187] В некоторых вариантах реализации виды рака, которые можно лечить согласно способам, описанным в настоящем документе, представляют собой виды рака, характеризующиеся повышенными уровнями mTORC1 или повышенной экспрессией или активностью mTORC1 относительно нормальных тканей или других видов рака тех же тканей; и для определения этих видов рака могут быть применены способы, известные в данной области техники и описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанные способы включают получение образца, содержащего клетки рака, определение активности mTORC1 в образце и проведение лечения, как описано в настоящем документе (например, предложенным ингибитором mTORC1). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак, представленный в настоящем документе, при котором имеют место повышенные уровни активности mTORC1.

[00188] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, где указанное расстройство, заболевание или состояние включает клеточное пролиферативное расстройство, но не ограничивается им.

Клеточные пролиферативные расстройства

[00189] В настоящем изобретении предложены способы и композиции для диагностики и прогнозирования клеточных пролиферативных расстройств (например, рака) и лечения этих расстройств путем ингибирования активности mTORC1. Клеточные пролиферативные расстройства, описанные в настоящем документе, включают, например, рак, ожирение и зависящие от пролиферации заболевания. Такие расстройства могут быть диагностированы с применением способов, известных в данной области техники.

Рак

[00190] Виды рака включают, без ограничения, лейкозы (например, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), истинную полицитемию, лимфому (например, болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, карциному толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак груди, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному слюнных желез, папиллярную карциному, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных путей, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичек, карциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого, карциному мочевого пузыря, карциному из эпителиальных клеток, глиому, астроцитому, медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, менингиому, меланому, нейробластому и ретинобластому). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой меланому или рак груди.

Фиброзные заболевания

[00191] Идиопатический фиброз легких (ИФЛ). Путь PI3K активируется в очагах фиброза, кардинальных поражениях при ИФЛ. Ингибитор киназы mTOR GSK2126458 снижает передачу сигнала по пути PI3K и функциональные ответы в образующихся при ИФЛ фибробластах легких, и ингибирование mTOR снижает экспрессию коллагена в моделях у пациентов с ИФЛ. В модели фиброза легких с блеомицином лечение рапамицином вызывает противифиброзный эффект, и также рапамицин снижает экспрессию α -гладкомышечного актина и фибронектина фибробластами *in vitro*.

[00192] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения идиопатического фиброза легких (ИФЛ) (см. Mercer, P.F. *et al.*, Thorax., 71(8): 701-11 (2016); Patel, A. S., *et al.*, PLoS One, 7(7): e41394 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения идиопатического фиброза легких (ИФЛ) у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00193] Фиброз почки. mTORC1 активируется в миофибробластах, основном типе патогенных клеток при фиброзе почки. Ингибирование mTOR рапамицином в мышинной модели фиброза почек (UUO) ослабляло экспрессию маркеров фиброза и тубулоинтерстициального повреждения.

[00194] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения фиброза почек (см. Jiang, L., *et al.*, J Am Soc Nephrol, 24(7): 1114-26 (2013); Wu, M.J. *et al.*, Kidney International, 69(11): 2029-36 (2006); Chen, G. *et al.*, PLoS One, 7(3): e33626 (2012); Liu, C.F. *et al.*, Clin Invest Med, 37(34): E142-53 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения фиброза почек у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00195] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения склеродермии (см. Mitra, A., *et al.*, J Invest Dermatol. 135(11): 2873-6 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения склеродермии у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00196] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения гипертрофических рубцов и келоидного заболевания (см. Syed, F., *et al.*, Am J Pathol. 181(5): 1642-58 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения гипертрофических рубцов и келоидного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00197] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения фиброза сердца (см. Yano, T., *et al.*, J Mol Cell Cardiol.

91: 6-9 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения фиброза сердца у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие пролиферативные заболевания

[00198] Другие пролиферативные заболевания включают, например, ожирение, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, псориаз, аномальную кератинизацию, лимфопролиферативные расстройства (например, расстройство, при котором имеет место аномальная пролиферация клеток лимфатической системы), хронический ревматоидный артрит, артериосклероз, рестеноз и диабетическую ретинопатию. Проллиферативные заболевания, которые тем самым включены в настоящее описание посредством ссылки, включают заболевания, описанные в патентах США №№ 5,639,600 и 7,087,648.

Другие расстройства

[00199] Другие расстройства включают лизосомные болезни накопления, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Помпе, болезнь Гоше, мукополисахаридоз, множественную сульфатазную недостаточность; нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, дефицит альфа-1-антитрипсина и спинально-бульбарную мышечную атрофию.

[00200] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют при лечении астмы (см. Hua, W., *et al.*, *Respirology*, 20(7): 1055-65 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00201] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения лизосомной болезни накопления (см. Sardiello, M., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1371(1): 3-14 (2016); Awad, O., *et al.*, *Hum Mol Genet.* 24(20): 5775-88 (2015); Spampinato, C., *et al.*, *EMBO Mol Med.*, 5(5): 691-706 (2013); Medina, D.L., *et al.*, *Dev Cell.*, 21(3): 421-30 (2011)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения лизосомной болезни накопления у нуждающегося в этом пациента, включающий введение

указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00202] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Паркинсона (см. Decressac, M., *et al.*, Proc Natl Acad Sci U S A., 110(19):E1817-26 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00203] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Альцгеймера (см. Polito, V.A., *et al.*, EMBO Mol Med. 6(9):1142-60 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00204] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения болезни Хантингтона (см. Tsunemi, T., *et al.*, Sci Transl Med., 4(142): 142ra97 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00205] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (см. Pastore, N. *et al.*, EMBO Mol Med., 5(3): 397-412 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения дефицита альфа-1-антитрипсина у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00206] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения спинально-бульбарной мышечной атрофии (см. Cortes, C.J., *et al.*, Nat Neurosci., 17(9): 1180-9 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения спинально-бульбарной мышечной атрофии у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00207] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению связывается с FKBP12 с образованием комплекса. В некоторых вариантах реализации комплекс между соединением согласно настоящему изобретению и FKBP12 взаимодействует с FK506 – рапамицинсвязывающим доменом mTOR.

[00208] В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению связывается с FKBP12 и препятствует межбелковому взаимодействию между FRAP и FKBP12. В некоторых вариантах реализации группа R¹ соединения согласно настоящему изобретению взаимодействует как с FRAP, так и с FKBP12.

[00209] В настоящем изобретении предложены соединения, которые представляют собой ингибиторы активности mTORC1 и, как было продемонстрировано, селективно ингибируют mTORC1 относительно mTORC2, что измерено по ингибированию pS6K (показатель активности mTORC1) и активации pAKT (показатель активности mTORC2). В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не ингибирует mTORC2 в заметной степени. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет IC₅₀ активации pAKT, составляющую >10 мкМ. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >10-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >20-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >50-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >100-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >150-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >200-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >500-кратной селективностью относительно mTORC2. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 с >1000-кратной селективностью относительно mTORC2.

[00210] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после длительной обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 24 часов обработки или

воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 36 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 48 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 72 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 96 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 120 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно 144 часов обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после примерно одной недели обработки или воздействия. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует mTORC1 селективно относительно mTORC2 после более чем примерно одной недели обработки или воздействия.

[00211] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем существующие рапалоги. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем рапамицин. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем эверолимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем темсиrolimus. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем ридафоролимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является менее иммунодепрессивным, чем умиролимус.

[00212] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку интерферона гамма (IFN- γ) в меньшей степени, чем рапалоги. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку IFN- γ в меньшей степени, чем рапамицин. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку IFN- γ в меньшей степени, чем эверолимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку IFN- γ в меньшей степени, чем темсиrolimus. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку IFN- γ в меньшей степени, чем ридафоролимус. В некоторых

вариантах реализации предложенное соединение подавляет выработку IFN- γ в меньшей степени, чем умиролимус.

[00213] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает экспрессию биомаркеров фиброза в поврежденной ткани. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает экспрессию коллагена I (*COL1A2*) в поврежденной ткани. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает экспрессию коллагена III (*COL3A1*) в поврежденной ткани. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает экспрессию фибронектина (*FNI*) в поврежденной ткани.

[00214] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает способность иммунных клеток к проникновению в поврежденную ткань. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение снижает способность макрофагальных клеток к проникновению в поврежденную ткань.

[00215] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем рапалоги. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем рапамицин. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем эверолимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем темсиролимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем ридафоролимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение вызывает меньшую толерантность к глюкозе, чем умиролимус. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение не вызывает толерантность к глюкозе в значительно большей степени, чем плацебо или носитель.

[00216] Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нарушения, связанного с mTORC1, включающий введение пациенту соединения, которое ингибирует mTORC1, при этом указанное соединение не ингибирует mTORC2. Такие соединения могут быть применены по показаниям, когда рапамицин и рапалоги демонстрировали преимущество или на животных моделях, или в условиях болезни человека. Такие показания включают следующие:

[00217] *Лечение метаболического заболевания (ожирения и инсулинорезистентности при диабете 2 типа).* Ингибирование пути mTORC1 приводит к увеличению продолжительности жизни дрожжей, мух и мышей, и ограничение калорийности увеличивает продолжительность жизни и чувствительность

к инсулину. Было предположено, что лежащий в основе механизм действует путем регуляции активации mTORC1. Было продемонстрировано, что рапамицин-индуцированная инсулинорезистентность опосредуется ингибированием mTORC2, и предполагается, что селективный ингибитор mTORC1 улучшает чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы.

[00218] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения метаболического заболевания (ожирения и инсулинорезистентности при диабете 2 типа) (см. Yu, Z., *et al.*, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 70(4), 410-20 (2015); Fok, W.C., *et al.*, Aging Cell 13 (2): 311-9 (2014); Shum, M., *et al.*, Diabetologia, 59(3):592-603 (2016); Lamming, D.W., *et al.*, Science 335(6076): 1638-43 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения метаболического заболевания (ожирения и инсулинорезистентности при диабете 2 типа) у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00219] *Нейрофиброматоз.* Нейрофиброматоз 1 типа (NF1) вызывают мутации гена NF1. Его белковый продукт, нейрофибромин, действует в качестве супрессора опухоли и в конечном итоге вызывает конститутивную положительную регуляцию mTOR. Было продемонстрировано, что ингибиторы mTOR уменьшают размер опухоли и вызывают антипролиферативный эффект в отношении NF1-ассоциированной плексиформной нейрофибромы.

[00220] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения нейрофиброматоза (см. Franz, D.N., *et al.*, Curr Neurol Neurosci Rep., 12(3): 294-301 (2012); Varin, J., *et al.*, Oncotarget., 7: 35753-67 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нейрофиброматоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00221] *Кардиомиопатия и дистрофия скелетных мышц, модель мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса (LMNA^{-/-}).* Мутации LMNA приводят к нескольким заболеваниям человека, включая конечностно-поясную мышечную дистрофию (LGMD1B), мышечную дистрофию Эмери–Дрейфуса (EDMD2/3), дилатационную кардиомиопатию (DCM) и заболевание проводящей системы (CMD1A), липодистрофию, болезнь Шарко–Мари–Тута и синдром прогерии Хатчинсона–

Гилфорда (HGFS). Мыши *Lmna*^{-/-} проявляют повышенную активность mTORC1, и кратковременное лечение рапамицином мышей *Lmna*^{-/-} приводит к снижению передачи сигнала mTORC1, улучшению функции сердечных и скелетных мышц и увеличению выживаемости примерно на 50%.

[00222] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения кардиомиопатии и дистрофии скелетных мышц (см. Ramos, F., *et al.*, *Sci Transl Med.*, 4(144): 144ra103 (2012); Bonne, G. & Quijano-Roy, S., *Handb Clin Neurol.*, 113: 1367-76 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения кардиомиопатии и дистрофии скелетных мышц у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00223] *Синдром Лея*. Мыши с нокаутом (HA) *Ndufs4* применяются в качестве модели синдрома Лея и демонстрируют гиперактивацию mTORC1 и метаболические дефекты. Лечение рапамицином мышей с HA *Ndufs4* увеличивает продолжительность жизни, уменьшает метаболический и неврологический дефект, связанный с указанным заболеванием.

[00224] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения синдрома Лея (см. Johnson, S.C., *et al.*, *Science*, 342(6165): 1524-8 (2013)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения синдрома Лея у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00225] *Онкология*. Было продемонстрировано, что ингибирование mTOR с применением рапалогов обладает противоопухолевой активностью на мышинных моделях рака и у пациентов, больных раком. Примеры чувствительных видов рака включают, но не ограничиваются ими, гепатоцеллюлярную карциному, различные виды рака груди, лимфомы из клеток мантийной зоны, карциному легкого, туберозный склероз и лимфангиолейомиоматоз.

[00226] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения рака и онкологических нарушений (см. Ilagan, E. & manning, B.D., *Trends Cancer*, 2(5): 241-51 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака и онкологических нарушений у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию

введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00227] *Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)*. В настоящем изобретении предложены ингибиторы, которые вызывают аутофагию для очистки от разрушенных белков цитоплазмы, и заболевание НАСГ характеризуется накоплениями липидов, воспалением и фиброзом в печени. Ингибирование пути mTORC1 вызывает аутофагию и понижающе регулирует SREBP-1 для снижения биосинтеза липидов для уменьшения накопления липидов.

[00228] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (см. Puri, P. & Chandra, A., J Clin Exp Hepatol, 4(1): 51-9 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00229] *Туберозный склероз (TSC) и лимфангиолейомиоматоз (LAM)*. Нарушение регуляции mTOR имеет решающее значение для патогенеза наследственного нарушения, представляющего собой комплекс туберозного склероза (TSC), и связанного с ним заболевания легких, лимфангиолейомиоматоза (LAM). Оба заболевания вызваны мутациями TSC1 или TSC2, ведущими к неадекватной активности передачи сигнала ниже mTORC1. У пациентов с TSC развиваются доброкачественные опухоли во множестве органов, включая головной мозг, тогда как у пациентов с LAM, главным образом женщин, накапливаются аномальные мышечноподобные клетки в некоторых органах или тканях, в частности легких, лимфоузлах и почках. Рапалог, эверолимус и сиролимус, в настоящее время одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. FDA) для лечения TSC и LAM, соответственно.

[00230] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза (см. Wander, S.A., *et al.*, J. Clin. Invest., 121(4): 1231–41 (2011); Taveira-DaSilva, A.M. & Moss, J., J. Clin Epidemiol., 7: 249-57 (2015)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения туберозного склероза и лимфангиолейомиоматоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00231] *Старение и возрастные болезни.* Рапамицин подавляет комплекс TORC1 млекопитающих, который регулирует трансляцию, и увеличивает продолжительность жизни у различных видов, включая мышей. Было продемонстрировано, что рапамицин ингибирует провоспалительный фенотип стареющих клеток. Поскольку стареющие клетки накапливаются с возрастом, ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP) может разрушать ткани и способствовать развитию возрастных патологий, включая рак. Ингибирование mTOR подавляло секрецию воспалительных цитокинов стареющими клетками. Рапамицин снижал уровни цитокинов, включая *IL6*, и подавлял трансляцию мембраносвязанного цитокина *IL1A*. Снижение *IL1A* ослабляет транскрипционную активность NF-κB, которая контролирует SASP. Таким образом, ингибиторы mTORC1 могут ослаблять возрастные патологии, включая рак пожилого возраста, путем подавления воспаления, связанного со старением.

[00232] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения старения и возрастных болезней (см. Laberge, R.M., *et al.*, *Nature Cell Biology*, 17(8): 1049–61 (2015); Nacarelli, T., *et al.*, *Free Radic Biol Med.*, 95: 133-54 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения старения и возрастных болезней у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00233] *Диабетическая нефропатия и связанные с почками осложнения диабета 1 типа и диабета 2 типа.* Диабетическая нефропатия представляет собой связанное с почками осложнение диабета 1 типа и 2 типа, которое затрагивает почти до 40% людей с диабетом. Высокий уровень глюкозы заставляет почки слишком интенсивно фильтровать кровь, что приводит к повреждению почек. Исследования показывают, что у пациентов с диабетической нейропатией путь mTOR сильно активируется и может играть роль в патологических изменениях и дисфункции почек из-за хронически высокого уровня глюкозы. Кроме того, ингибирование mTOR может ослаблять гиперинсулинемию.

[00234] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения диабетической нефропатии или связанных с почками осложнений диабета 1 типа и диабета 2 типа (см. Mori, H., *et al.*, *Biochem. Res. Commun.* 384(4): 471-5 (2009)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения диабетической нефропатии или связанных с почками осложнений диабета 1 типа и диабета 2 типа у пациента, нуждающегося в этом,

включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00235] *Поликистозная болезнь почек.* Поликистозная болезнь почек (ПБП) характеризуется развитием и накоплением деструктивных (destructive) кист почек, что в конечном итоге приводит к почечной недостаточности. ПБП может быть аутосомно-доминантной (АДПБП) или аутосомно-рецессивной (АРПБП). Дисфункциональный сигнальный путь mTOR был отмечен при АДПБП и АРПБП. Таким образом, нормализация пути mTORC1 может ослаблять развитие кист и прогрессирование указанного заболевания.

[00236] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ПБП (см. Torres, V.E., *et al.*, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(7): 1312-29 (2010)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ПБП у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации ПБП является аутосомно-доминантной. В некоторых вариантах реализации ПБП является аутосомно-рецессивной.

[00237] *Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и другие заболевания, связанные со склерозом почки.* ФСГС представляет собой наиболее распространенное первичное гломерулярное нарушение, вызывающее терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) в США. По мере прогрессирования указанного заболевания наблюдается несоответствие подоцитов в капсуле Боумена и площади поверхности гломерулярной базальной мембраны, которую они покрывают. Исследования показали, что контроль размера подоцитов регулируется mTOR, и что активация mTOR способствует прогрессированию заболевания. Кроме того, в экспериментах по нокдауну на мышах было продемонстрировано, что конститутивная активация mTORC1 вызывает ФСГС-подобные поражения. Таким образом, ингибирование mTORC1 может ослаблять ФСГС или другие заболевания, связанные со склерозом почки, путем нормализации или увеличения аутофагической активности.

[00238] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ФСГС или других заболеваний, связанных со склерозом почки (см. Zschiedrich, S. *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol. 28(7): 2144-57 (2017)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ФСГС или других заболеваний, связанных со склерозом почки, у

пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00239] *Возрастная дегенерация желтого пятна.* Возрастная дегенерация желтого пятна (ВДЖП) является основной причиной слепоты, характеризующейся гибелью фоторецепторов в желтом пятне. Возможные механизмы прогрессирования ВДЖП включают окислительный стресс, который приводит к накоплениям белков и дисфункциональных органелл, в результате чего возникают гипертрофия, дедифференцировка и в конечном итоге атрофия пигментного эпителия сетчатки. mTOR участвует в дедифференцировке пигментного эпителия сетчатки. Таким образом, ингибирование mTORC1 может ослаблять ВДЖП путем блокирования гипертрофии и дедифференцировки.

[00240] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения возрастной дегенерации желтого пятна (см. Kolosova, N.G., *et al.*, Am. J. Path. 181(2): 472-7 (2012) и Zhen, C. & Vollrath, D., Aging 3(4): 346-47 (2011)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения возрастной дегенерации желтого пятна у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00241] *Диабетический макулярный отек.* Диабетический макулярный отек (ДМО) является основной причиной слепоты у людей с диабетом, затрагивая примерно 35% людей с диабетом. Исследования показывают, что патогенез ДМО представляет собой воспалительное заболевание с участием различных цитокинов и хемокинов. Хронический воспалительный и окислительный стресс может способствовать прогрессированию ДМО. Таким образом, ингибирование mTORC1 может ослаблять симптомы и прогрессирование ДМО путем уменьшения воспалительной реакции.

[00242] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ДМО (см. Okamoto, T., *et al.*, PLOS ONE, (11)(1): e0146517, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146517> (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ДМО у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00243] *Диабетическая ретинопатия.* Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой распространенное заболевание глаз, на долю которого приходится ~5% случаев слепоты у взрослых, и связана с хронической гипергликемией и дефектами сигнальных

путей инсулина. Пациенты с ДР страдают от стойкого повреждения кровеносных сосудов и нейронов сетчатки вследствие воспаления, активных форм кислорода и стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного хронической гипергликемией. Важно отметить, что рапамицин, как было продемонстрировано, блокирует действие инсулин-индуцированного фактора, индуцируемого гипоксией 1 (HIF-1), и старение клеток сетчатки и вызывает аутофагию, и он мог бы обеспечивать положительный эффект с точки зрения стимулирования апоптоза клеток формирующихся кровеносных сосудов и предотвращения ангиогенеза. Таким образом, ингибирование mTORC1 может ослаблять симптомы и прогрессирование ДР путем уменьшения воспаления и ингибирования патогенетических сигнальных путей.

[00244] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ДР (см. Di Rosa, M., *et al.*, Curr. Neuropharmacol. 14(8): 810-25 (2016)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ДР у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00245] *Глаукома.* Глаукома представляет собой распространенную оптическую нейропатию, связанную со старением и повышенным внутриглазным давлением, и является основной причиной необратимой слепоты. Исследования показывают, что mTOR-зависимая дисрегуляция аутофагоцитоза может быть фактором прогрессирования указанного заболевания. Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлять прогрессирование глаукомы или ослаблять глаукому путем нормализации или усиления аутофагии.

[00246] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения глаукомы (см. Porter, K., *et al.*, Biochim. Biophys. Acta. 1852(3): 379-85 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения глаукомы у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00247] *Восстановление иммунной функции.* Было продемонстрировано, что ингибирование mTORC1 снижает экспрессию рецептора программируемой смерти-1 (PD-1) в Т-лимфоцитах CD4⁺ и CD8⁺, что стимулирует Т-клеточную сигнализацию. Таким образом, ингибирование mTORC1 может восстанавливать иммунную функцию путем улучшения адаптивного иммунного ответа.

[00248] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для восстановления иммунной функции (см. Mannick, J.B., *et al.*, Sci. Trans. Med. 6(268): ppra179 (2014)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ восстановления иммунной функции у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00249] *Лечение инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей.* Ингибирование mTORC1 может ослаблять инфекции посредством повышающей регуляции экспрессии антивирусных генов и ответа. Таким образом, ингибирование mTORC1 может повышать способность иммунной системы пациента защищаться от инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей.

[00250] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения инфекций дыхательных и/или мочевыводящих путей (см. Mannick, J.B., *et al.*, Sci. Trans. Med. 10(449): eaaq1564 (2018)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ восстановления иммунной функции у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00251]

[00252] *Сердечная недостаточность.* Активность mTORC1 имеет важное значение для гипертрофии сердца в ответ на стресс, но может приводить к нарушениям работы сердца в результате ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Ингибирование mTORC1 уменьшает ремоделирование сердца и сердечную недостаточность в ответ на перегрузку давлением. Таким образом, ингибирование mTORC1 может уменьшать сердечную недостаточность у пациентов с повреждением миокарда.

[00253] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения сердечной недостаточности (см. Sciarretta, S. *et al.*, Circ. Res. 122(3): 489-505 (2018)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00254] *Остеоартрит.* Остеоартрит (ОА) представляет собой хроническое дегенеративное заболевание, которое приводит к потере хряща и воспалению суставов. mTOR может играть значительную роль в гомеостазе коллагена и обновлении и

ремоделировании хряща. Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлять прогрессирование остеоартрита или ослаблять его симптомы путем нормализации обновления хряща.

[00255] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения остеоартрита (см. Pal, B., *et al.*, Drugs R&D, 15(1): 27-36 (2017)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения остеоартрита у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00256] *Легочная артериальная гипертензия.* Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) представляет собой прогрессирующее, смертельное заболевание, связанное с повышением легочного сосудистого сопротивления. Пролиферация и миграция гладкомышечных клеток легочной артерии вовлечены в прогрессирование утолщения артериальной стенки, усиливающее вазоконстрикцию. Таким образом, ингибирование mTORC1 может облегчать ЛАГ путем уменьшения ремоделирования сосудов.

[00257] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ЛАГ (см. Ma, X., *et al.*, Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 25(2): 206-11 (2017)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00258] *Хроническая обструктивная болезнь легких.* Снижение аутофагии приводит к накоплению белков и других клеточных веществ, которое ускоряет клеточное старение у пациентов с хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Таким образом, ингибирование mTORC1 может замедлять прогрессирование ХОБЛ или ослаблять ее симптомы путем нормализации или усиления аутофагии.

[00259] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения ХОБЛ (см. Fujii, S., *et al.*, Oncoimmunology 1(5): 630-41 (2012)). Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ХОБЛ у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00260] Дополнительными терапевтическими показаниями, когда ингибирование mTORC может обеспечивать положительный эффект, являются следующие: сердечно-

сосудистое заболевание (острый коронарный синдром), коронарные окклюзии с применением элюирующих стентов, поликистозная болезнь почек и заболевание почек связанное с образованием кист или кистогенезом, нейрофиброматоз, эпилепсия, связанная с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоз печени, врожденная пахионихия, синдром ломкой X-хромосомы, атаксия Фридрейха, синдром Пейтца–Егерса, заболевание глаз, включая неоваскулярную возрастную дегенерацию желтого пятна, увеит, диабетический макулярный отек, рост фибробластов, включая фиброз легких, почечную недостаточность/фиброз почек, метаболический синдром, заболевания иммунной системы, включая иммунное старение, волчаночный нефрит, хроническую иммунную тромбоцитопению, рассеянный склероз, рак, включая лимфому, опухоли, связанные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипому, связанную с мутациями TSC1/2, рак груди, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, глиому, аденокистозную карциному, старение, аутизм и сосудистый ревматоидный артрит (vascular rheumatoid arthritis).

[00261] В некоторых вариантах реализации способ ингибирования активности mTORC1 применяют для лечения сердечно-сосудистого заболевания (острого коронарного синдрома), коронарных окклюзий с применением элюирующих стентов, поликистозной болезни почек, нейрофиброматоза, эпилепсии, связанной с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоза печени, врожденной пахионихии, синдрома ломкой X-хромосомы, атаксии Фридрейха, синдрома Пейтца–Егерса, заболевания глаз, включая неоваскулярную возрастную дегенерацию желтого пятна, увеит, диабетический макулярный отек, роста фибробластов, включая фиброз легких, почечную недостаточность/фиброз почек, метаболического синдрома, заболеваний иммунной системы, включая иммунное старение, волчаночный нефрит, хроническую иммунную тромбоцитопению, рассеянный склероз, рака, включая лимфому, опухоли, связанные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипому, связанную с мутациями TSC1/2, рак груди, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, глиому, аденокистозную карциному, старения, аутизма и сосудистого ревматоидного артрита.

[00262] Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания (острого коронарного синдрома), коронарных окклюзий с применением элюирующих стентов, поликистозной болезни почек, нейрофиброматоза, эпилепсии, связанной с мутациями TSC1 и/или TSC2, поликистоза печени, врожденной пахионихии, синдрома ломкой X-хромосомы, атаксии Фридрейха, синдрома Пейтца–Егерса, заболевания глаз, включая неоваскулярную возрастную дегенерацию желтого пятна, увеит, диабетический

макулярный отек, роста фибробластов, включая фиброз легких, почечную недостаточность/фиброз почек, метаболического синдрома, заболеваний иммунной системы, включая иммунное старение, волчаночный нефрит, хроническую иммунную тромбоцитопению, рассеянный склероз, рака, включая лимфому, опухоли, связанные с мутациями TSC1/2, ангиомиолипому, связанную с мутациями TSC1/2, рак груди, гепатоцеллюлярный рак, лейкоз, глиому, аденокистозную карциному, старения, аутизма и сосудистого ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00263] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в форме перорального или назального спрея или тому подобного в зависимости от тяжести инфекции, подвергаемой лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозировке в количестве от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки один или несколько раз в сутки с получением желаемого терапевтического эффекта.

[00264] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений указанные жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое (germ), оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты.

[00265] Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть приготовлены известными из уровня техники методами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например находиться в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых переносящих сред и растворителей, которые могут быть применены, входят вода, раствор Рингера согласно Фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные жирные масла. Для указанной цели может быть применено любое легкое жирное масло (bland fixed oil), включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения составов для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00266] Составы для инъекций могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

[00267] Чтобы продлить действие соединения согласно настоящему изобретению, часто желательно замедлить всасывание указанного соединения в результате подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания указанного соединения в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченного всасывания парентерально введенной формы указанного соединения достигают путем растворения или суспендирования указанного соединения в масляной переносящей среде. Депо-формы для инъекций готовят путем получения микроинкапсулированных матриц указанного соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Депо-составы для инъекций также получают путем включения

указанного соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00268] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиторный воск, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00269] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или гидрофосфат кальция, и/или а) наполнителями или добавками (extenders), такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхляющими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль указанная лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00270] Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с применением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты,

а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечника, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00271] Указанные активные соединения также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с применением покрытий и оболочек, таких как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для получения таблеток и другие вспомогательные вещества для получения таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль указанные лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они необязательно могут содержать замутняющие агенты, а также могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечника, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

[00272] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляций или пластыри. Указанный активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой

доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования указанного соединения в подходящей среде. Для увеличения потока (flux) указанного соединения через кожу также могут быть применены усилители всасывания. Скорость может регулироваться или путем обеспечения регулирующей скоростью мембраны, или путем диспергирования указанного соединения в полимерной матрице или геле.

[00273] В контексте настоящего описания термин «биологический образец» включает без ограничения клеточные культуры или их экстракты; биопсийный материал, полученный из организма млекопитающего, или его экстракты и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00274] В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нарушения, опосредованного mTORC1, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем документе.

[00275] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, в композициях согласно настоящему изобретению также могут присутствовать дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения указанного состояния. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00276] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено для получения преимуществ в комбинации с антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы

метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Темодал[®]); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин. Термин «ингибитор ароматазы» в настоящем документе относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием Aromasin[™]. Форместан представлен на рынке под торговым названием Lentaron[™]. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием Afema[™]. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием Arimidex[™]. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями Femara[™] или Femar[™]. Аминоглутетимид представлен на рынке под торговым названием Orimeten[™]. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, подходит, в частности, для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00277] Термин «антиэстроген» в настоящем документе относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием Nolvadex[™]. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием Evista[™]. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex[™]. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая

химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для применения для лечения опухолей, положительных в отношении рецепторов эстрогенов, таких как опухоли молочной железы.

[00278] Термин «антиандроген» в настоящем документе относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). В настоящем документе термин «агонист гонадотропина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием Zoladex™.

[00279] Термин «ингибитор топоизомеразы I» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием Нусамптин™.

[00280] Термин «ингибитор топоизомеразы II» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный состав, такой как Caelyx™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием Etopophos™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин представлен на рынке под торговым названием Acriblastin™ или Adriamycin™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым названием Farmorubicin™. Идарубицин представлен на рынке под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием Novantron.

[00281] Термин «агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием Taxol™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым названием Taxotere™. Винбластин сульфат

представлен на рынке под торговым названием Vinblastin R.P™. Винкристина сульфат представлен на рынке под торговым названием Farmistin™.

[00282] Термин «алкилирующий агент» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием Holoxan™.

[00283] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» в настоящем документе относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают субероиланилидгидроксамовую кислоту (SANA), но не ограничиваются ей.

[00284] Термин «противоопухолевый антиметаболит» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, 5-фторурацил или 5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием Gemzar™.

[00285] Термин «соединение платины» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин может быть введен, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Carboplat™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Eloxatin™.

[00286] В настоящем документе термин «соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения», включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы, и/или ингибиторы серин-, и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор ТРФ, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора I

инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора I ИФР, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора I ИФР или его факторы роста; d) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Trk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Axl-рецепторных тирозинкиназ; f) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы; g) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая мезилат иматиниба (Gleevec™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin

AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, адамантиловый сложный эфир (4-[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или лигандами, родственными EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180.; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6. 4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло [2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование активности рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связывание с HGF, n) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТYK2 и/или рап-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование киназной активности киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF- 4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделализиб; и; и q) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка hedgehog (Hh) или сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эризмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00287] Термин «ингибитор PI3K» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов из семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87.

Примеры ингибиторов PI3K, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктерлисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00288] Термин «ингибитор Bcl-2» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, пан-Blc-2-ингибиторы Ascenta, куркумин (и его аналоги), ингибиторы двойного действия Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO 2008/118802), навитоклакс (и его аналоги, см. патент США № 7,390,799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Univ. of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство-малую молекулу. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00289] Термин «ингибитор ВТК» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

[00290] Термин «ингибитор SYK» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00291] Другие примеры ингибирующих ВТК соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2008/039218 и WO 2011/090760, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00292] Другие примеры ингибирующих SYK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2003/063794, WO 2005/007623 и WO 2006/078846, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00293] Другие примеры ингибирующих PI3K соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2004/019973, WO 2004/089925, WO 2007/016176, патенте США № 8,138,347, WO 2002/088112, WO 2007/084786, WO 2007/129161, WO 2006/122806, WO 2005/113554 и WO 2007/044729, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00294] Другие примеры ингибирующих JAK соединений и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, могут быть найдены в WO 2009/114512, WO 2008/109943, WO 2007/053452, WO 2000/142246 и WO 2007/070514, полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00295] Другие противоопухолевые соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

[00296] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00297] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00298] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α - γ - или δ -токоферол или α - γ - или δ -токотриенол.

[00299] Термин «ингибитор циклооксигеназы» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00300] Термин «бисфосфонаты» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая

кислота представлена на рынке под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bonafos™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Zometa™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

[00301] Термин «ингибитор гепараназы» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. Термин «модификатор биологического ответа» в настоящем документе относится к лимфокину или интерферонам.

[00302] Термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; примером является «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). В настоящем документе термин «ингибитор теломеразы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

[00303] Термин «ингибитор метионинаминопептидазы» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00304] Термин «ингибитор протеасом» в настоящем документе относится к соединениям, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют активность протеасом. Соединения, которые нацеливаются на, уменьшают или ингибируют

активность протеасом, включают, но не ограничиваются ими, Бортезомиб (Velcade™) и MLN 341.

[00305] Термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» или («ингибитор MMP») в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимастат и его аналог, обладающий биодоступностью при пероральном введении, маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAI996.

[00306] Термин «соединения, применяемые при лечении гематологических злокачественных новообразований» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (ara-c) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы.

[00307] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00308] Термин «ингибиторы HSP90» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации, нацеленные на, уменьшающие количество или ингибирующие зависимые от HSP90 белки посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00309] Термин «антипролиферативные антитела» в настоящем документе включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Herceptin™), Трастузумаб-DM1, эрбитукс,

бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), антитело PRO64553 (против CD40) и 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

[00310] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со стандартными способами лечения лейкоза, в частности в комбинации со способами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

[00311] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ага-С, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SANA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в патенте США № 6,552,065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности лактатную соль. В настоящем документе «антагонисты рецептора соматостатина» относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230. «Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки» относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, без ограничения, лучевой терапии и известно в данной

области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00312] Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин «вещества, связывающие EDG» в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ara-C против ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00313] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазина; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugen); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1 против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

[00314] «Фотодинамическая терапия» в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как Visudyne™ и порфирин натрия.

[00315] «Ангиостатические стероиды» в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11 α -эпигидрокортизол, кортексогон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00316] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00317] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы

биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; кшРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00318] Структуру активных соединений идентифицировали по кодовым номерам, непатентованным наименованиям или товарным знакам, которые могут быть взяты из актуального издания стандартного руководства "The Merck Index" или из баз данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

[00319] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено в комбинации с известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, при которых проявляется слабая чувствительность к радиотерапии.

[00320] Соединение согласно настоящему изобретению может быть введено отдельно или в комбинации с одним или более других терапевтических соединений, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с промежутком по времени независимо друг от друга или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению в качестве замены или добавки может быть введено, в частности для лечения опухоли в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Долгосрочная терапия также возможна, примером является адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другим возможным видом лечения является терапия для поддержания состояния пациента после регресса опухоли или химиопрофилактическая терапия, например у пациентов с риском.

[00321] Указанные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от содержащих соединение согласно настоящему изобретению композиций, в качестве части схемы с многократным введением. В качестве альтернативы, указанные агенты могут быть частью единой лекарственной формы при их смешивании с соединением согласно настоящему изобретению с получением единой композиции. При введении в качестве части схемы с многократным введением указанные два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или с промежутком, обычно находящимся в пределах пяти часов.

[00322] В контексте настоящего описания термины «комбинация», «комбинированный» и соответствующие термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в лекарственной форме с разделенными дозами или совместно в единой лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или носитель.

[00323] Количество соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента (в композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, описанный выше), которое может быть объединено с материалами-носителями с получением единой лекарственной формы, может меняться в зависимости от хозяина, которого лечат. Или конкретного пути введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы могла быть введена доза соединения согласно настоящему изобретению 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00324] В композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, указанный дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии с применением только этого терапевтического агента. В таких композициях может быть введена доза дополнительного терапевтического агента 0,01 – 1000 мкг/кг массы тела/сутки.

[00325] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композиции согласно настоящему изобретению, будет не больше, чем обычно вводили бы в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в раскрытых в настоящем изобретении композициях будет составлять от примерно 50% до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей такой агент, когда он является единственным терапевтически активным агентом.

[00326] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент, вводимый в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, представляет собой другой ингибитор mTOR. В некоторых вариантах реализации дополнительный ингибитор mTOR ингибирует mTOR путем связывания каталитически активного сайта mTOR. Примеры таких дополнительных ингибиторов mTOR включают: дактолисиб, 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-1-(4-пиперазин-1-ил-3-трифторметилфенил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-2-он (WO 2006/122806), вистузертиб (vistusertib; AZD2014; WO 2009/153597); AZD8055 (WO 2009/153597; XL388 (публикация заявки на патент США 2010/0305093); сапанизертиб (sapanisertib; MLN0128; INK128; WO 2015/051043); DS3078; апитолисиб (apitolisib; GDC0980; WO 2008/070740); омипалисиб (omipalisib; GSK-2126458; WO 2008/14446); NVP-BGT226 (Chang, K.Y., *et al.*, Clin. Cancer Res. 17(22): 7116-26 (2011)); воксталисиб (voxtalisib; XL765; SAR245409; WO 2007/044813); PF04691502 (WO 2008/032162); гедатолисиб (gedatolisib; PF05212384; PKI-587; WO 2009/143313); SF1126 (WO 2004/089925); GSK1059615 (WO 2007/136940); BI-860585; OSI 027 (WO 2007/061737); VS 5584 (WO 2010/114484); CC-223 (WO 2010/062571); DCBCI-0901 (Lee, Y.E., *et al.*, Mol. Canc. Thera. 12(11 Suppl): Abstract nr C270 (2013)); LY3023414 (WO 2012/097039); P529 (WO 2007/133249); панулисиб (panulisib; P7170; WO 2012/007926); DS-7423 (Kashiyama, T., *et al.*, PLoS One 9(2): e87220 (2014)); PWT33567 мезилат (VCD-597; WO 2010/110685); ME-344 (NV-128; Navarro, P., *et al.*, Cell Rep. 15(12):2705-18 (2016)); ABTL0812 (WO 2010/106211); WYE-132; EXEL-3885 (Eur J Cancer Suppl. 6(12): Abst 322 (2008)); EXEL-4431 (Eur J Cancer Suppl. 6(12): Abst 322 (2008)); AR-mTOR-26 (101st Annu Meet Am Assoc Cancer Res (AACR) (April 17-21, Washington, D.C.) 2010, Abst 4484); NV-128 (A.B. Alvero *et al.*, Mol Cancer Ther. 10(8): 1385-93 (2011)); салиномицин (VS-507; Gupta, P.B., *et al.*, Cell 138(4): 645-59 (2009)); BN-107; BN-108; WAY-600; WYE-687; WYE-354 (Yu, K., *et al.*, Cancer Res. 69(15): 6232-40 (2009)); Ku-063794 (Garcia-Martinez, J.M., *et al.*, Biochem. J. 421(1): 29-42 (2009)); торкиниб (PP242; Apsel, B., *et al.*, Nat. Chem. Biol. 4(11): 691-99 (2008)); PP30; CZ415 (REF); INK1069; EXEL-2044; EXEL-7518; SB2158; SB2280; AR-mTOR-1 (Wallace, E.M., *et al.*, Mol. Canc. Thera. 8(12 Suppl): Abst. B267 (2009)).

[00327] Ссылка в настоящем описании на любой конкретный дополнительный ингибитор mTOR также содержит любые его фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, таутомеры, сольваты, гидраты и полиморфы.

[00328] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в состав композиций для покрытия

имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, применяют для того, чтобы избежать рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако у пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами имеется риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Такие нежелательные эффекты можно предотвратить или уменьшить путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназ. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению представляют собой другой вариант реализации согласно настоящему изобретению.

ПРИМЕРЫ

[00329] Как представлено в примерах ниже, в отдельных иллюстративных вариантах реализации соединения получают согласно следующим общим процедурам. Будет очевидно, что хотя в общих способах представлен синтез отдельных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные среднему специалисту в данной области, могут быть применены ко всем соединениям, подклассам и видам каждого из указанных соединений, описанных в настоящем документе (см. также Luengo, J.I. *et al.*, Chem. Biol., 2(7): 471-81 (1995); и Grinfeld, A.A. *et al.*, Tet. Lett., 35(37): 6835-38 (1994)).

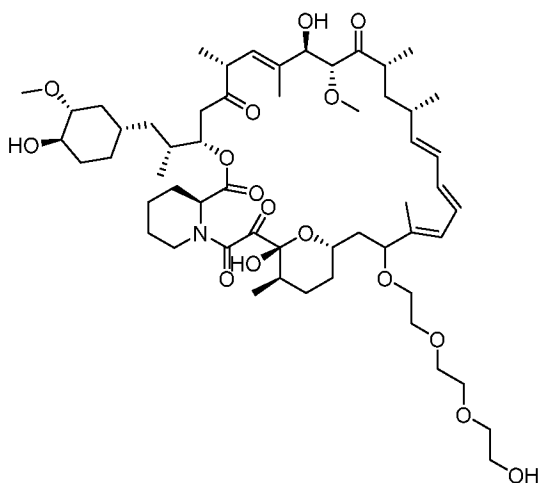
[00330] Список сокращений, использованных в экспериментальной части

CH₃CN: ацетонитрил
ДХЭ: дихлорэтан
ДХМ: дихлорметан
DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин
ДМФА: N,N-диметилформамид
ДМСО: диметил сульфоксид
ИЭР: ионизация электрораспылением
EtOAc: этилацетат
EtOH: этанол
ч: часы
HBr: бромид водорода
HF: фторид водорода
HND-8: кислотная ионообменная смола (например, Amberlyst)
H₂O: вода
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография
MeOH: метанол
мин: минуты
мл: миллилитры
мМ: миллимолярный
ммоль: миллимоли
МС: масс-спектрометрия
N₂: азот, газ
NaHCO₃: бикарбонат натрия
NaI: иодид натрия
NaN₃: азид натрия
NaOH: гидроксид натрия
Na₂SO₄: сульфат натрия
NH₄Cl: хлорид аммония
ЯМР: ядерный магнитный резонанс
°C: градусы Цельсия
преп. ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
PPh₃: трифенилфосфин
p-TsOH: пара-толуолсульфоновая кислота

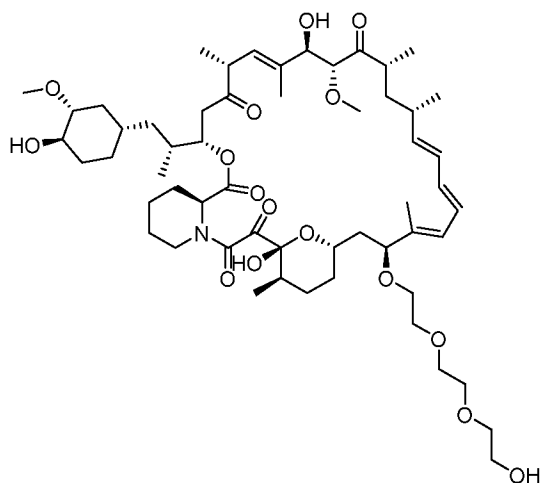
к.т.: комнатная температура
ТЭА: триэтиламин
ТФУ: трифторуксусная кислота
ТГФ: тетрагидрофуран

[00331] Пример 1: Синтез

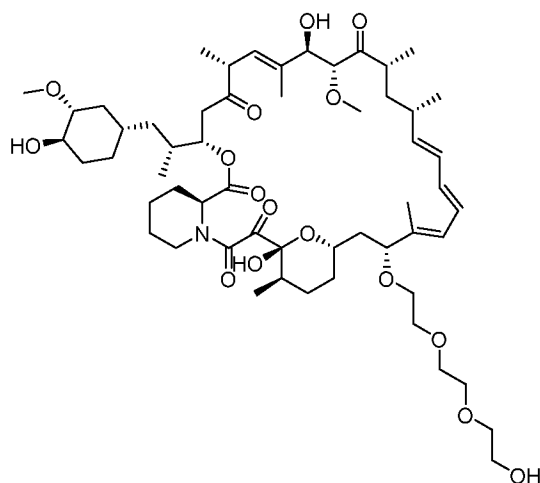
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-28, I-29 и I-30):



I-28

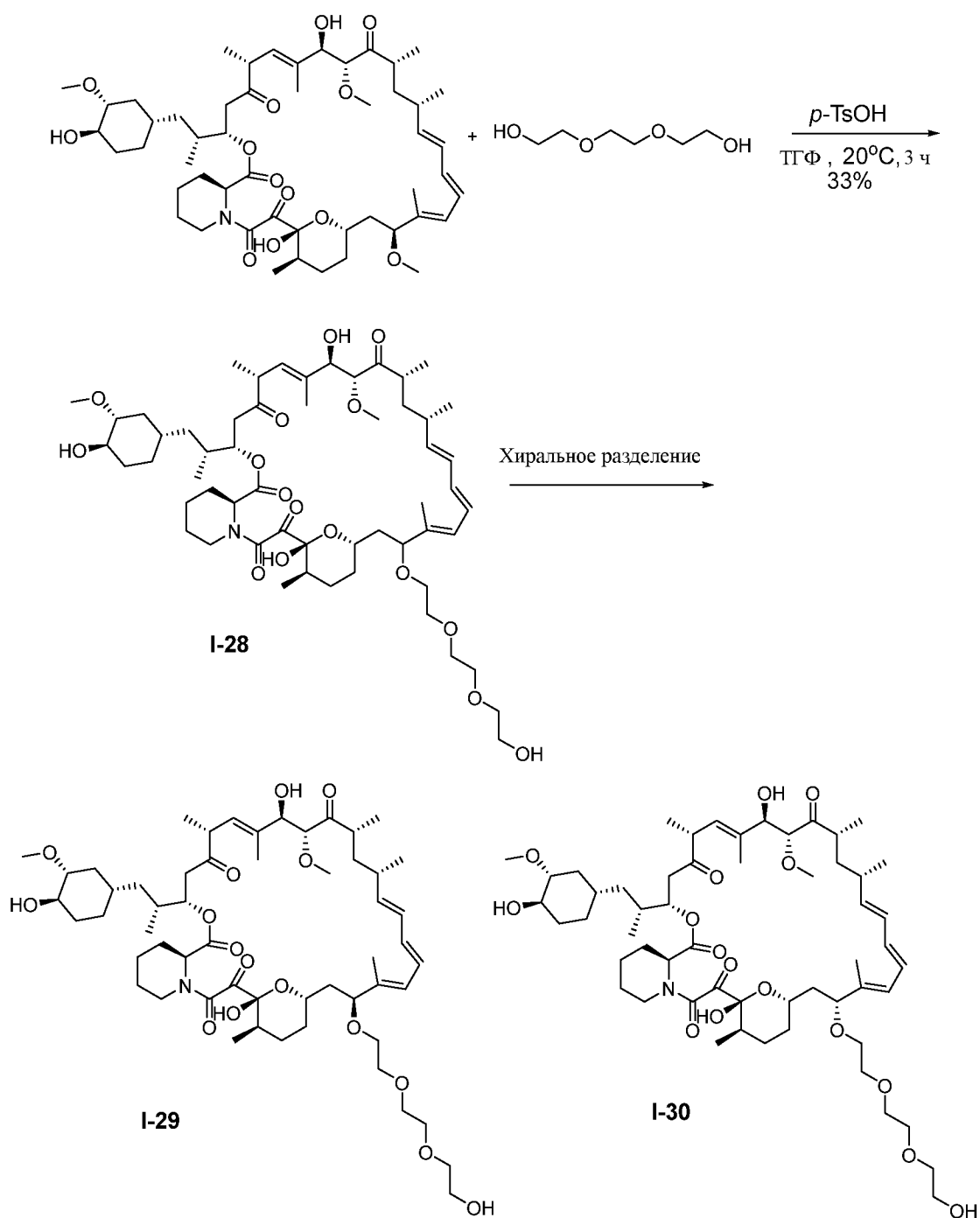


I-29



I-30

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

[00332] 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанол (5 мл) добавляли к раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и гидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли к ледяному насыщенному водному раствору NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл × 3). Органические слои объединяли, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода:

7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-28**: 0,19 г, выход 33,7%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1054,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. 1,5 г этого материала отправляли на хиральное разделение, в результате чего получали **I-29** (0,6 мг) и **I-30** (0,2 г).

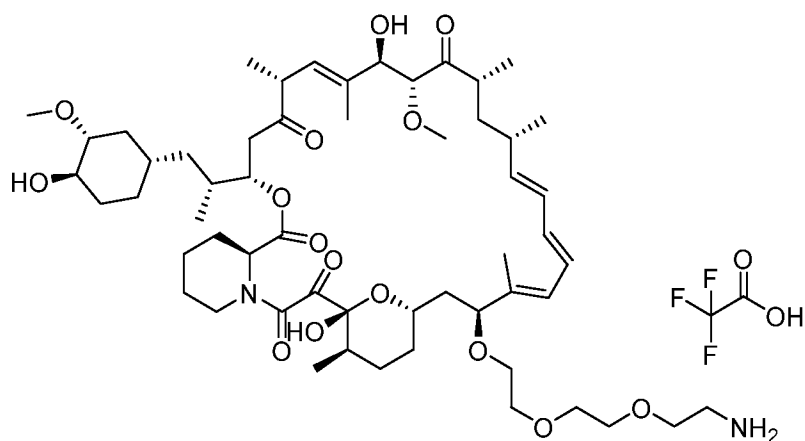
[00333] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|-------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC (IC00CD-TB016) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 15 см L |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH = 60/40 (об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ | : | Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-05 |

[00334] **I-29**: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 6,20 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 10,3$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J = 32,7, 11,0$ Гц, 1H), 5,51 (dd, $J = 15,1, 8,9$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,13 (dd, $J = 26,5, 20,5$ Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J = 36,4$ Гц, 1H), 3,80 – 3,51 (m, 12H), 3,50 – 3,24 (m, 12H), 2,87-2,51 (m, 6H), 2,29 (t, $J = 34,7$ Гц, 2H), 2,12 – 1,87 (m, 5H), 1,84 – 1,66 (m, 13H), 1,53 – 1,15 (m, 9H), 1,15 – 0,77 (m, 18H), 0,65 (dt, $J = 20,2, 10,1$ Гц, 1H).

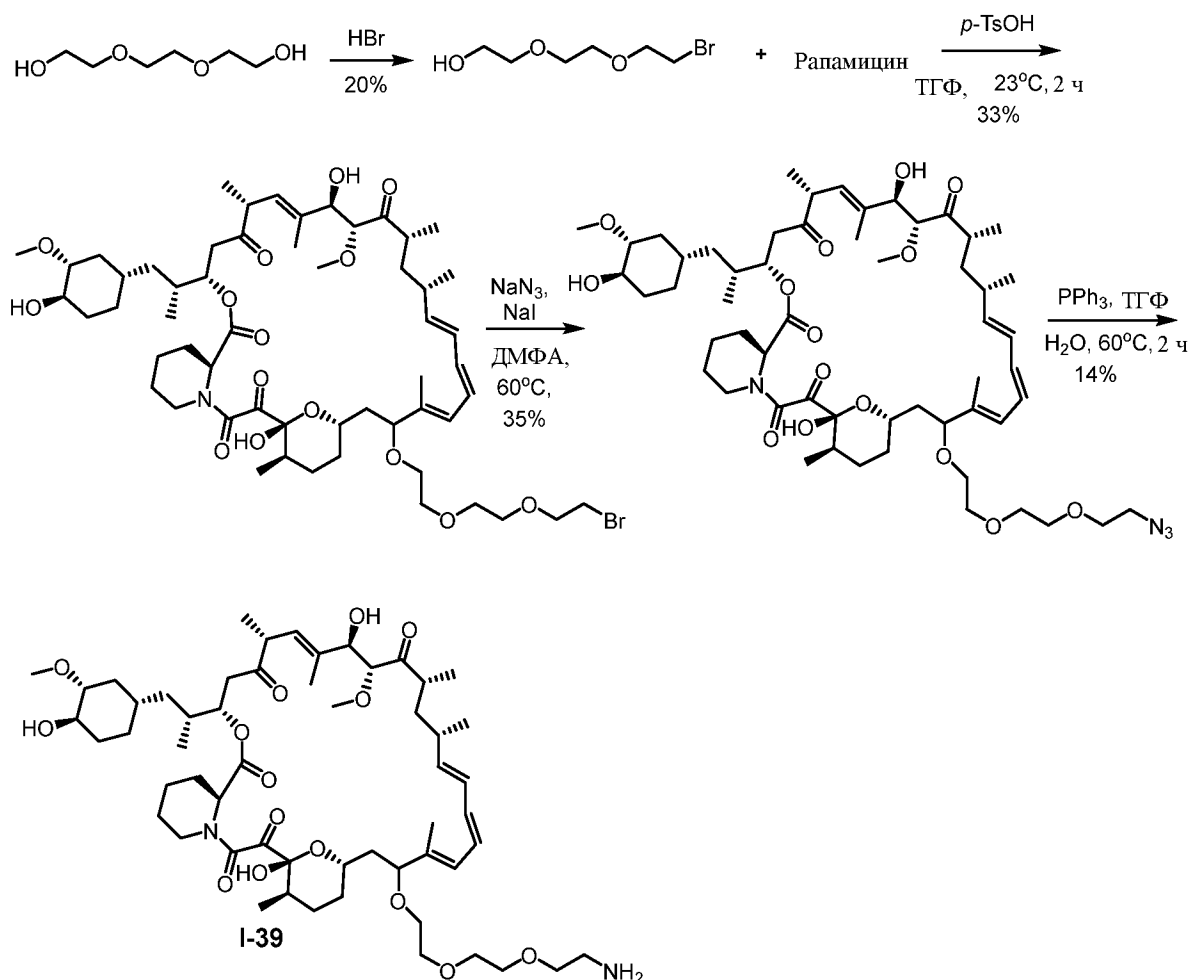
[00335] Пример 2: Синтез соли

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона, образованной с трифторуксусной кислотой (**I-39**):



I-39

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: 2-(2-(2-бромэтокси)этокси)этанол:

[00336] Бромистый водород (86,21 г, 1,07 ммоль, 115 мл) добавляли к раствору 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (100 г, 665,90 ммоль) в толуоле (1,15 л) и полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 часов,

затем водный слой отбрасывали. Органический слой промывали водным раствором NaOH, концентрировали под вакуумом, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (MeOH:ДХМ = 1:20), в результате чего получали 2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этанол (20 г, выход 14%) в виде жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,83 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,64 – 3,61 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,51 (t, J = 6,1 Гц, 1H).

Стадия 2: (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона:

[00337] 2-[2-(2-Бромэтокси)этокси]этанол (0,12 г, 0,547 ммоль, 2 мл) добавляли к раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,5 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (7 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем добавляли водный раствор ледяного NaHCO₃ и смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (30 мл × 3). Органическую фазу затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-бромэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (0,2 г, выход 33,4%, ¹H ЯМР показал примесь рапамицина) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI⁺, m/z): 1116,4 [M+Na]⁺.

Стадия 3: (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-68,69-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон:

[00338] Раствор NaN₃ (1,07 г, 16,44 ммоль), NaI (0,33 г, 2,19 ммоль) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-бромэтокси)

этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (0,6 г, 0,548 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь гасили посредством EtOAc (50 мл) и смесь промывали водным раствором NH₄Cl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 4:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-68,69-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (0,3 г, выход 51,8%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (EI⁺, *m/z*): 1079,4[M+Na]⁺.

Стадия 4: Соль (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона, образованная с трифторуксусной кислотой:

[00339] Трифенилфосфин (0,186 г, 0,7 ммоль) медленно добавляли к раствору (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-азидоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-68,69-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (0,25 г, 0,24 ммоль) в ТГФ (5 мл) трифенилфосфина. Полученный раствор перемешивали при 60°С в течение 2 часов, затем добавляли 0,05 мл воды и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, а затем концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/ 0,02% ТФУ в воде (2:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-43-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]-45,55-дигидрокси-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-

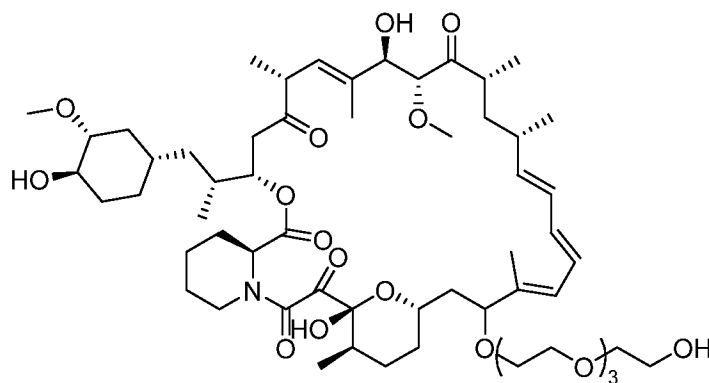
пентон (**I-39**: 0,035 г, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1031,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82 (s, 3H), 6,42 (dd, $J = 33,7, 19,3$ Гц, 2H), 6,25 – 6,09 (m, 2H), 5,46 (dd, $J = 14,7, 9,7$ Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,08 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 5,00 – 4,92 (m, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,63 – 3,38 (m, 16H), 3,36 – 3,08 (m, 12H), 2,99 (dd, $J = 22,3, 17,1$ Гц, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,37 (dd, $J = 17,9, 8,4$ Гц, 1H), 2,30-1,75(m, 4H), 1,7-1,49 (m, 15H), 1,51 – 1,01 (m, 6H), 1,01– 0,65 (m, 18H), 0,63 – 0,56 (m, 1H).

[00340] Пример

3:

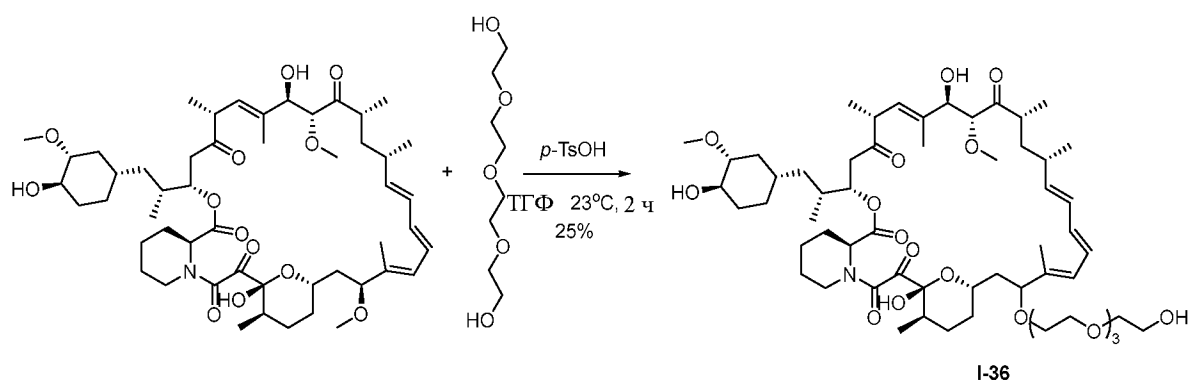
Синтез

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41R,43S,46S,47R,48R,57S)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]-46-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (**I-36**):



I-36

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

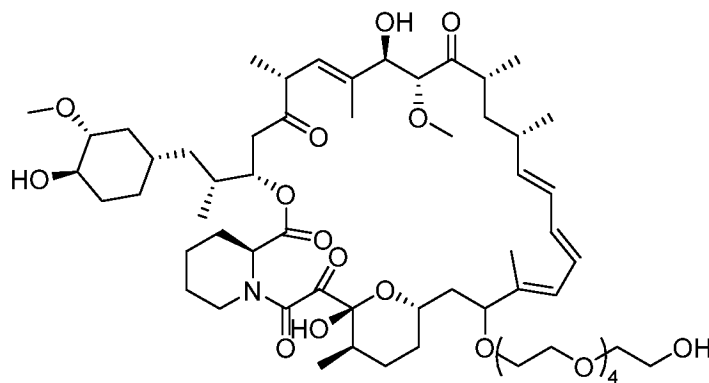
[00341] 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этанол (1,06 г, 5,47 ммоль, 5 мл) добавляли к раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой

кислоты (0,21 г, 1,09 ммоль) в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли к ледяному насыщенному водному раствору NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 3:2), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41R,43S,46S,47R,48R,57S)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)

этокси]этокси]этокси]-46-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-36**: 0,15 г, выход 25,5%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,40 – 5,92 (m, 4H), 5,73 – 5,35 (m, 3H), 5,25 – 5,05 (m, 2H), 4,31 – 4,12 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 25,7, 6,3 Гц, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 15H), 3,52 – 3,17 (m, 11H), 2,99 – 2,46 (m, 6H), 2,36 – 1,93 (m, 9H), 1,90 – 1,54 (m, 13H), 1,52 – 1,17 (m, 9H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,68 – 0,58 (m, 1H).

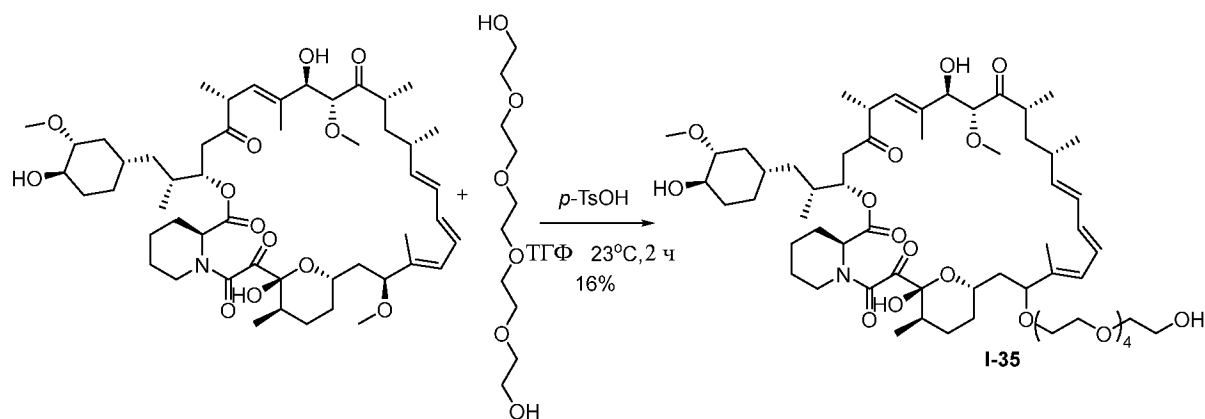
[00342] Пример 4: Синтез

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43R,45S,47R,48S,49R,50R,59S)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (**I-35**):



I-35

Схема синтеза:

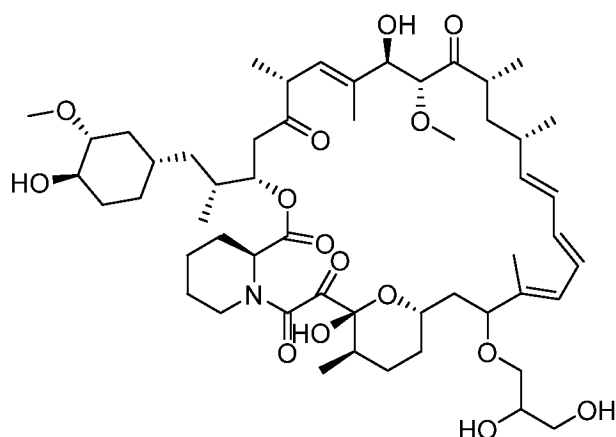


Методики и характеристика:

[00343] 2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этанол (0,08 г, 0,33 ммоль, 2 мл) добавляли к раствору рапамицина (0,3 г, 0,328 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,31 г, 1,64 ммоль) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли к ледяному насыщенному водному раствору NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc (20 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода: 3:2), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43R,45S,47R,48S,49R,50R,59S)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]-48-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон (**I-35**: 0,06 г, выход 16,3%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1042,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,81 (m, 4H), 5,58 – 4,81 (m, 4H), 4,31 – 4,11 (m, 1H), 4,01 – 3,51 (m, 22H), 3,49 – 3,13 (m, 11H), 3,01 – 2,43 (m, 6H), 2,29 (t, $J = 30,6$ Гц, 2H), 2,15 – 1,88 (m, 7H), 1,76 – 1,55 (m, 12H), 1,51 – 1,18 (m, 9H), 1,15 – 0,74 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,9, 12,0$ Гц, 1H).

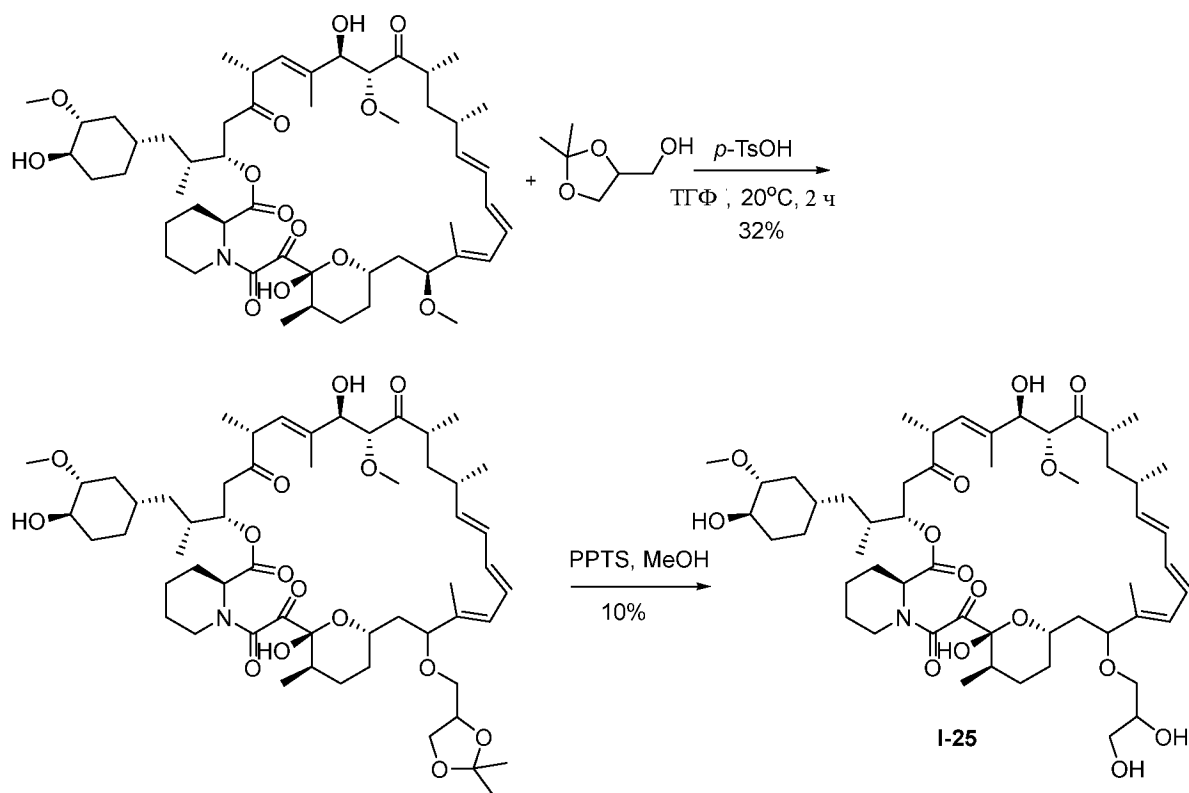
[00344] Пример 5: Синтез

(21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,39S,40S,41R,42R,52S)-39-(2,3-дигидроксипропокси)-41,52-дигидрокси-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-64,65-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (**I-25**):



I-25

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия1: (24*E*,26*E*,28*E*,29*E*,32*R*,33*S*,34*R*,35*R*,37*R*,39*S*,41*S*,42*S*,44*R*,45*R*,55*S*)-41-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]-44,55-дигидрокси-42-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон:

[00345] (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанол (1 мл) добавляли к раствору рапамицина (0,2 г, 0,22 ммоль) и гидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,1 г, 0,547 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли к ледяному насыщенному водному раствору NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc (20 мл $\times$ 2). Органические слои объединяли и затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода: 7:3), в результате чего получали (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37R,39S,41S,42S,44R,45R,55S)-41-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]-44,55-дигидрокси-42-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (0,07 г, выход 32%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1036,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

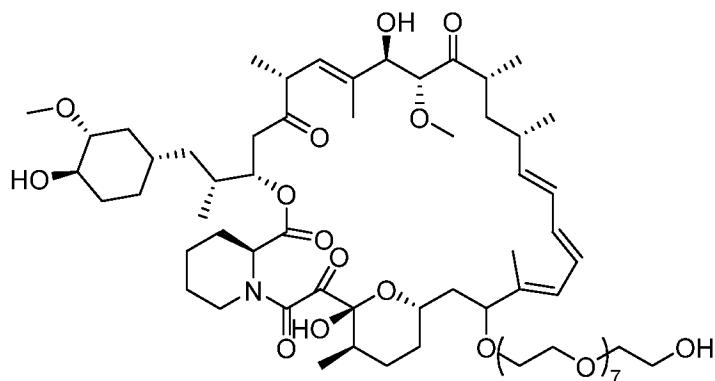
Стадия 2: (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,39S,40S,41R,42R,52S)-39-(2,3-дигидроксипропокси)-41,52-дигидрокси-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-64,65-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (I-25):

[00346] 4-метилбензолсульфоновую кислоту·пиридин (0,037 г, 0,148 ммоль) добавляли к раствору (24E,26E,28E,29E,32R,33S,34R,35R,37R,39S,41S,42S,44R,45R,55S)-41-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]-44,55-дигидрокси-42-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-32,33,34,35,46,47-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-24,26,28(46),29(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (0,05 г, 0,05 ммоль) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После испарения метанола, остаток нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (10 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с полученным неочищенным материалом, очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,39S,40S,41R,42R,52S)-39-(2,3-дигидроксипропокси)-41,52-дигидрокси-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-64,65-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (**I-25**: 0,005 г, выход 10%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z):

996,5[M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,21-5,97 (m, 4H), 5,77 – 4,78 (m, 5H), 4,53 – 4,12 (m, 2H), 4,05 – 3,11 (m, 19H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,65-2,5 (m, 4H), 2,39 – 1,91 (m, 7H), 1,89 – 1,69 (m, 12H), 1,52 – 1,20 (m, 9H), 1,17 – 0,76 (m, 18H), 0,73 – 0,61 (m, 1H).

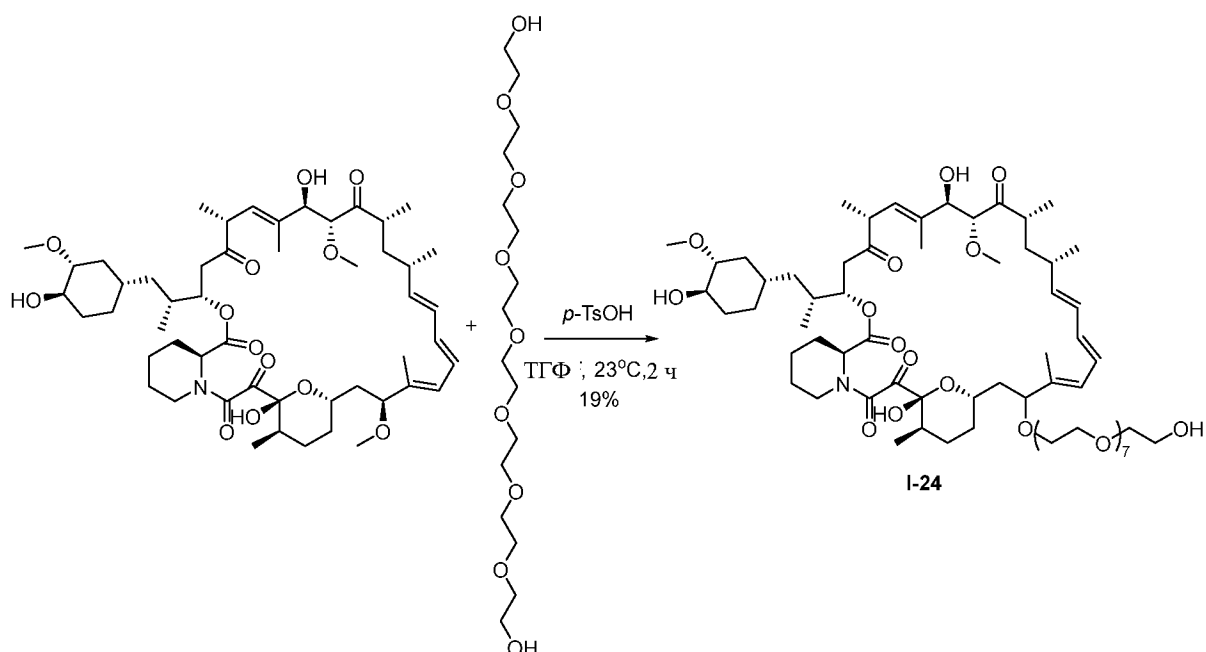
[00347] Пример 6: Синтез

(21E,23E,25E,26E,42R,43S,44R,45R,47S,49S,51S,52S,53R,54R,63R)-53,63-дигидрокси-51-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-52-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-54-метокси-42,43,44,45,55,56-гексаметил-74,75-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(55),26(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентона (I-24):



I-24

Схема синтеза:

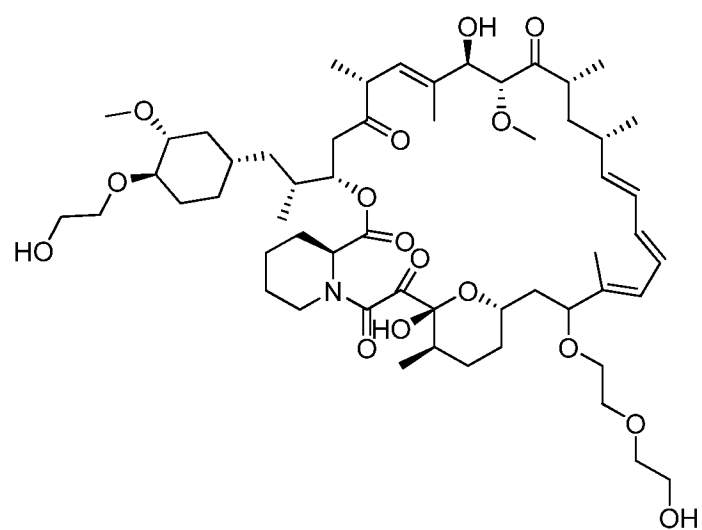


Методики и характеристика:

[00348] Раствор рапамицина (0,5 г, 547 ммоль) и 2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (0,2 г, 0,547 ммоль, 3 мл) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем гасили посредством EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали ледяным насыщенным раствором NaHCO₃ и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,42R,43S,44R,45R,47S,49S,51S,52S,53R,54R,63R)-53,63-дигидрокси-51-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-52-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-54-метокси-42,43,44,45,55,56-гексаметил-74,75-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(55),26(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентон (**I-24**: 0,13 г, 19%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI⁺, *m/z*): 1275,6[M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,45 – 5,80 (m, 4H), 5,57 – 5,05 (m, 4H), 4,85 – 4,08 (m, 2H), 3,90 – 3,50 (m, 34H), 3,47 – 3,24 (m, 13H), 2,97 – 2,44 (m, 7H), 2,39 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 6H), 1,78 – 1,58 (m, 13H), 1,53 – 1,16 (m, 9H), 1,14 – 0,78 (m, 18H), 0,67-0,53 (m, 1H).

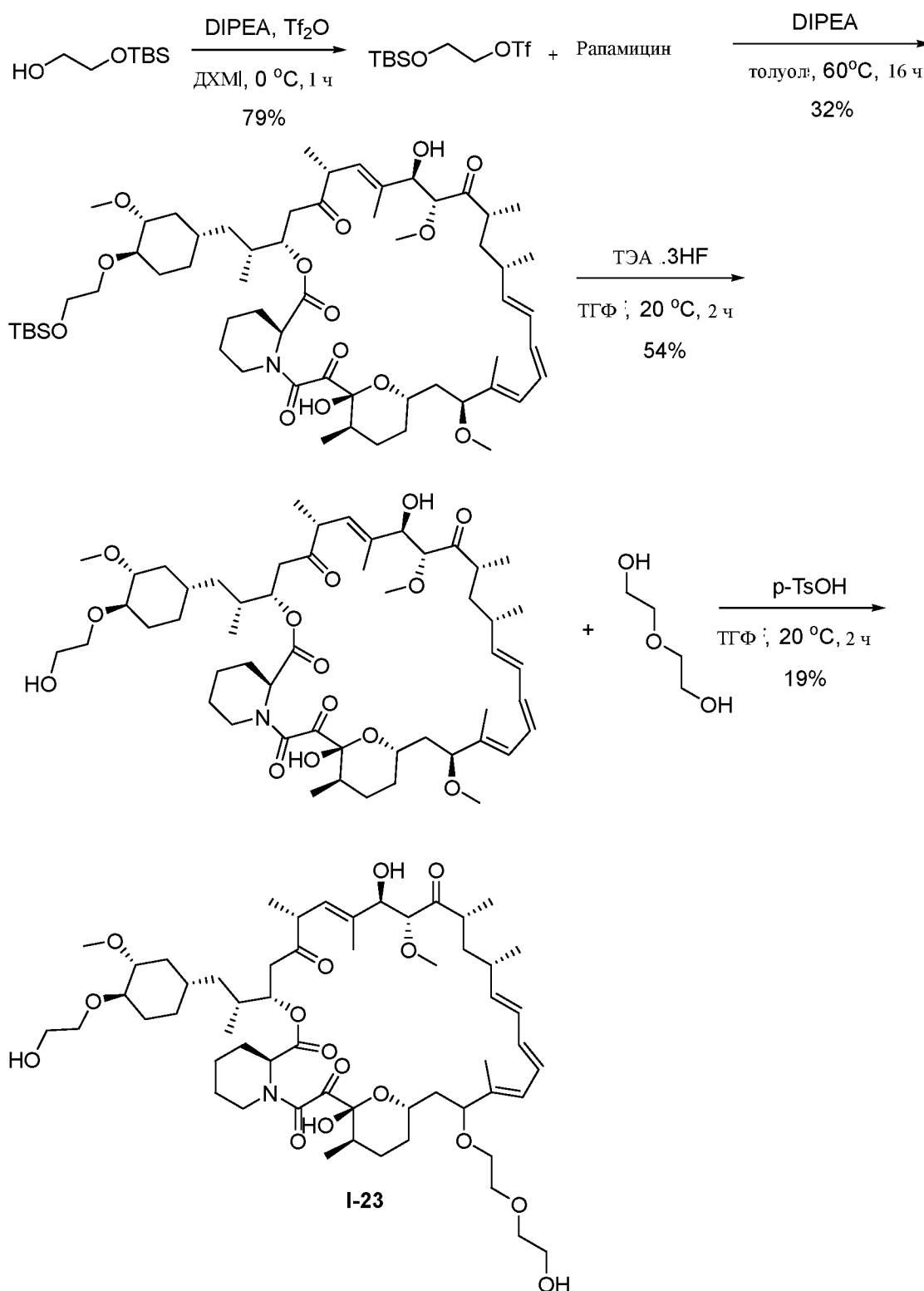
[00349] Пример 7: Синтез

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,38S,41S,43S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-42-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-43-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-23**):



I-23

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтилтрифторметансульфонат:

[00350] Смесь 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтанола (4 г, 22,69 ммоль) и DIPEA (3,81 г, 29,49 ммоль, 5,14 мл) в ДХМ (50 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂, затем добавляли трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (7,04 г, 24,95 ммоль) и

полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (200 мл), а затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл), водой (200 мл), соевым раствором (200 мл), и после этого органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтилтрифторметансульфонат (5,5 г, выход 78,6%) в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 4,50 – 4,42 (t, 2H), 3,85 – 3,80 (t, 2H), 0,84 – 0,78 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Стадия 2: (27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,44S,45S,47R,48R,57R)-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,57-дигидрокси-44,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-67,68-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон:

[00351] Рапамицин (2 г, 2,19 ммоль) и DIPEA (2,26 г, 17,50 ммоль, 3,05 мл) растворяли в толуоле (60 мл), затем нагревали до 60 °С. Затем добавляли 2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтилтрифторметансульфонат (5,40 г, 17,50 ммоль) в атмосфере N₂, затем перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (100мл) и затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (150 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 4:1), в результате чего получали (27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,44S,45S,47R,48R,57R)-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,57-дигидрокси-44,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-67,68-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (0,75 г, выход 32%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1095,5 [M+Na]⁺.

Стадия 3: (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,39S,40S,42R,43R,52R)-42,52-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,43-диметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-62,63-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(44),27(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон:

[00352] Раствор ТЭА·3HF (4,65 г, 28,87 ммоль) и

(27E,29E,31E,32E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,44S,45S,47R,48R,57R)-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-[2-[трет-бутил(диметил)силил]этокси]-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47,57-дигидрокси-44,48-диметокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-67,68-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-27,29,31(49),32(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (3,05 г, 2,89 ммоль) в ТГФ (50 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (100мл), затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (150 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и промывали водой и солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода: 7:3), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,39S,40S,42R,43R,52R)-42,52-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,43-диметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-62,63-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(44),27(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (1,5 г, выход 54%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 980,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

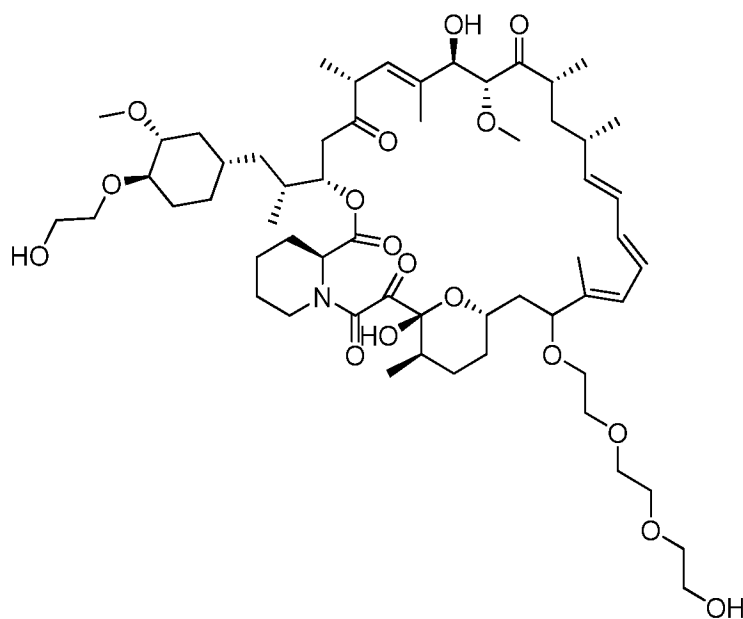
Стадия 4: (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,38S,41S,43S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-42-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-43-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (I-23):

[00353] Смесь (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,39S,40S,42R,43R,52R)-42,52-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39,43-диметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-62,63-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(44),27(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (0,5 г, 0,52 ммоль), 2-(2-гидроксиэтокси)этанола (2,77 г, 26,09 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,54 г, 3,13 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и затем промывали водой и солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,38S,41S,43S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-42-[2-

(2-гидроксиэтокси)этокси]-43-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-23**: 0,1 г, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,63 – 5,86 (m, 4H), 5,70 – 5,00 (m, 4H), 4,87 – 4,15 (m, 2H), 4,02 – 3,54 (m, 14H), 3,50 – 3,26 (m, 11H), 3,24 – 3,02 (m, 3H), 2,76 – 2,46 (m, 3H), 2,38 – 1,86 (m, 8H), 1,84 – 1,54 (m, 14H), 1,47 (m, 3H), 1,25 (m, 6H), 1,00 (m, 16H), 0,69 (dt, $J = 34,1, 12,1$ Гц, 1H).

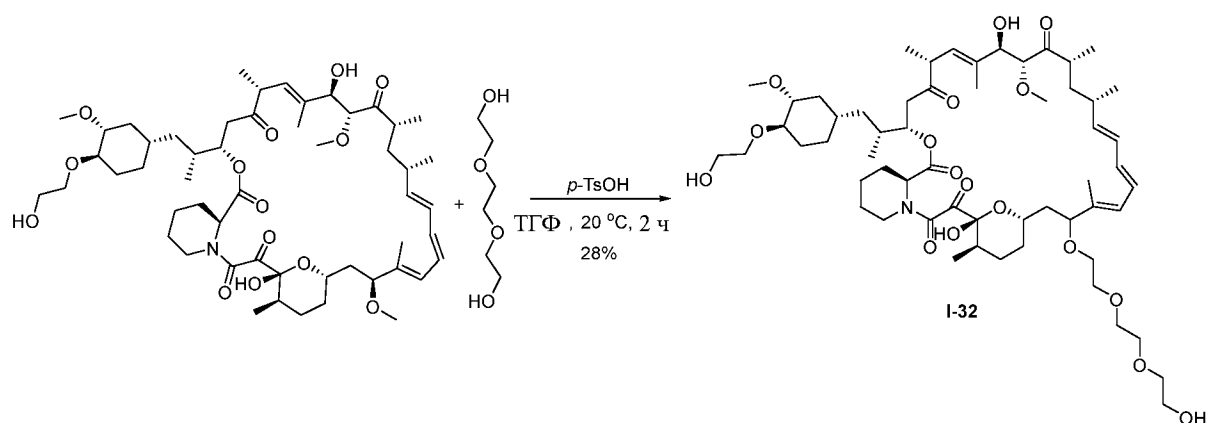
[00354] Пример 8: Синтез

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-44-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (**I-32**):



I-32

Схема синтеза:



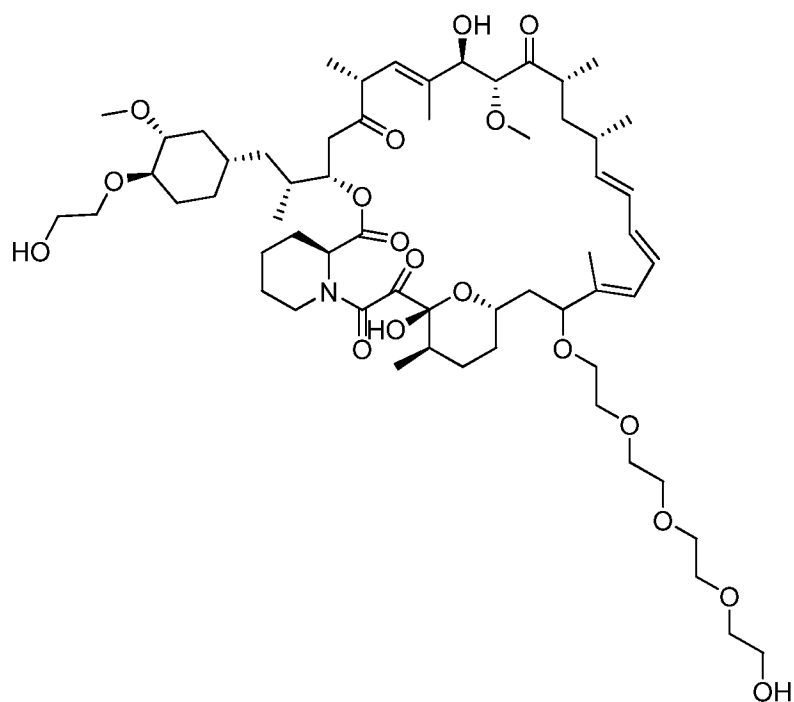
Методики и характеристика:

[00355] Смесь эверолимуса (3,92 г, 26,09 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,45 г, 2,61 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и затем промывали водой и солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 1:1), в результате чего получали

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,40S,43S,45S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-44-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-45-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокс)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-32**: 0,155 г, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,49 – 5,83 (m, 4H), 5,67 – 5,35 (m, 2H), 5,33 – 5,01 (m, 2H), 4,92 – 4,08 (m, 2H), 4,05 – 3,51 (m, 17H), 3,52 – 3,23 (m, 11H), 3,23 – 3,01 (m, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,40 – 1,95 (m, 5H), 1,95 – 1,55 (m, 17H), 1,52 – 1,13 (m, 9H), 1,13 – 0,79 (m, 16H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 11,9$ Гц, 1H).

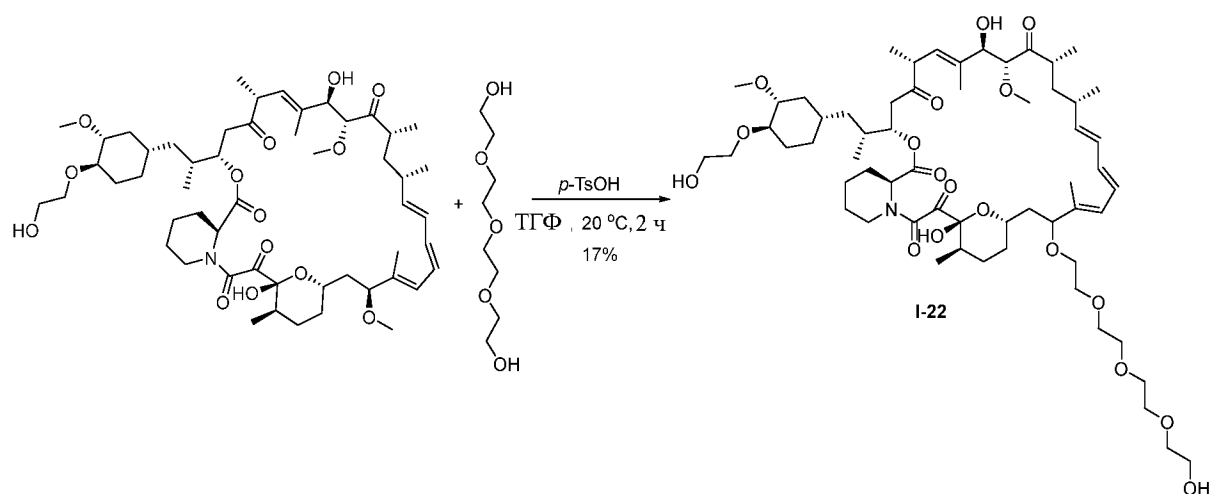
[00356] Пример 9: Синтез

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,42S,45S,47S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-46-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]-47-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокс)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (**I-22**):



I-22

Схема синтеза:



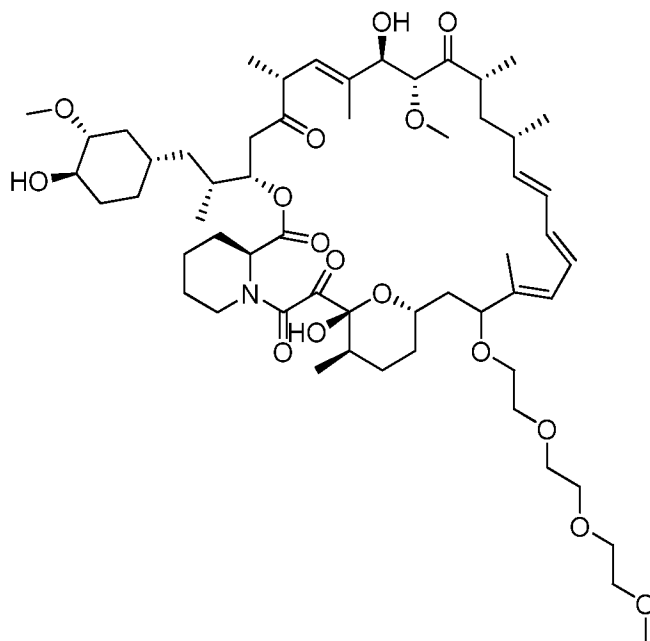
Методики и характеристика:

[00357] Смесь эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль), 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (2,03 г, 10,44 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,54 г, 3,13 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл*3). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 1:1), в результате чего получали

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,42S,45S,47S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-46-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-(2-гидроксиэтокси)-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон (**I-22**: 0,1 г, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1043,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,71 – 5,78 (m, 4H), 5,77 – 5,01 (m, 4H), 4,65 – 3,88 (m, 3H), 3,87 – 3,50 (m, 20H), 3,50 – 3,00 (m, 14H), 2,77 – 1,95 (m, 11H), 1,89 – 1,53 (m, 13H), 1,53 – 0,79 (m, 27H), 0,76 – 0,62 (m, 1H).

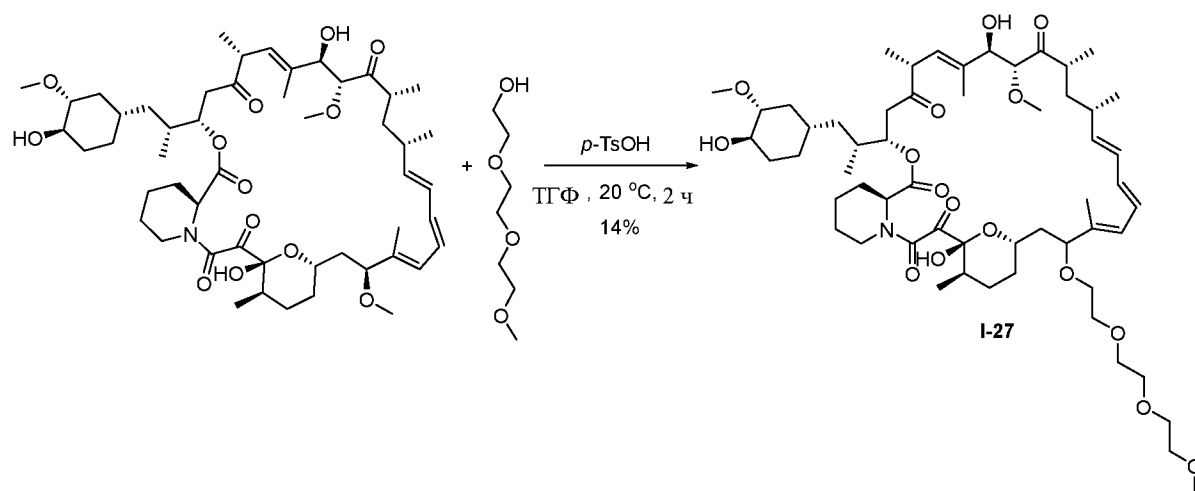
[00358] Пример 10: Синтез

(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,39S,42S,44S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-43-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (**I-27**):



I-27

Схема синтеза:

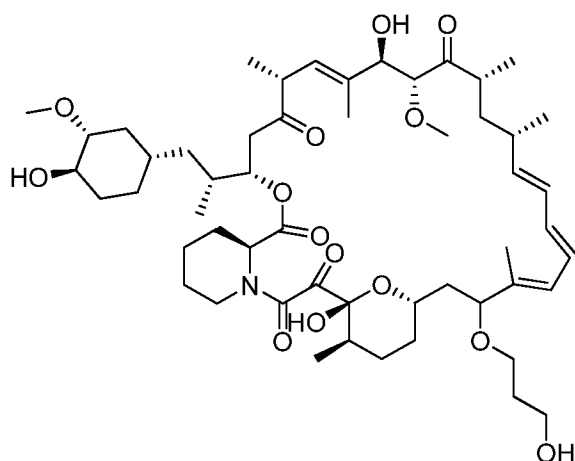


Методики и характеристика:

[00359] Смесь рапамицина (1 г, 1,09 ммоль), 2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этанола (8,98 г, 54,69 ммоль) и гидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,94 г, 5,47 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 4:1), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,39S,42S,44S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-43-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-27**: 0,16 г, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1068,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,50 – 5,81 (m, 4H), 5,73 – 5,05 (m, 4H), 4,85 – 3,98 (m, 3H), 3,90 – 3,10 (m, 27H), 3,02 – 2,24 (m, 7H), 1,98 (m, 6H), 1,82 – 1,55 (m, 13H), 1,54 – 1,16 (m, 9H), 1,16 – 0,78 (m, 17H), 0,75 – 0,59 (m, 1H).

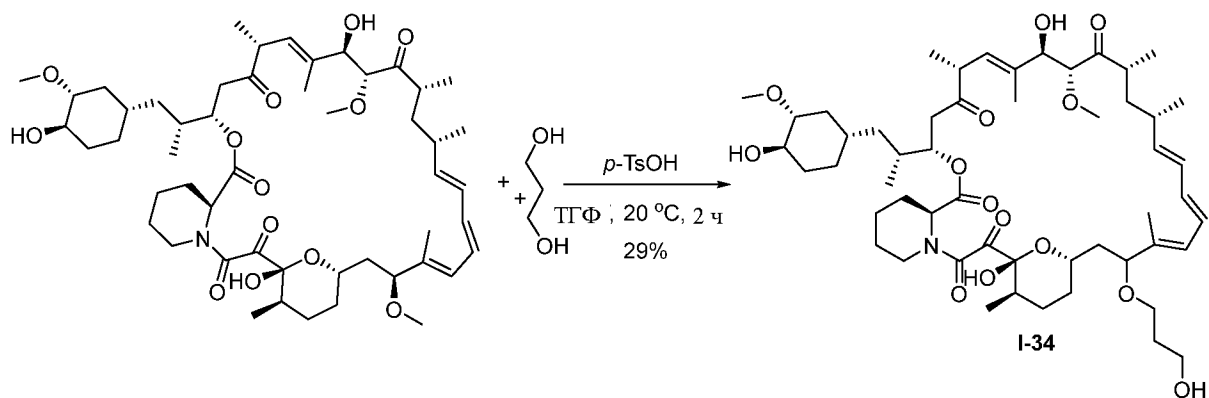
[00360] Пример 11: Синтез

(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,40S,42R,43R,52R)-42,52-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39-(3-гидроксипропокси)-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-63,64-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (**I-34**):



I-34

Схема синтеза:

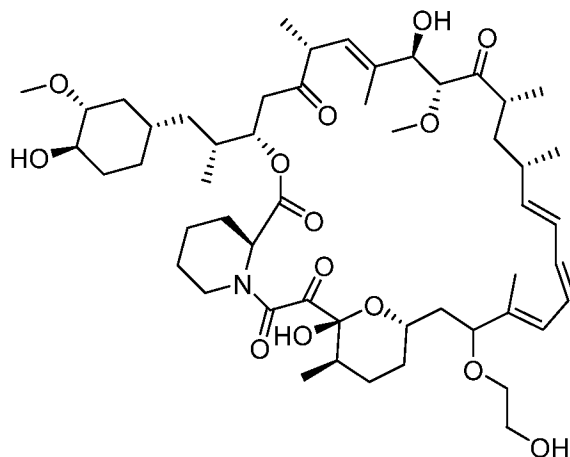


Методики и характеристика:

[00361] Смесь рапамицина (0,5 г, 0,55 ммоль), пропан-1,3-диола (13,13 г, 172,48 ммоль, 12,5 мл), и гидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,47 г, 2,74 ммоль) в ТГФ (37,5 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл $\times$ 3). Органические слои объединяли и промывали водой и солевым раствором, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,35S,38S,40S,42R,43R,52R)-42,52-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-39-(3-гидроксипропокси)-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-63,64-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (0,15 г, выход 29%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 980,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,58 – 5,84 (m, 4H), 5,72 – 4,83 (m, 4H), 4,65 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,63 (m, 5H), 3,62 – 3,05 (m, 12H), 3,03 – 2,40 (m, 6H), 2,42 – 1,91 (m, 7H), 1,89 –

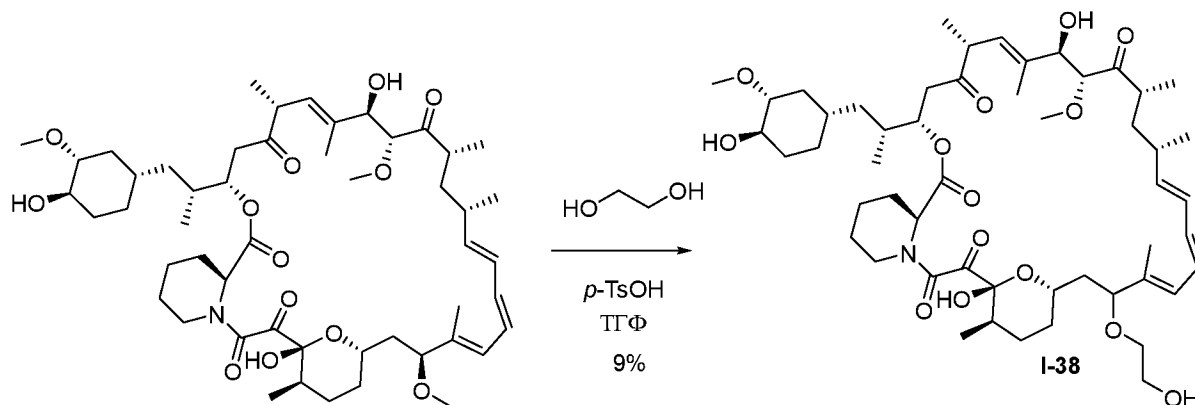
1,56 (m, 17H), 1,53 – 1,27 (m, 6H), 1,25 – 0,76 (m, 19H), 0,62 (m, 1H).

Пример 12: Синтез (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35R,37S,40S,41R,42R,51S)-41,51-дигидрокси-39-(2-гидроксиэтокси)-40-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-62,63-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (I-38):



I-38

Схема синтеза:



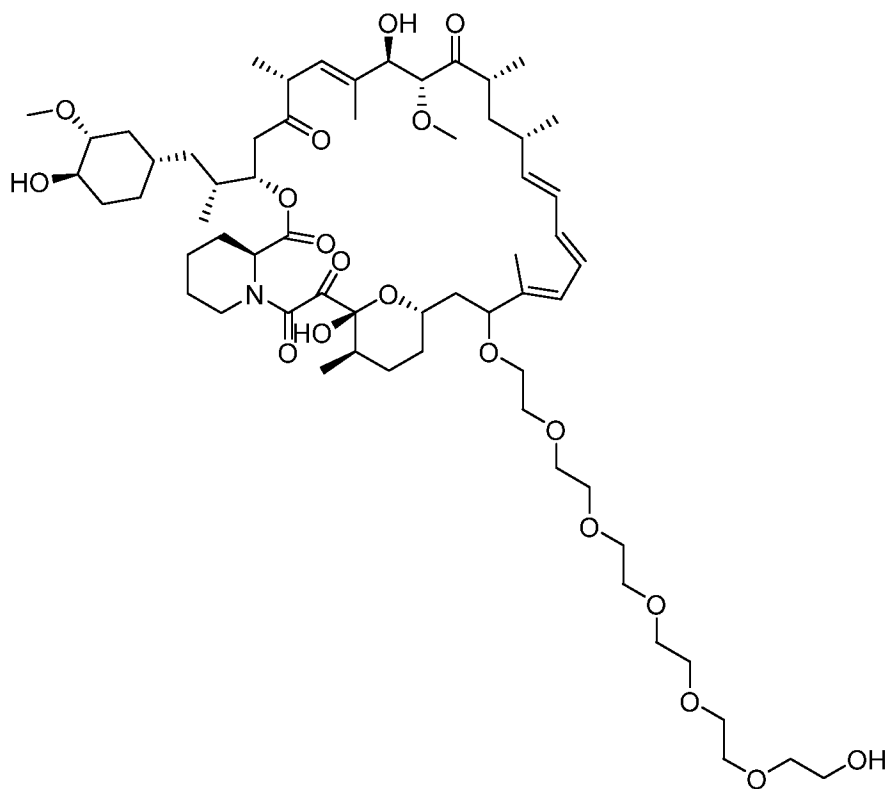
Методики и характеристика:

[00362] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,31 г, 1,64 ммоль) добавляли к смеси рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и этиленгликоля (3 мл) в ТГФ (10 мл) при 10 °С. Полученную смесь перемешивали при 10 °С в течение 17 часов, затем реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ (примерно 50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом, затем остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 5,5: 4,5). Далее удаляли растворитель путем

лиофилизации, в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,30*R*,31*S*,32*R*,33*R*,35*R*,37*S*,40*S*,41*R*,42*R*,51*S*)-41,51-дигидрокси-39-(2-гидроксиэтокси)-40-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-62,63-диокса-52-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (0,05 г, выход 9%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 966,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,47-5,91 (m, 4H), 5,60-5,13 (m, 4H), 4,85-3,92 (m, 3H), 3,88-3,68 (m, 4H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,46-3,29 (m, 10H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 4H), 2,35-1,83 (m, 8H), 1,80-1,64 (m, 12H), 1,53-1,16 (m, 9H), 1,14-0,82 (m, 18H), 0,67-0,57 (m, 1H).

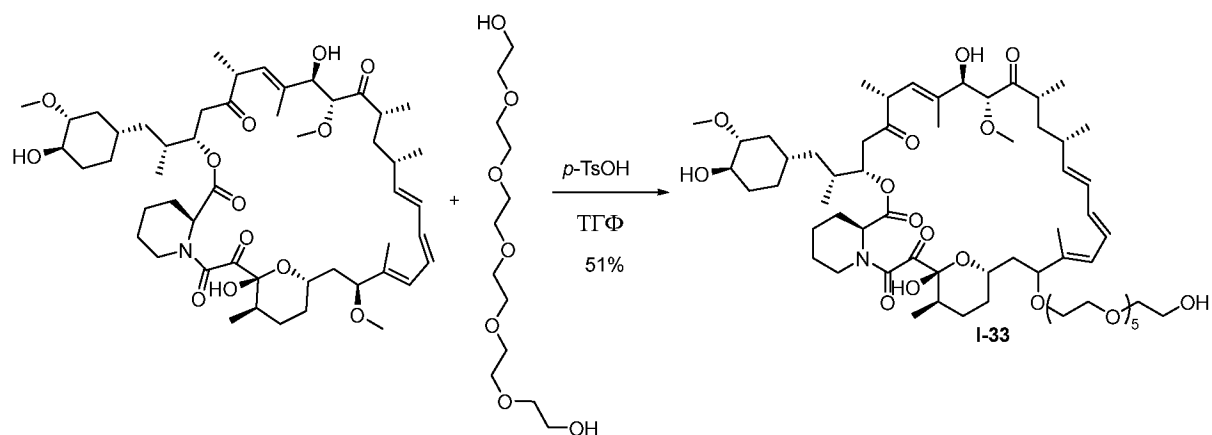
[00363] Пример 13: Синтез

(21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,40*R*,41*S*,42*R*,43*R*,45*R*,47*S*,50*S*,51*R*,52*R*,61*S*)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]-50-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-33):



I-33

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

[00364] Гидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,19 г, 1,02 ммоль) добавляли к смеси рапамицина (0,31 г, 0,34 ммоль) и гексаэтиленгликоля (2 мл) в ТГФ (6 мл) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 17 часов, затем реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (200 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ (примерно 100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 3:2). Затем удаляли растворитель путем лиофилизации, в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,40*R*,41*S*,42*R*,43*R*,45*R*,47*S*,50*S*,51*R*,52*R*,61*S*)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-50-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (**I-33**: 0,21 г, выход 51%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI⁺, *m/z*): 1186,8 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,94 (m, 4H), 5,55-5,14 (m, 4H), 4,93-3,75 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,67-3,55 (m, 22H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,41-3,16 (m, 12H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,78-1,54 (m, 13H), 1,50-1,12 (m, 9H), 1,08-0,83 (m, 18H), 0,71-0,62 (m, 1H).

[00365] Пример 14: Синтез

(21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,32*R*,33*S*,34*R*,35*R*,37*R*,39*S*,42*S*,43*R*,44*R*,53*S*)-43,53-дигидрокси-41-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]-42-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44-метокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-64,65-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(45),26(46)-тетраен-47,48,49,50,51-

пентона (I-18):

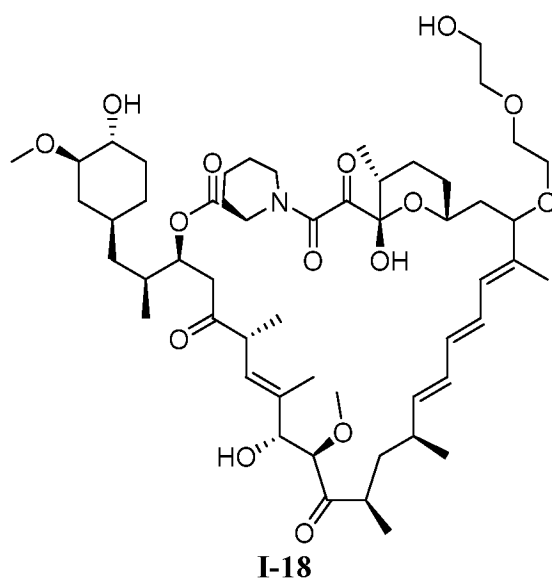
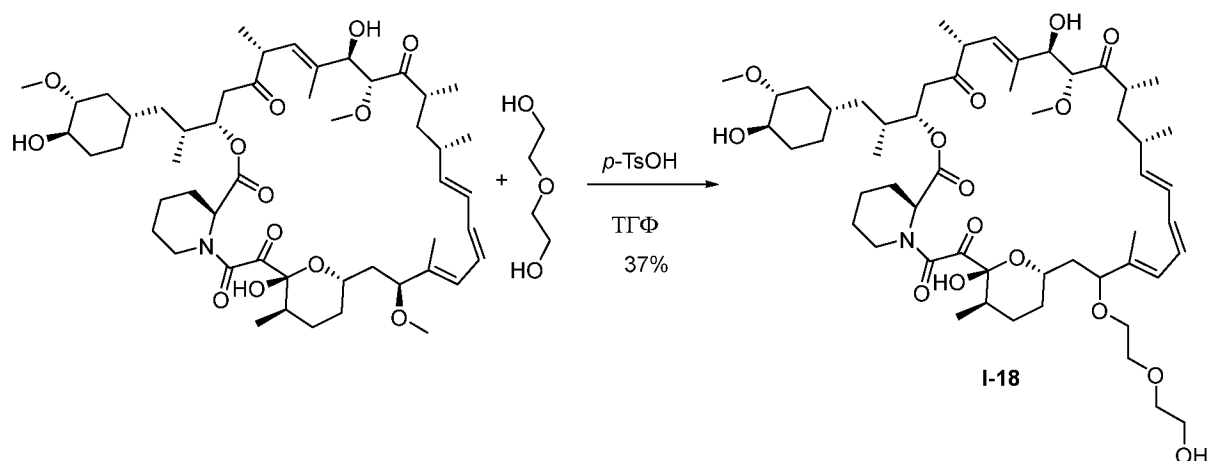


Схема синтеза:



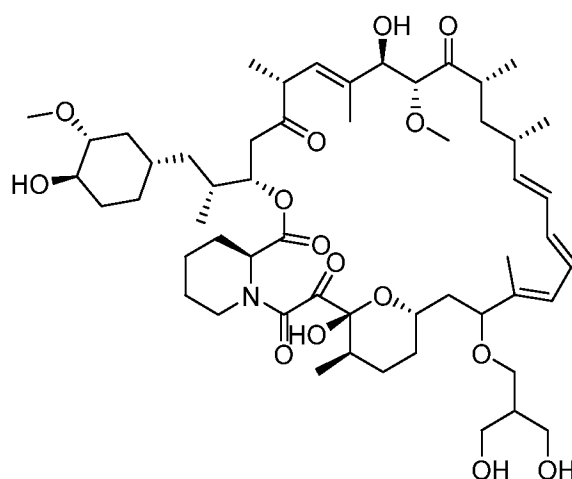
Методики и характеристика:

[00366] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,187 г, 0,98 ммоль) добавляли к смеси рапамицина (0,3 г, 0,33 ммоль) и диэтиленгликоля (2 мл) в ТГФ (6 мл) при 10 °С. Полученную смесь перемешивали при 10 °С в течение 17 часов, затем реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ (примерно 50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенной фазы (CH₃CN/чистая вода = 3:2). Растворители удаляли путем лиофилизации, в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,32*R*,33*S*,34*R*,35*R*,37*R*,39*S*,42*S*,43*R*,44*R*,53*S*)-43,53-дигидрокси-41-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]-42-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44-метокси-32,33,34,35,45,46-гексаметил-64,65-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(45),26(46)-тетраен-47,48,49,50,51-

пентон (**I-18**: 0,126 г, выход 37%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI^+ , m/z): 1010,7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,40-5,95 (m, 4H), 5,55-5,14 (m, 4H), 4,85-4,17 (m, 2H), 4,05-3,57 (m, 10H), 3,53-3,15 (m, 12H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,76-2,48 (m, 4H), 2,36-1,84 (m, 7H), 1,79-1,56 (m, 14H), 1,49-1,14 (m, 9H), 1,10-0,81 (m, 18H), 0,70-0,61 (m, 1H).

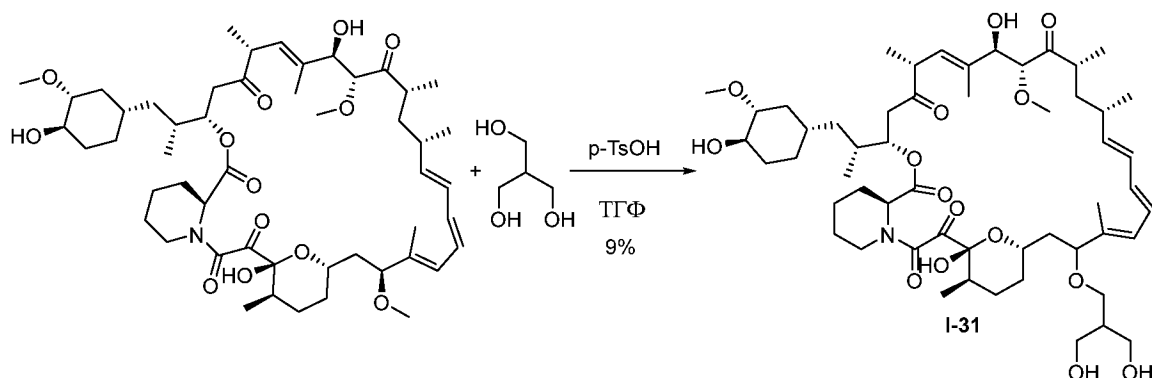
[00367] Пример 15: Синтез

(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36R,38S,41S,42R,43R,53S)-42,53-дигидрокси-40-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-41-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-65,66-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (**I-31**):



I-31

Схема синтеза:



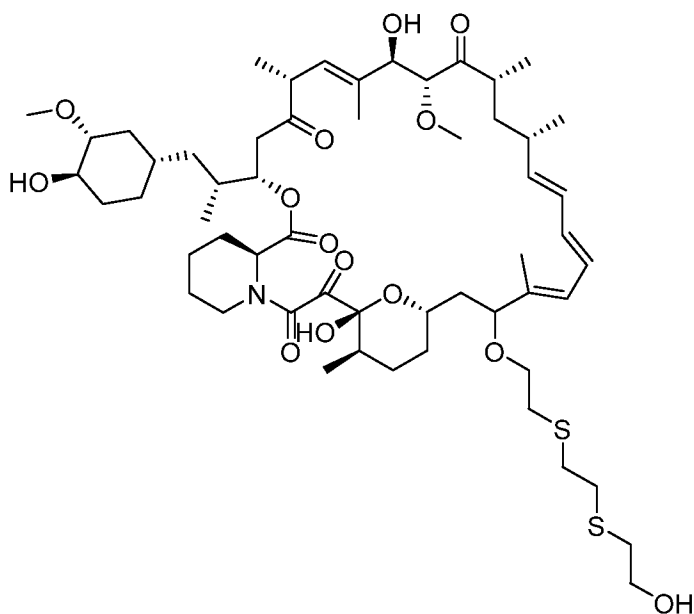
Методики и характеристика:

[00368] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,31 г, 1,64 ммоль) добавляли к смеси рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и 2-(гидроксиметил)-пропан-1,3-диола (0,58 г, 5,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение

17 часов, затем реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного NaHCO₃ раствор (примерно 50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 3:2). Растворитель удаляли путем лиофилизации, в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,31*R*,32*S*,33*R*,34*R*,36*R*,38*S*,41*S*,42*R*,43*R*,53*S*)-42,53-дигидрокси-40-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропокси]-41-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-65,66-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (**I-31**: 0,054 г, выход 9%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (EI⁺, *m/z*): 1010,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,37-5,96 (m, 4H), 5,56-5,15 (m, 4H), 4,86-4,17 (m, 2H), 3,85-3,47 (m, 10H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,35-2,22 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 6H), 1,84-1,46 (m, 23H), 1,35-1,12 (m, 9H), 1,11-0,88 (m, 18H), 0,67-0,65 (m, 1H).

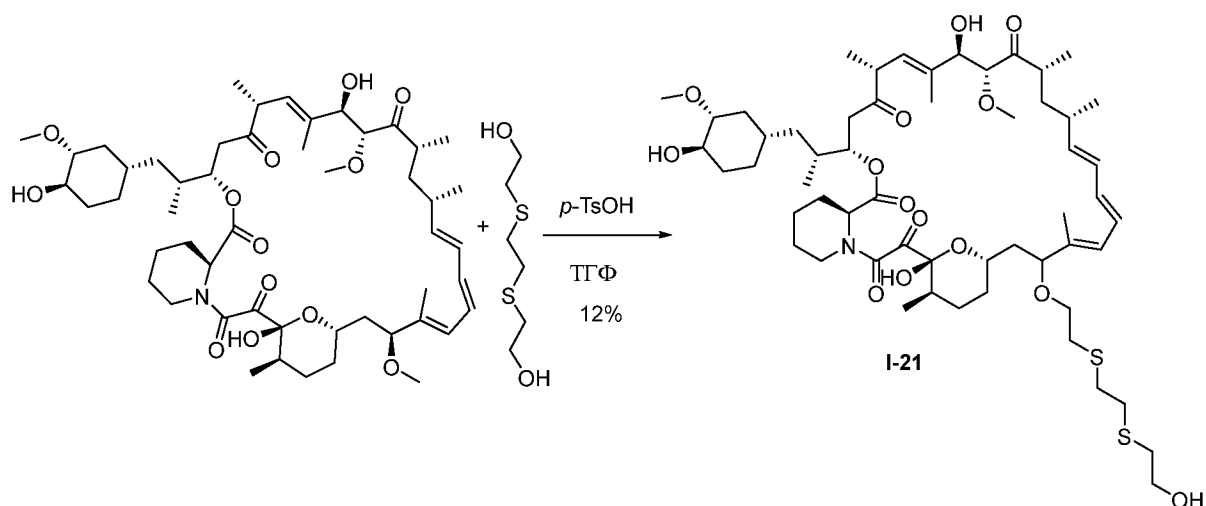
[00369] Пример 16: Синтез

(21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-21**):



I-21

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

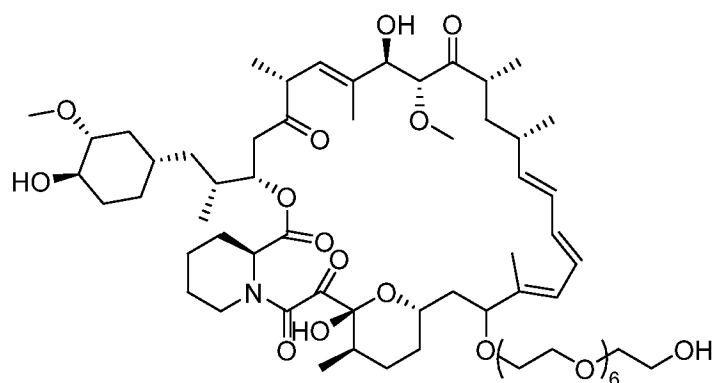
[00370] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,62 г, 3,28 ммоль) добавляли к смеси рапамицина (1 г, 1,09 ммоль) и 2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этанола (1,99 г, 10,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 17 часов, затем реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ (примерно 50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN/чистая вода = 3:2). Растворители удаляли путем лиофилизации, в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокс]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метокси-циклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-21**: 0,15 г, 0,133 ммоль, выход 12%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (EI⁺, *m/z*): 1086,4 [M+Na]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,54-5,19 (m, 4H), 4,81-4,17 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,59-3,14 (m, 12H), 2,96-2,55 (m, 14H), 2,35-1,87 (m, 6H), 1,81-1,59 (m, 13H), 1,53-1,13 (m, 11H), 1,16-0,84 (m, 18H), 0,71-0,63 (m, 1H).

[00371] Пример 17: Синтез

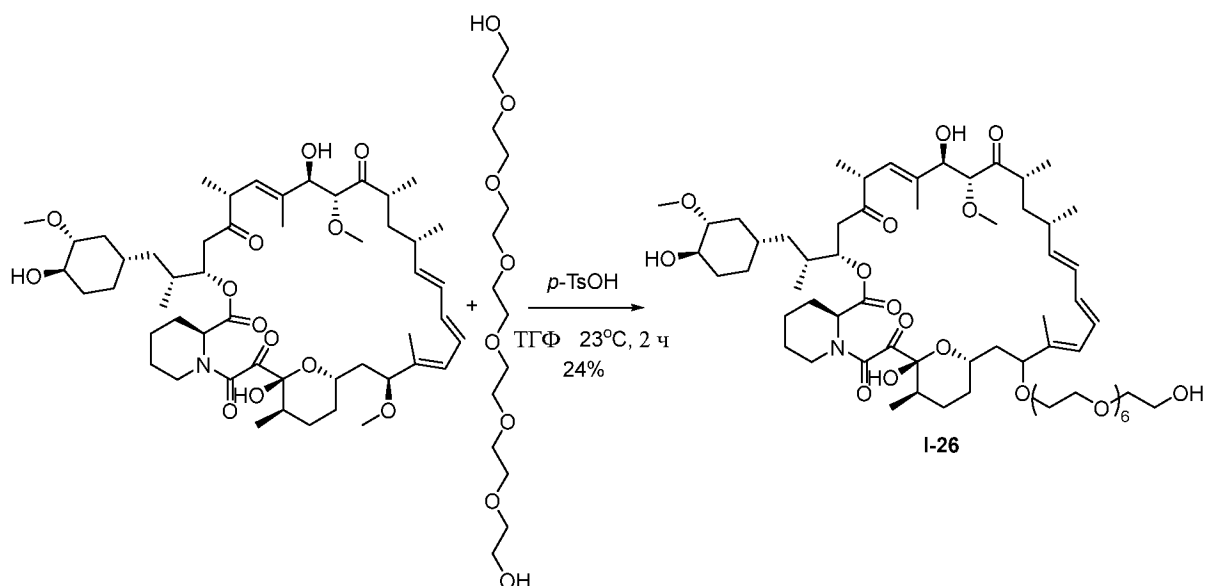
(21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,42*R*,43*S*,44*R*,45*R*,47*S*,49*S*,51*S*,52*S*,53*R*,54*R*,63*R*)-53,63-дигидрокси-51-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-52-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-54-метокси-42,43,44,45,55,56-гексаметил-74,75-диокса-64-

азатрициклогексатриаконта-21,23,25(55),26(56)-тетраен-57,58,59,60,61-пентона (I-26):



I-26

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

[00372] Гидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) медленно добавляли к раствору рапамицина (0,5 г, 0,55 ммоль) и 2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этанола (3,57 г, 10,94 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при 20 °С в течение 17 часов и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH_3CN /чистая вода = 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,42R,43S,44R,45R,47S,49S,51S,52S,53R,54R,63R)-53,63-дигидрокси-51-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-52-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-54-метокси-42,43,44,45,

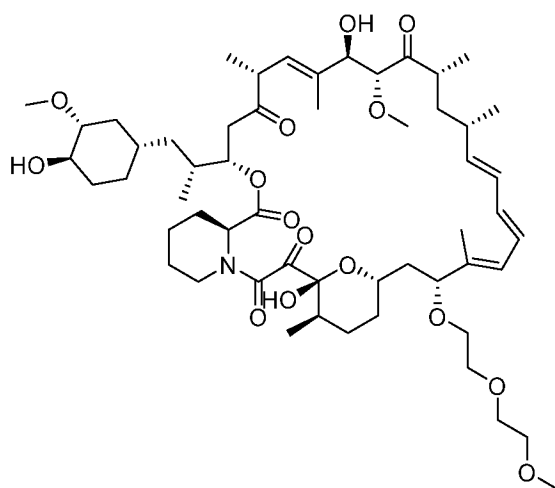
55,56-гексаметил-74,75-диокса-64-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(55),26(56)-тетраен-57,

58,59,60,61-пентон (**I-26**: 0,16 г, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета. MS (EI^+ , m/z): 1230,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

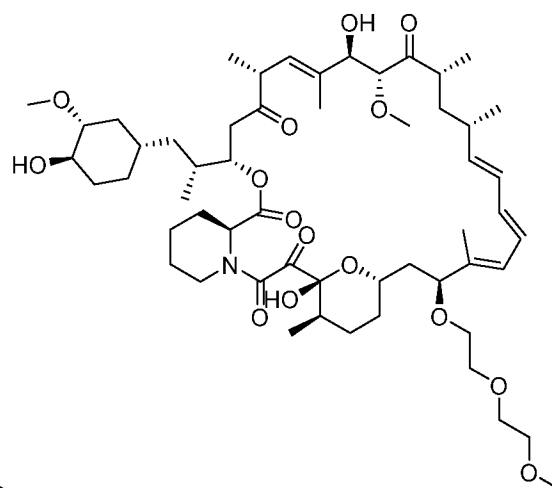
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,46 – 5,74 (m, 4H), 5,61 – 4,74 (m, 4H), 4,05-4,5 (m, 2H), 4,02 – 3,51 (m, 35H), 3,43 – 3,16 (m, 14H), 2,99 – 2,42 (m, 8H), 2,4-1,6 (m, 7H), 1,61-1,1 (m, 12H), 1,13 – 0,79 (m, 18H), 0,74 – 0,61 (m, 1H).

[00373] Пример 19: Синтез

(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[R-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I-119**) и (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[S-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I-120**):

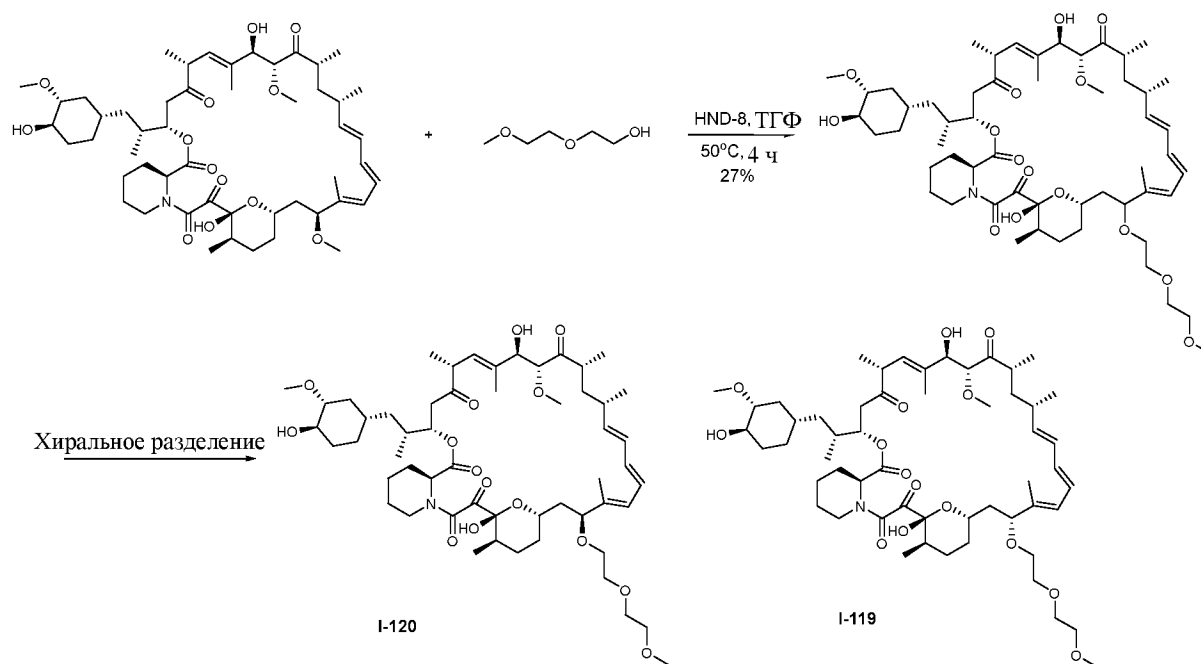


I-119



I-120

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона:

[00374] К смеси рапамицина (2 г, 2,19 ммоль), 2-(2-метоксиэтокси)этанола (4 мл) в ТГФ (30 мл) добавляли HND-8 (240 мг, 2,19 ммоль) и реакцию перемешивали при 50 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂, затем фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: H₂O = 3:1), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (0,6 г, выход 27%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1024,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,56 – 5,82 (m, 4H), 5,47 (ddd, *J* = 37,4, 17,7, 9,4 Гц, 2H), 5,31 – 5,06 (m, 2H), 4,82 – 4,50 (m, 1H), 4,32 – 3,94 (m, 2H), 3,92 – 3,71 (m, 2H), 3,70 – 3,44 (m, 8H), 3,43 – 3,26 (m, 12H), 3,20 (dd, *J* = 27,0, 16,2 Гц, 1H), 3,00 – 2,22 (m, 7H), 2,18 – 1,56 (m, 19H), 1,54 – 1,25 (m, 7H), 1,24 – 0,81 (m, 19H), 0,67 (dd, *J* = 23,8, 11,9 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[R-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-119) и

(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[S-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-120):

[00375] (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (0,095 г, 0,095 ммоль) очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали

(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[R-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-119**: 13,2 мг, выход 14%) и (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-42-[S-2-(2-метоксиэтокси)этокси]-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-120**: 18,1 мг, выход 19%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00376] Способ хирального разделения представлен ниже:

| | | |
|-------------------------|---|---|
| Инструмент | : | Gilson-281 |
| Колонка | : | CHIRALPAK IC 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) |
| Температура колонки | : | 35 °C |
| Подвижная фаза | : | н-Гексан:Этанол = 60:40 |
| Скорость потока | : | 50 мл/мин |
| Длина волны обнаружения | : | 214 нм |
| Время цикла | : | 18 мин |
| Раствор образца | : | 95 мг растворяли в 7 мл метанола |

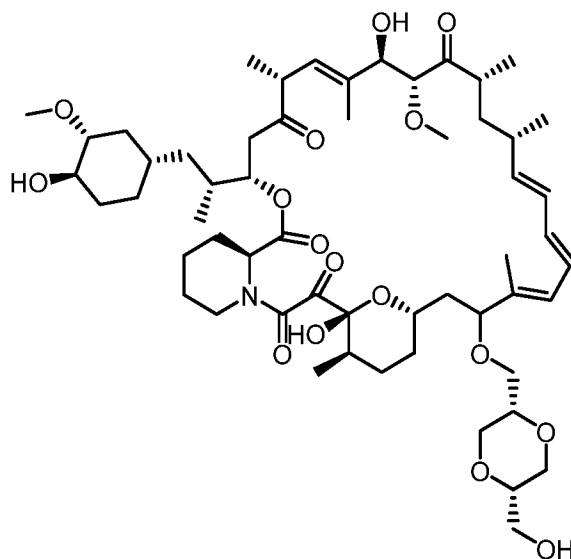
Объем введения : 0,5 мл (загрузка: 7,1 мг/введение)

[00377] I-119: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1024,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,92 (m, 4H), 5,75 – 5,05 (m, 4H), 4,49 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,99 (t, $J = 13,3$ Гц, 1H), 3,88 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,46 (m, 8H), 3,45 – 3,29 (m, 11H), 3,22 (dd, $J = 10,1, 6,5$ Гц, 2H), 2,99 – 2,77 (m, 3H), 2,68 (dt, $J = 28,5, 11,1$ Гц, 3H), 2,61 – 2,22 (m, 4H), 2,05 (ddd, $J = 21,5, 15,3, 7,5$ Гц, 5H), 1,88 – 1,65 (m, 12H), 1,53 – 1,30 (m, 7H), 1,17 – 0,78 (m, 19H), 0,73 – 0,57 (m, 1H).

[00378] I-120: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1024,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,43 – 6,18 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J = 31,6, 10,6$ Гц, 1H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 5,16 (dt, $J = 18,2, 9,1$ Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,20 (dd, $J = 21,1, 11,1$ Гц, 1H), 3,96 – 3,71 (m, 3H), 3,70 – 3,43 (m, 9H), 3,42 – 3,26 (m, 14H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,77 – 2,62 (m, 3H), 2,58 (dd, $J = 16,9, 6,3$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 13,4$ Гц, 2H), 2,15 – 1,84 (m, 5H), 1,83 – 1,64 (m, 7H), 1,34 (dddd, $J = 22,7, 19,4, 18,1, 9,1$ Гц, 12H), 1,16 – 0,80 (m, 19H), 0,66 (dt, $J = 16,8, 8,4$ Гц, 1H).

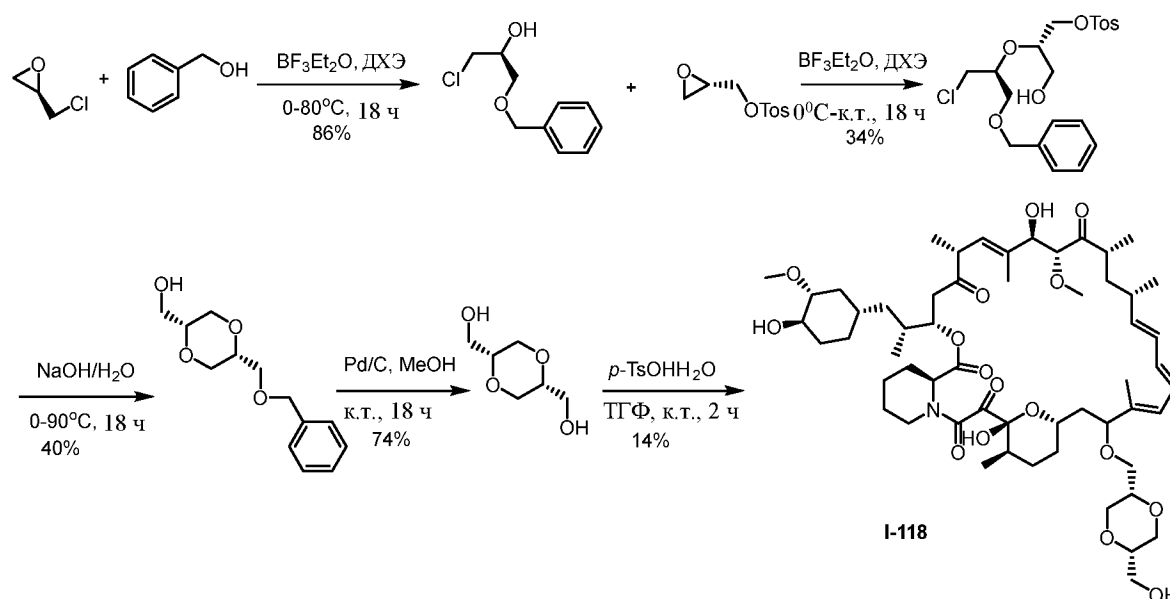
[00379] Пример 20: Синтез

(23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,36S,39S,41S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40-[(2S,5S)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-46-метокси-32,33,34,35,47,48-гексаметил-68,69-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-118):



I-118

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (S)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-ола:

[00380] Раствор (2R)-2-(хлорметил)оксирана (1 г, 10,81 ммоль) и фенилметанола (2,34 г, 21,62 ммоль) в ДХЭ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С, медленно добавляли эфират трехфтористого бора (76,7 мг, 0,54 ммоль). Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, ее перемешивали в течение ночи и затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 10% водным раствором NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ: EtOAc = 10: 1), в результате чего получали желаемый продукт (1,8 г, выход 86%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 218,1 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,36–7,27 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 3,99–3,95 (m, 1H), 3,64–3,55 (m, 4H), 2,75 (d, J = 6,0 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (S)-2-((S)-1-(бензилокси)-3-хлорпропан-2-илокси)-3-гидроксипропил 4-метилбензолсульфоната:

[00381] Раствор (2S)-1-бензилокси-3-хлор-пропан-2-ола (6 г, 29,9 ммоль) и [(2S)-оксиран-2-ил]метил-4-метилбензолсульфоната (6,83 г, 29,9 ммоль) в ДХЭ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли эфират трехфтористого бора (254,6 мг, 1,79 ммоль). Реакционную

смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл). Слои отделяли и водный слой дополнительно подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои затем промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (8% EtOAc в PE), в результате чего получали [(2S)-2-[(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-хлорэтокси]-3-гидроксипропил]-4-метилбензолсульфонат (4,4 г, выход 34%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 429,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез ((2R,5R)-5-(бензилоксиметил)-1,4-диоксан-2-ил)метанола:

[00382] Раствор [(2S)-2-[(1S)-1-(бензилоксиметил)-2-хлорэтокси]-3-гидроксипропил]-4-метилбензолсульфоната (0,78 г, 1,82 ммоль), NaOH (0,22 г, 5,46 ммоль) в H₂O (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем нагревали при 90 °C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем нагревали при 90 °C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. водного раствора HCl и подвергали экстракции ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали [(2R,5R)-5-(бензилоксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (4,4 г, выход 41%) в виде бесцветного масла. Данный материал использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 239,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: Синтез ((2R,5R)-1,4-диоксан-2,5-диил)диметанола:

[00383] К раствору [(2R,5R)-5-(бензилоксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метанола (2,4 г, 10 ммоль) в MeOH (30мл) добавляли Pd/C (0,86г). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи под баллоном с водородом, затем фильтровали через небольшой слой целита, промывая этанолом. Объединенные органические промывки концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (2R,5R)-1,4-диоксан-2,5-диил)диметанол (1,2 г, выход 74%) в виде масла. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 149,2 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,36S,39S,41S,45R,46R,55R)-

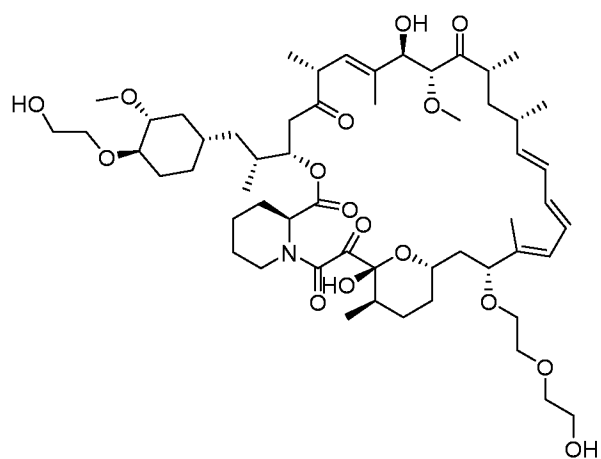
45,55-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40-[[[(2S,5S)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-46-метокси-32,33,34,35,47,48-гексаметил-68,69-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-118):

[00384] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,471 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли [(2R,5R)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (0,81 г, 5,47 ммоль) при 25 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакцию гасили холодным водным раствором NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл× 2). Объединенные органические слои затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 65:35), а затем с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 8:8:3:1), в результате чего получали (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,36S,39S,41S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,2R,3R)-3-гидрокси-2-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40-[[[(2S,5S)-5-(гидроксиметил)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]-46-метокси-32,33,34,35,47,48-гексаметил-68,69-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(47),28(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-118**: 80 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1052,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,46 – 5,86 (m, 4H), 5,69 – 5,06 (m, 4H), 4,16 (ddd, *J* = 56,1, 52,0, 39,5 Гц, 3H), 3,94 – 3,49 (m, 10H), 3,48 – 3,11 (m, 12H), 3,08 – 2,46 (m, 7H), 2,40 – 1,93 (m, 7H), 1,73 (dd, *J* = 16,9, 10,5 Гц, 13H), 1,52 – 1,17 (m, 8H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,65 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H).

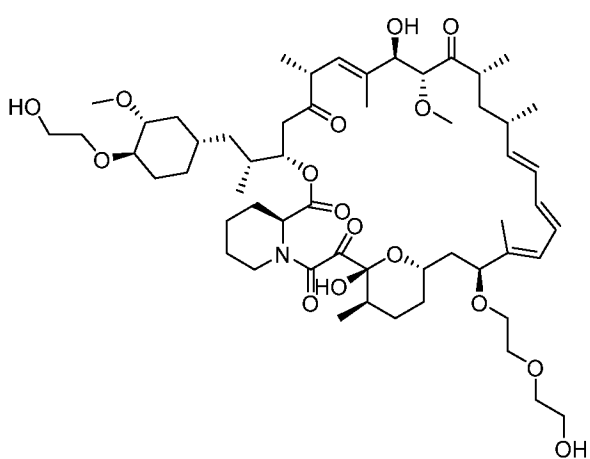
[00385] Пример 21: Синтез

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-116) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-

21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-117):

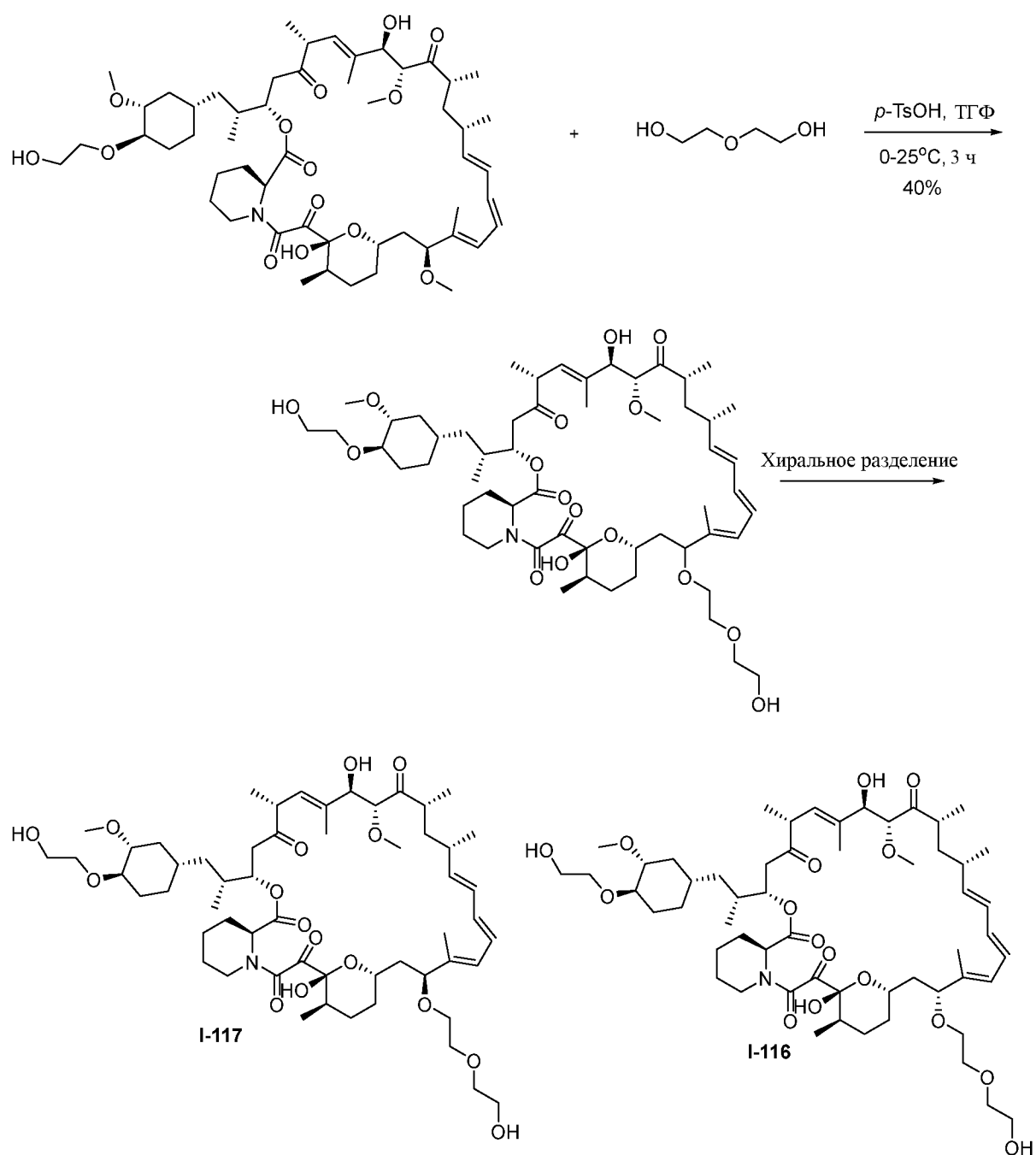


I-116



I-117

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокс)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона:

[00386] Раствор эверолимуса (1 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (15 мл) дегазировали посредством N_2 . Добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,895 г, 5,20 ммоль) при 0 °С, затем добавляли 2-(2-гидроксиэтокс)этанол (2,8 мл). Полученную смесь

перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, затем при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл), подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл), промывали водой (30 мл × 2) и солевым раствором (40 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле (MeOH: ДХМ = 1:15), а затем обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O=7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (0,43 г, выход 40%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1053,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,47 – 5,85 (m, 4H), 5,40 (ddd, *J* = 99,7, 51,9, 29,1 Гц, 4H), 4,80 (d, *J* = 22,0 Гц, 1H), 4,23 (d, *J* = 42,5 Гц, 1H), 4,05 – 3,54 (m, 13H), 3,52 – 3,01 (m, 14H), 2,67 (ddd, *J* = 46,8, 27,3, 6,8 Гц, 4H), 2,17 (dd, *J* = 82,0, 45,9 Гц, 6H), 1,70 (dt, *J* = 21,0, 15,8 Гц, 12H), 1,34 (dd, *J* = 105,2, 26,3 Гц, 11H), 1,15 – 0,79 (m, 18H), 0,76 – 0,64 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)

-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-116) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-117):

[00387] 90 мг (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и в

результате этого были получены эписимеры:
 (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-
 43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-
 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-
 диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-
 пентон (**I-116**: 14 мг, выход 16%) и
 (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-
 43-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-
 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-
 диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-
 пентон (**I-117**: 15 мг, выход 17%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00388] Способ хирального разделения представлен ниже:

| | | |
|------------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора: | : | 11,5 мг/мл |
| Введение | : | 10 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=50/50(об./об.) |
| Скорость потока | : | 60 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

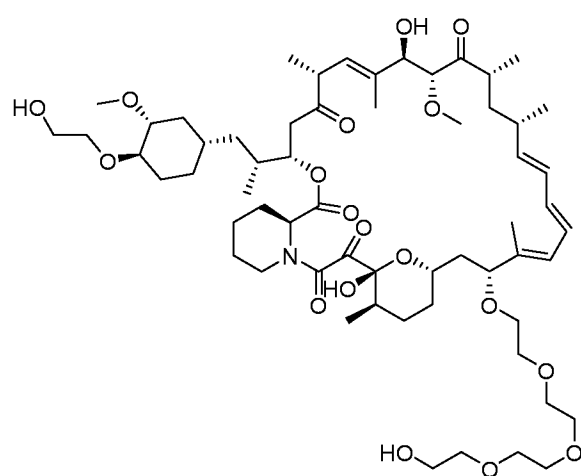
[00389] **I-116**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,90 (m, 4H), 5,79 (ddd, $J = 51,6, 30,9, 16,6$ Гц, 1H), 5,54 – 5,08 (m, 4H), 5,03 – 4,88 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 61,6$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J = 57,6, 29,0$ Гц, 2H), 3,99 (dd, $J = 26,5, 6,0$ Гц, 1H), 3,89 – 3,55 (m, 12H), 3,54 – 2,96 (m, 15H), 2,87 – 2,47 (m, 4H), 2,38 – 1,92 (m, 8H), 1,86 – 1,67 (m, 11H), 1,51 – 1,30 (m, 6 H), 1,14 – 0,80 (m, 18H), 0,76 – 0,64 (m, 1H).

[00390] **I-117**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1053,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 6,22 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 10,1$ Гц, 1H), 5,94 (dd, $J = 22,3, 10,8$ Гц, 1H), 5,52 (dt, $J = 18,4, 9,2$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,12 (dt, $J = 46,3, 5,6$ Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,91 – 3,52 (m, 15H), 3,49 – 3,25 (m, 12H), 3,23 – 3,03 (m, 3H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,65 (ddd, $J = 23,4, 16,9, 6,0$ Гц, 3H), 2,39 – 2,15 (m, 2H), 2,16 – 1,85 (m, 5H), 1,82 – 1,64 (m, 10H), 1,47 (dd, $J = 26,8, 15,9$ Гц, 5H), 1,38 – 1,16 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,07 – 1,03 (m, 3H), 1,00 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,88 (ddd, $J = 34,0, 16,9, 5,0$ Гц, 6H), 0,71 (dd, $J = 23,9, 11,8$ Гц, 1H).

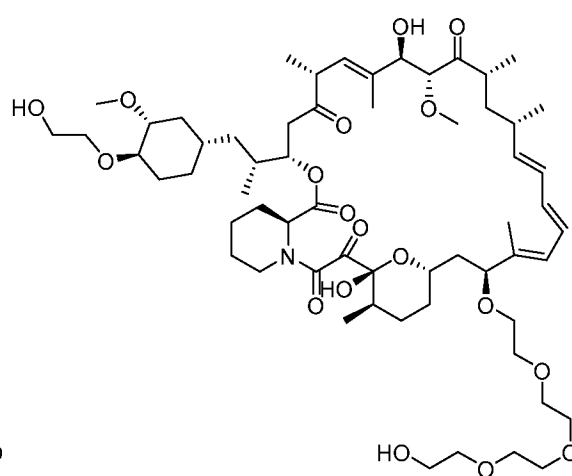
[00391] Пример 22: Синтез

(21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,49R,50R,59R)-49,59-

дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (I-114) и (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (I-115) :

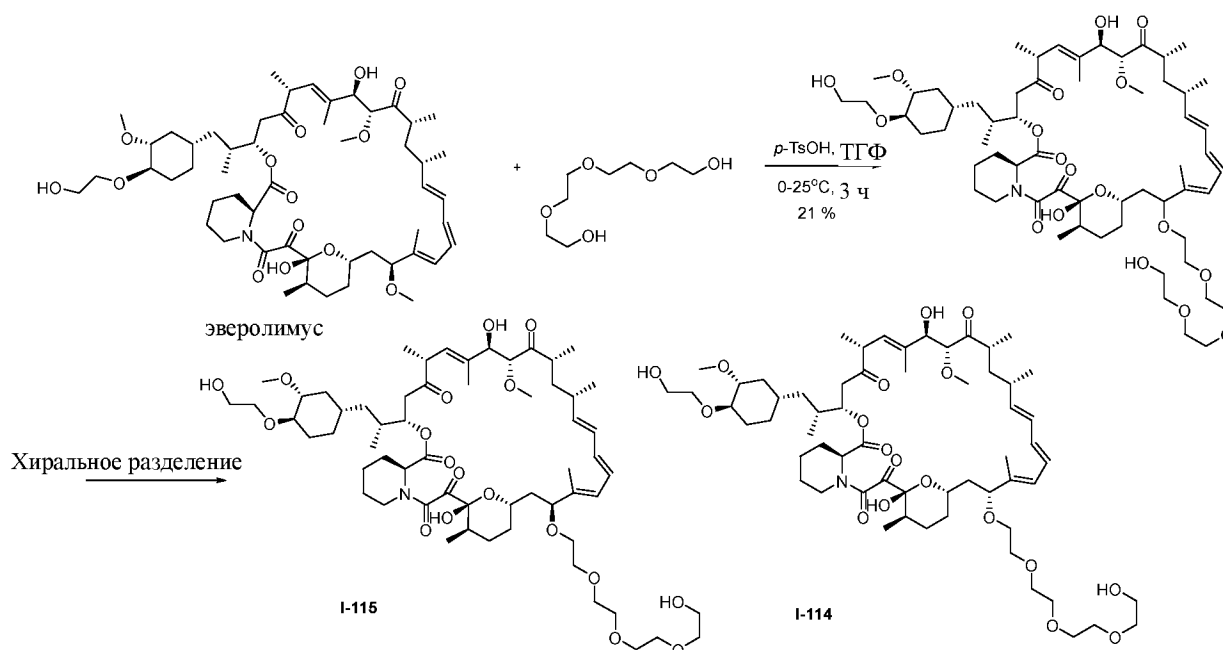


I-114



I-115

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона:

[00392] Смесь эверолимуса (1 г, 1,04 ммоль), 2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этанола (4,05 г, 20,87 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты (0,898 г, 5,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь затем вливали в холодный насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл), подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл × 3) и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: H₂O= 6:4), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон (0,25 г, выход 21%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1142,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,41 – 5,85 (m, 4H), 5,78 (s, 1H), 5,60 – 4,98 (m, 4H), 4,22 (t, *J* = 27,1 Гц, 1H), 3,97 (dd, *J* = 17,7, 6,4 Гц, 1H), 3,87 – 3,54 (m, 21H), 3,51 – 3,03 (m, 15H), 2,72 – 2,45 (m, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,16 – 1,96 (m, 4H), 1,89 – 1,56 (m, 10H), 1,51 – 1,17 (m, 8H), 1,17 – 0,81 (m, 18H), 0,78 – 0,62 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (I-114) и (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона

(I-115):

[00393] 1,5 г (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 8:8:3:1,2), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон **(I-114):** 300 мг, выход 20%) и (21E,23E,25E,26E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,49R,50R,59R)-49,59-дигидрокси-47-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-50-метокси-38,39,40,41,51,52-гексаметил-70,71-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(51),26(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон **(I-115):** 563 мг, выход 38%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00394] Условия хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC-3(IC30CE-NJ008) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 15 см L |
| Введение | : | 20,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AT |

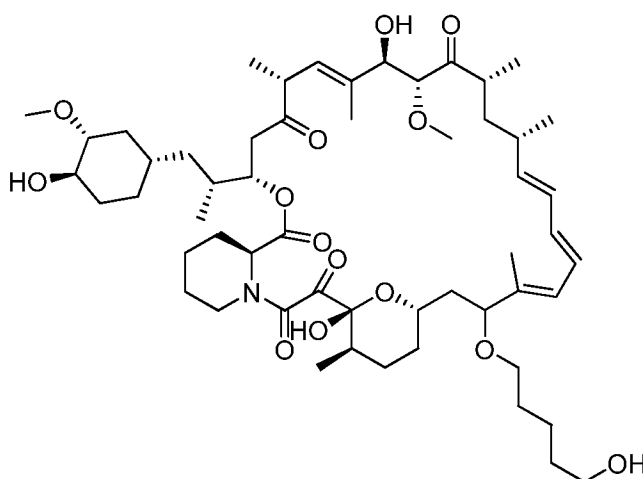
[00395] **I-114:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1142,5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,91 (m, 4H), 5,60 – 5,08 (m, 4H), 4,19 (dd, $J = 43,8, 32,6$ Гц, 1H), 3,96 (dd, $J = 27,1, 6,3$ Гц, 1H), 3,85 – 3,54 (m, 21H), 3,53 – 3,01 (m, 12H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,75 – 2,45 (m, 3H), 2,30 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,03 (dd, $J = 37,0, 32,8$ Гц, 13H), 1,84 – 1,69 (m, 12H), 1,50 – 1,18 (m, 5H), 1,16 – 0,82 (m, 18H), 0,71 (dt, $J = 23,8, 12,1$ Гц, 1H).

[00396] **I-115:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1142,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,36 (dd, $J = 14,7, 10,9$ Гц, 1H), 6,23 (dd, $J = 14,7, 10,6$ Гц, 1H), 6,10 (dd, $J = 15,0, 10,5$ Гц, 1H), 5,92 (dd, $J = 45,2, 10,5$ Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,43 (dd, $J = 15,6, 9,6$ Гц, 2H), 5,21 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J = 9,9, 5,9$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,84 (d,

$J = 5,0$ Гц, 1H), 3,80 – 3,49 (m, 21H), 3,48 – 3,13 (m, 12H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,73 – 2,50 (m, 3H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 2,01 (ddd, $J = 62,0, 34,6, 28,2$ Гц, 12H), 1,80 – 1,54 (m, 10H), 1,51 – 1,37 (m, 5H), 1,35 – 1,12 (m, 6H), 1,05 (dd, $J = 6,4, 5,0$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,91 – 0,82 (m, 6H), 0,74 – 0,67 (m, 1H).

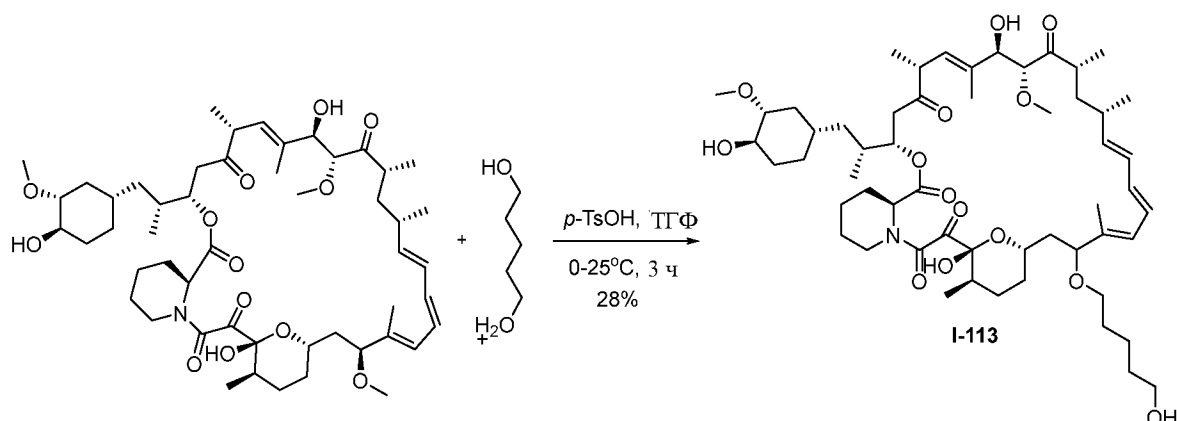
[00397] Пример 23: Синтез

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-(5-гидроксипентокси)-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-65,66-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-113):



I-113

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

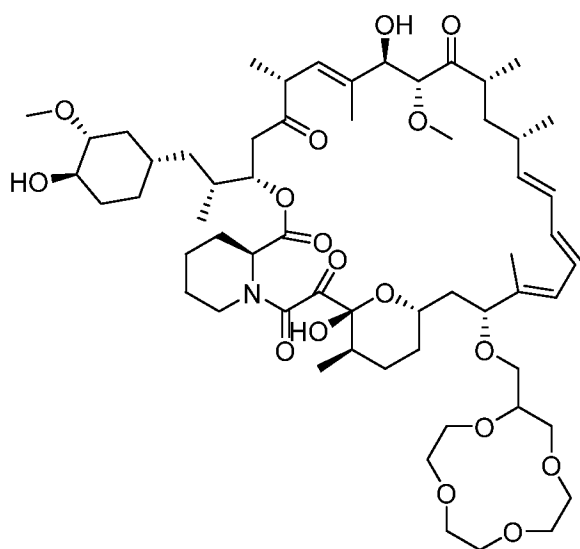
Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-(5-гидроксипентокси)-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-

65,66-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-113):

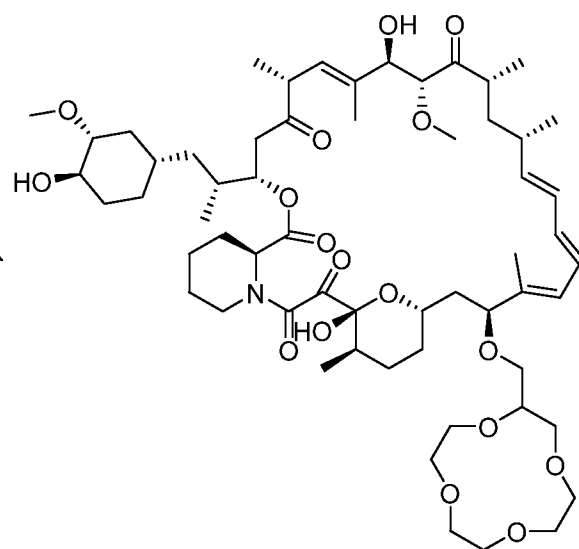
[00398] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) и пентан-1,5-диол (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем вливали в холодный водный раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, выход $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ от 10% до 72%), в результате чего получили (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-(5-гидроксипентокси)-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-65,66-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-113**: 150 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1008,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,82 (m, 4H), 5,58 – 5,37 (m, 2H), 5,32 – 5,02 (m, 2H), 4,78 (t, $J = 25,9$ Гц, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 1H), 4,00 – 3,53 (m, 5H), 3,53 – 3,05 (m, 12H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,77 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,23 (m, 2H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,16 (m, 32H), 1,15 – 0,78 (m, 18H), 0,65 (dt, $J = 24,1, 12,0$ Гц, 1H).

[00399] Пример 24: Синтез

(28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-111) и (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-112):

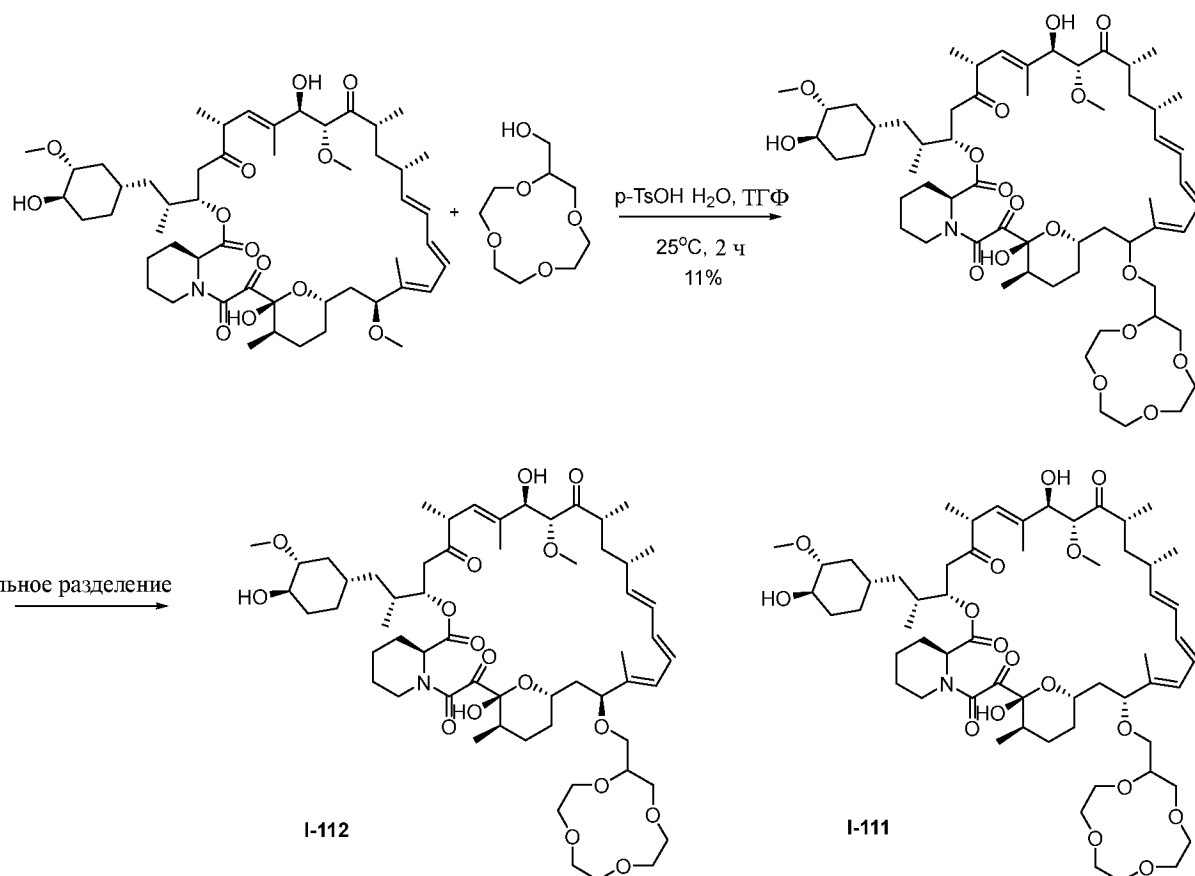


I-111



I-112

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-

азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона:

[00400] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и 4-гидрата метилбензолсульфоновой кислоты (0,471 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметанол (2,25 г, 10,9 ммоль) при 25 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем вливали в ледяной водный раствор NaHCO_3 и подвергали экстракции с использованием EtOAc . Органический слой затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 7:3$), в результате чего получали (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (70 мг, выход 11%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1110,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 5,82 (m, 4H), 5,54 – 5,04 (m, 4H), 4,72 (d, $J = 22,1$ Гц, 1H), 4,35 – 4,09 (m, 1H), 3,92 – 3,51 (m, 18H), 3,48 – 3,03 (m, 14H), 2,99 – 2,51 (m, 5H), 2,34 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 2,04 (d, $J = 62,6$ Гц, 4H), 1,72 (ddd, $J = 43,8, 30,6, 28,9$ Гц, 12H), 1,53 – 1,17 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,70 – 0,62 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-112) и (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-111):

[00401] (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-

52,53,54,55,56-пентон (170 мг) очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,5), в результате чего получали (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-112**: 55 мг, выход 32%) и (28E,30E,32E,33E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,48R,49R,58R)-48,58-дигидрокси-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-36,37,38,39,50,51-гексаметил-45-(1,4,7,10-тетраоксациклододец-2-илметокси)-72,73-диокса-59-азатрициклогексатриаконта-28,30,32(50),33(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-111**: 11 мг, выход 6%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00402] Способ хирального анализа:

| | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CE-OL002) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 100,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40 (об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ | : | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

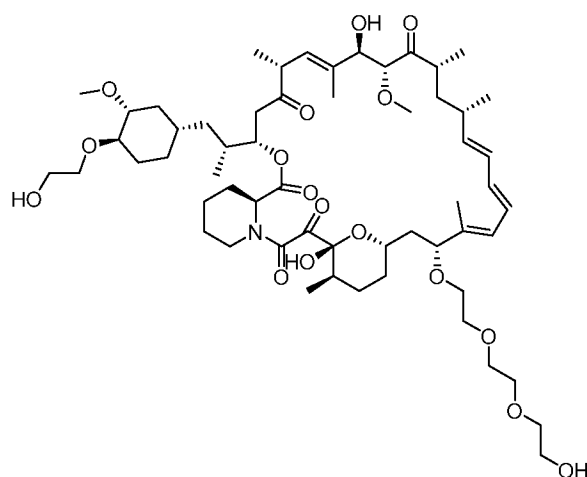
[00403] **I-112**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1109,9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,40 – 6,03 (m, 3H), 5,90 (dd, $J = 37,1, 9,8$ Гц, 1H), 5,54 – 5,06 (m, 4H), 4,71 (d, $J = 22,4$ Гц, 1H), 4,20 (t, $J = 20,9$ Гц, 1H), 3,93 – 3,52 (m, 17H), 3,50 – 3,24 (m, 11H), 3,14 – 3,02 (m, 1H), 2,93 (dt, $J = 31,2, 12,0$ Гц, 1H), 2,63 (tdd, $J = 17,0, 14,2, 5,5$ Гц, 3H), 2,37 – 2,18 (m, 2H), 1,94 (ddd, $J = 31,3, 24,3, 22,1$ Гц, 5H), 1,71 (dt, $J = 22,5, 10,1$ Гц, 11H), 1,51 – 1,17 (m, 13H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (dd, $J = 23,7, 11,9$ Гц, 1H).

[00404] **I-111**: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,46 – 5,78 (m, 4H), 5,75 – 5,14 (m, 4H), 4,58 (d, $J = 31,9$ Гц, 1H), 4,21 (d, $J = 66,8$ Гц, 1H), 3,87 – 3,47 (m, 16H), 3,43 – 3,14 (m, 10H), 2,94 (s, 1H), 2,80 – 2,54 (m, 3H), 2,26 (ddd, $J = 110,3, 80,5, 42,6$ Гц, 6H), 1,81 – 1,49 (m, 18H), 1,46 – 1,25 (m, 10H), 1,18 – 0,77 (m, 18H), 0,72 – 0,61 (m, 1H).

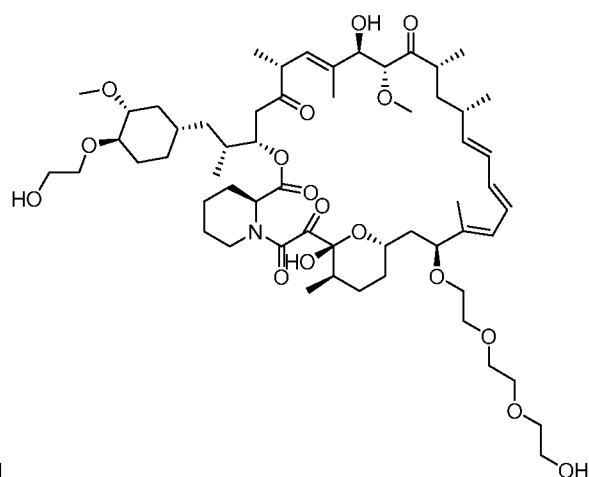
[00405] Пример 25: Синтез

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-

гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-
 36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-
 21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-109) и
 (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-
 45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-
 гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-
 36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-
 21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-110):

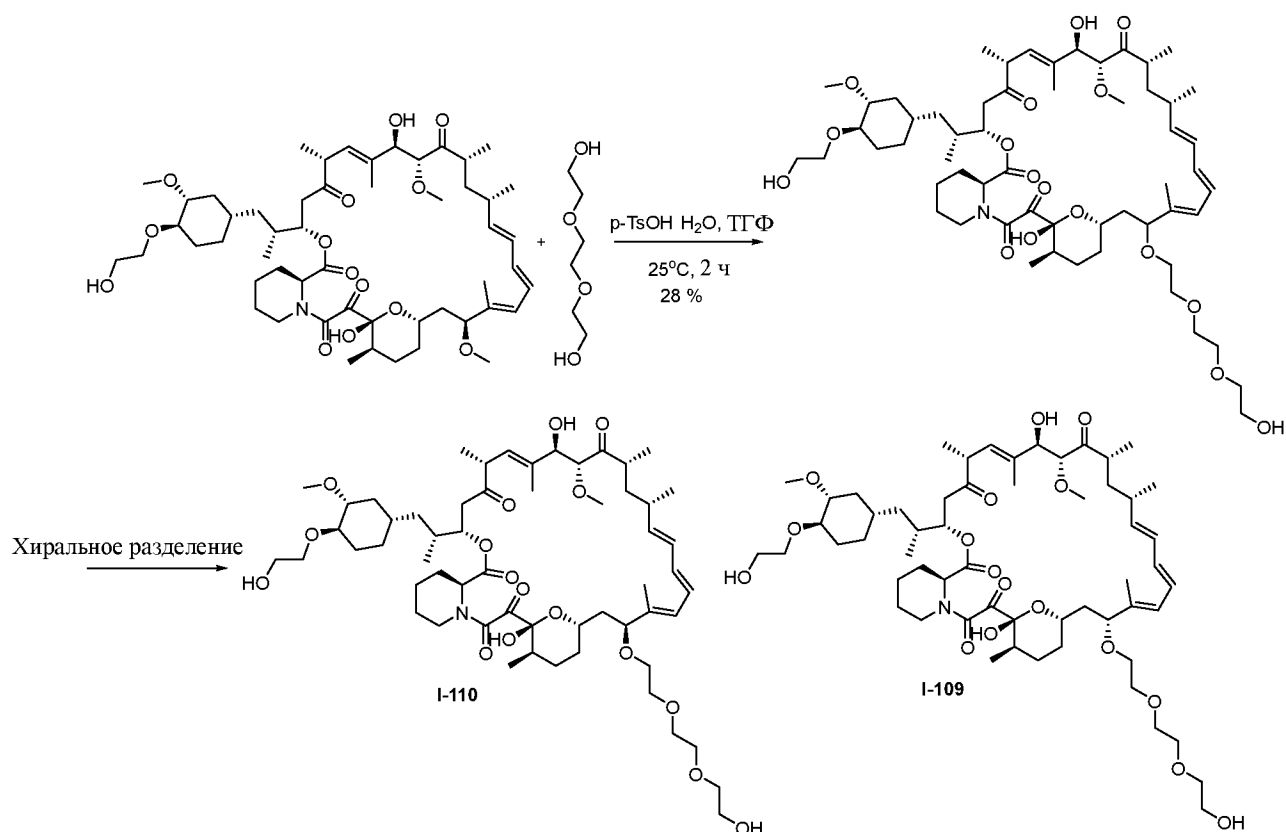


I-109



I-110

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокс)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон:

[00406] Смесь эверолимуса (0,5 г, 0,522 ммоль), 2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этанола (3,92 г, 26,09 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,45 г, 2,61 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь затем вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 6,5: 3,5$), в результате чего получали

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокс)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-

диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (0,155 г, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,42 – 5,87 (m, 4H), 5,63 – 5,34 (m, 2H), 5,32 – 5,00 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,35 – 4,09 (m, 1H), 4,05 – 3,49 (m, 18H), 3,49 – 3,01 (m, 14H), 2,66 (dddd, $J = 31,3, 24,8, 21,2, 13,0$ Гц, 4H), 2,33 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,06 (dd, $J = 39,9, 10,6$ Гц, 3H), 1,77 – 1,53 (m, 13H), 1,51 – 1,14 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 11,9$ Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-110) и (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-109):

[00407] 170 мг (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,8), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-110**: 37 мг, выход 21%) и (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-

51,52,53,54,55-пентон (**I-109**: 33 мг, выход 19%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00408] Способ хирального анализа:

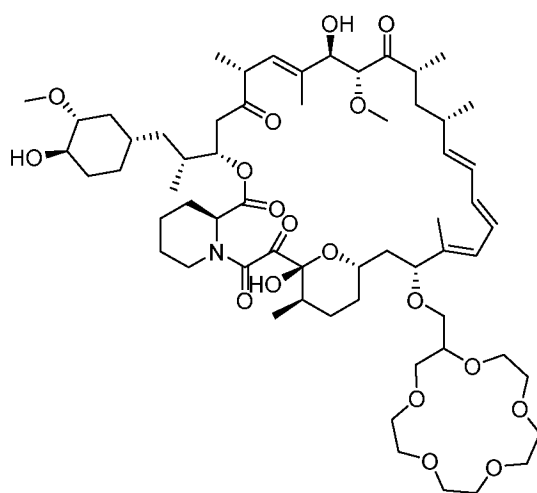
| | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CE-OL002) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 30,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 оС |
| Оборудование для ВЭЖХ | : | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

[00409] **I-110**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,0 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,41 – 6,18 (m, 2H), 6,12 (dd, $J = 15,0, 10,3$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J = 33,7, 10,6$ Гц, 1H), 5,47 (ddd, $J = 33,0, 20,8, 9,5$ Гц, 2H), 5,26 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,13 (dt, $J = 21,8, 10,8$ Гц, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,94 – 3,52 (m, 19H), 3,49 – 3,25 (m, 12H), 3,24 – 3,02 (m, 3H), 2,76 (ddd, $J = 26,2, 16,6, 10,3$ Гц, 3H), 2,57 (dd, $J = 17,0, 6,3$ Гц, 1H), 2,29 (t, $J = 26,2$ Гц, 2H), 2,16 – 1,85 (m, 6H), 1,74 – 1,53 (m, 10H), 1,53 – 1,16 (m, 9H), 1,15 – 1,01 (m, 8H), 1,01 – 0,82 (m, 10H), 0,71 (dd, $J = 23,9, 12,0$ Гц, 1H).

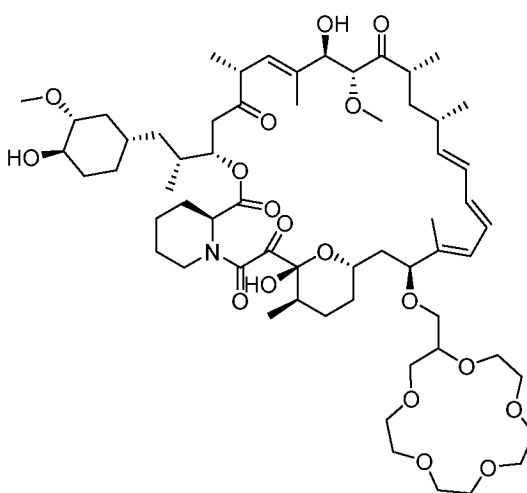
[00410] **I-109**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,0 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,43 – 5,90 (m, 4H), 5,62 – 5,02 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 63,6$ Гц, 1H), 3,97 (dd, $J = 21,5, 6,8$ Гц, 1H), 3,86 – 3,50 (m, 18H), 3,45 – 3,01 (m, 14H), 2,73 – 2,46 (m, 3H), 2,39 – 1,94 (m, 6H), 1,91 – 1,69 (m, 10H), 1,50 – 1,31 (m, 12H), 1,16 – 0,85 (m, 18H), 0,69 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H).

[00411] Пример 26: Синтез

(30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона (**I-107**): (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона (**I-108**):

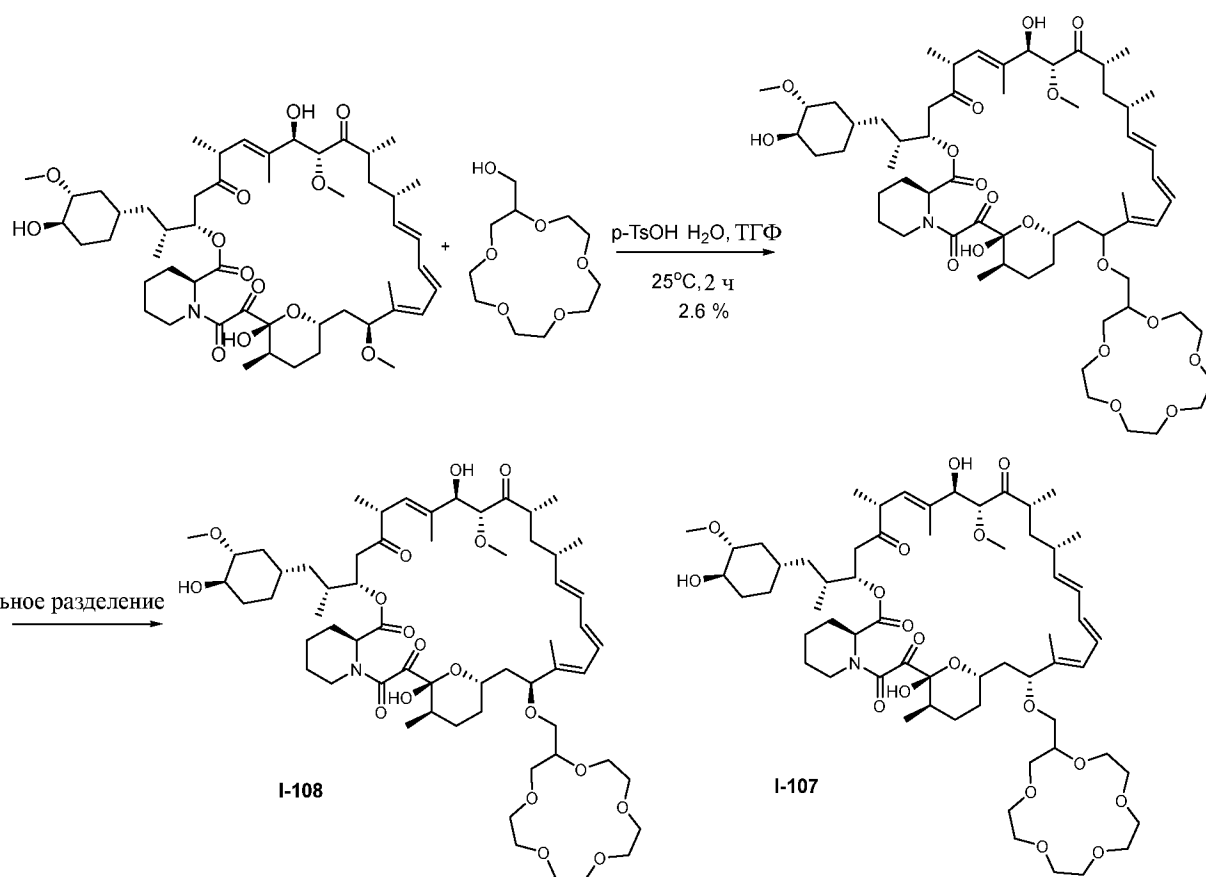


I-107



I-108

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона:

[00412] Раствор рапамицина (2 г, 2,19 ммоль), 1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметанола (3,83 г, 15,31 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1,88 г, 10,94 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Смесь затем вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл× 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, затем сушили под вакуумом и полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O= 8:2), в результате чего получали (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентон (80 мг, выход 2,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1154,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,16 (tdt, *J* = 40,0, 33,8, 20,7 Гц, 4H), 5,54 – 5,03 (m, 4H), 4,21 (t, *J* = 22,5 Гц, 1H), 3,90 – 3,46 (m, 22H), 3,44 – 3,04 (m, 12H), 2,74 (dddd, *J* = 27,8, 22,2, 13,7, 4,7 Гц, 5H), 2,37 – 1,56 (m, 22H), 1,50 – 1,16 (m, 8H), 1,13 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (dd, *J* = 23,8, 11,9 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона (I-108) и (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона (I-107):

[00413] 130 мг (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и

полученные эписмеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,5), в результате чего получали (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47S,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентон (**I-108**: 18 мг, выход 13%) и (30E,32E,34E,35E,38R,39S,40R,41R,43S,45S,47R,48S,50R,51R,60R)-50,60-дигидрокси-48-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-51-метокси-38,39,40,41,52,53-гексаметил-47-(1,4,7,10,13-пентаоксациклопентадец-2-илметокси)-75,76-диокса-61-азатрициклогексатриаконта-30,32,34(52),35(53)-тетраен-54,55,56,57,58-пентон (**I-107**: 16 мг, выход 12%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00414] Способ хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CE-OL002) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 100,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

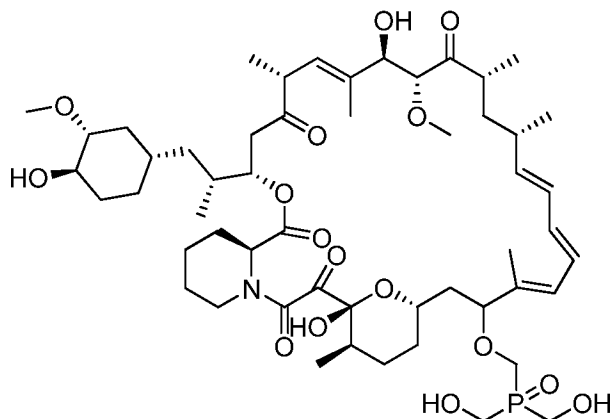
[00415] **I-108**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1153,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,31 (dt, $J = 25,1, 14,5$ Гц, 2H), 6,17 – 6,08 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,55 – 5,37 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J = 28,0$ Гц, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,93 – 3,48 (m, 25H), 3,44 – 3,26 (m, 12H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 16,5, 7,7$ Гц, 1H), 2,70 (dd, $J = 17,9, 12,1$ Гц, 3H), 2,56 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 2,33 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 5H), 1,81 – 1,67 (m, 8H), 1,50 – 1,17 (m, 8H), 1,14 – 0,81 (m, 20H), 0,67 (dd, $J = 23,6, 11,9$ Гц, 1H).

[00416] **I-107**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1153,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,40-5,95 (m, 4H), 5,58-5,11 (m, 4H), 4,30 – 4,12 (m, 1H), 3,88-3,51 (m, 25H), 3,42-3,12 (m, 12H), 2,99 – 2,53 (m, 5H), 2,50 – 1,90 (m, 5H), 1,83 – 1,65 (m, 14H), 1,44 – 1,30 (m, 8H), 1,12 – 0,76 (m, 18H), 0,74 – 0,62 (m, 1H).

[00417] Пример 27: Синтез

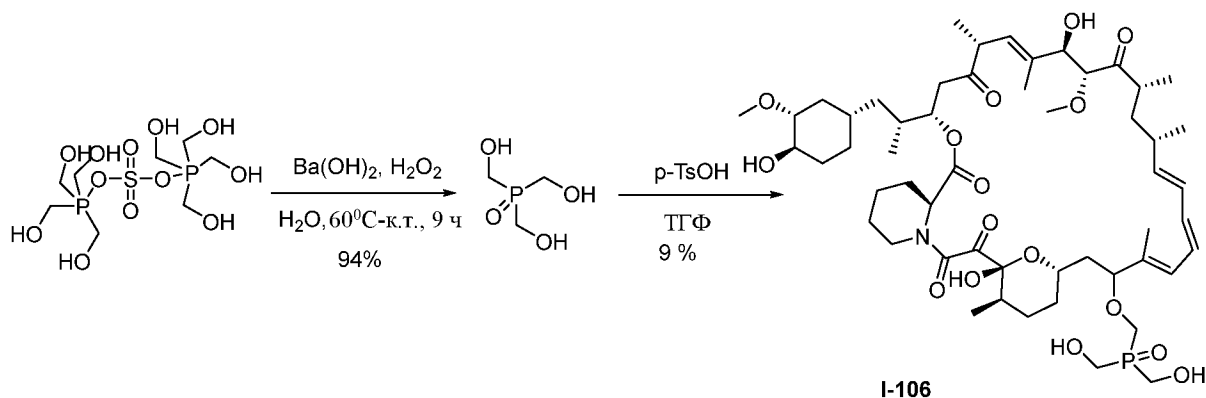
(21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,41S,42R,43R,52R)-40-
[бис(гидроксиметил)]

фосфорилметокси]-42,52-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-65,66-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (I-106):



I-106

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез Бис(гидроксиметил)фосфорилметанола:

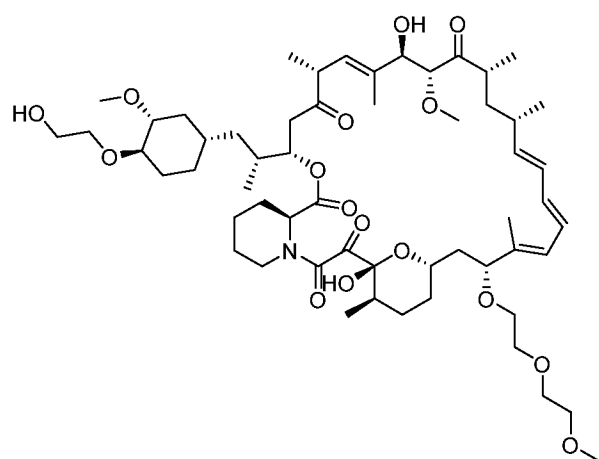
[00418] $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (8,43 г, 49,23 ммоль) растворяли в 50 мл дистиллированной воды при 60 °С. К раствору по каплям добавляли сульфат тетраakis(гидроксиметил)фосфония (20 г, 49,23 ммоль), и этот раствор затем перемешивали при 60 °С в течение 4 ч. После этого удаляли BaSO_4 с помощью центрифугирования, медленно добавляли пероксид водорода (30% раствор, 98,45 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь промывали хлороформом, затем желаемый продукт получали путем удаления воды при пониженном давлении (6,5 г, выход 94%) в виде масла. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 141,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5,35 (bs, 3H), 3,97 (s, 6H).

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,41S,42R,43R,52R)-40-[бис(гидроксиметил)фосфорилметокси]-42,52-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-65,66-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона (I-106):

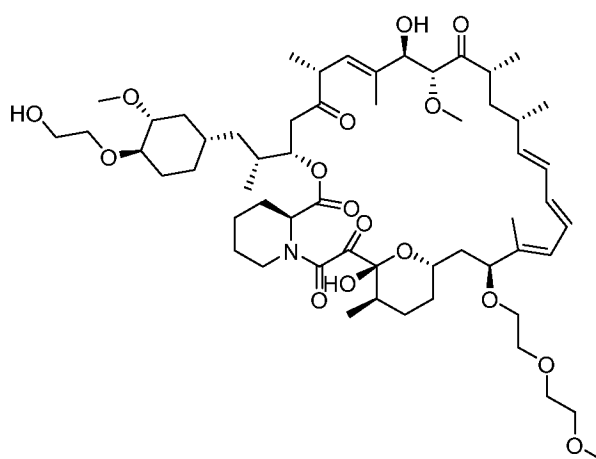
[00419] Смесь рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль), бис(гидроксиметил)фосфорилметанола (0,766 г, 5,47 ммоль) и 4-гидрата метилбензолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл). Водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc (100 мл × 2) и объединенные органические слои промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), а затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O= 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,41S,42R,43R,52R)-40-[бис(гидроксиметил)фосфорилметокси]-42,52-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-метокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-65,66-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(44),26(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (**I-106**: 50 мг, выход 9%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1043,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,47 – 5,91 (m, 4H), 5,58 – 5,08 (m, 4H), 4,51 – 3,63 (m, 12H), 3,59 – 3,16 (m, 14H), 2,80 (d, *J* = 138,1 Гц, 6H), 2,38 – 1,91 (m, 8H), 1,50 – 0,77 (m, 35H), 0,67 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H).

[00420] Пример 28: Синтез

(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-104) и (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-105):

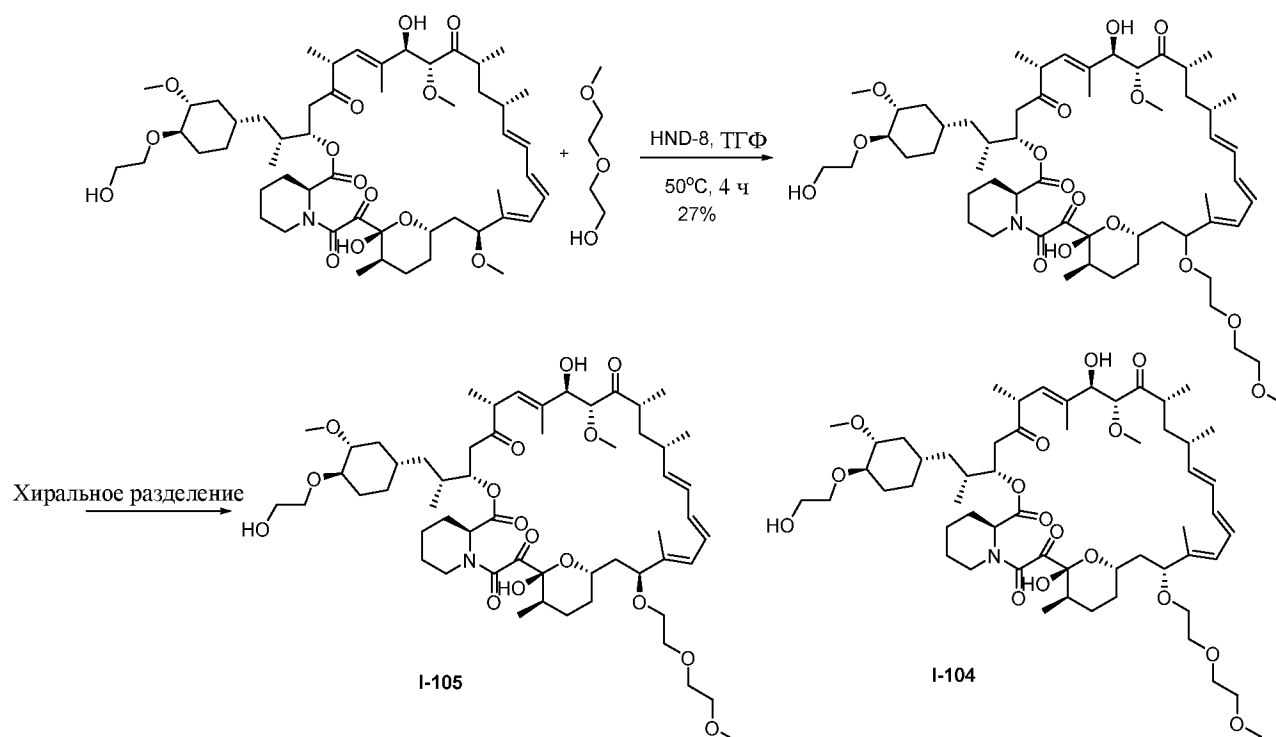


I-104



I-105

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона:

[00421] Смесь эверолимуса (5 г, 5,22 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)этанола (15 мл) в ТГФ (80 мл) дегазировали посредством N₂, затем нагревали при 50 °С. Добавляли HND-8 (600 мг) и полученную смесь перемешивали при 50°С в течение 4 ч в атмосфере N₂,

затем фильтровали и разбавляли посредством EtOAc. После концентрации остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: выход H₂O от 0% до 100%), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (1,5 г, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1068,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,40 – 5,85 (m, 4H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,21 (ddd, *J* = 16,0, 11,7, 5,6 Гц, 2H), 4,21 (dd, *J* = 25,8, 15,5 Гц, 2H), 3,94 – 3,26 (m, 28H), 3,25 – 3,02 (m, 4H), 2,76 – 2,40 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 13,3 Гц, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 2,01 – 1,67 (m, 13H), 1,54 – 1,30 (m, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,72 (dd, *J* = 23,1, 11,7 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-105) и (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-104):

[00422] 120 мг (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-105**: 17 мг, выход 20%) и (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,56R)-

46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-104**: 15 мг, выход 16%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00423] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------|---|-------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 2,5 см I.D. × 25 см L, 10 мкм |
| Раствор образца | : | 14 мг/мл в подвижной фазе |
| Введение | : | 15 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=50/50(об./об.) |
| Скорость потока | : | 60 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

[00424] **I-105:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1068,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 6,19 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 10,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J = 33,0, 10,5$ Гц, 1H), 5,56 – 5,38 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,15 (dt, $J = 15,2, 7,6$ Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,93 – 3,25 (m, 30H), 3,24 – 3,03 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,7, 5,6$ Гц, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,8, 6,5$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 13,9$ Гц, 2H), 2,13 – 1,84 (m, 6H), 1,82 – 1,67 (m, 7H), 1,47 (dd, $J = 24,1, 16,7$ Гц, 4H), 1,25 (ddd, $J = 24,1, 20,2, 10,0$ Гц, 7H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,72 (dd, $J = 23,9, 12,1$ Гц, 1H).

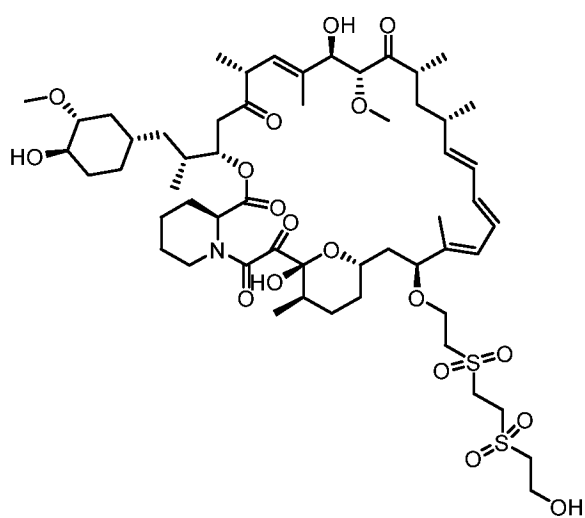
[00425] **I-104:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1068,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,19 (m, 4H), 5,56 – 5,36 (m, 2H), 5,28 – 5,07 (m, 2H), 4,83 (d, $J = 4,9$ Гц, 4H), 4,28 (s, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 4,04 – 3,51 (m, 15H), 3,46 – 3,29 (m, 11H), 3,27 – 2,91 (m, 5H), 2,76 – 2,42 (m, 3H), 2,31 (d, $J = 11,3$ Гц, 2H), 2,18 – 1,70 (m, 13H), 1,53 – 1,19 (m, 8H), 1,16 – 0,84 (m, 18H), 0,76 – 0,60 (m, 1H).

[00426] Пример 29: Синтез

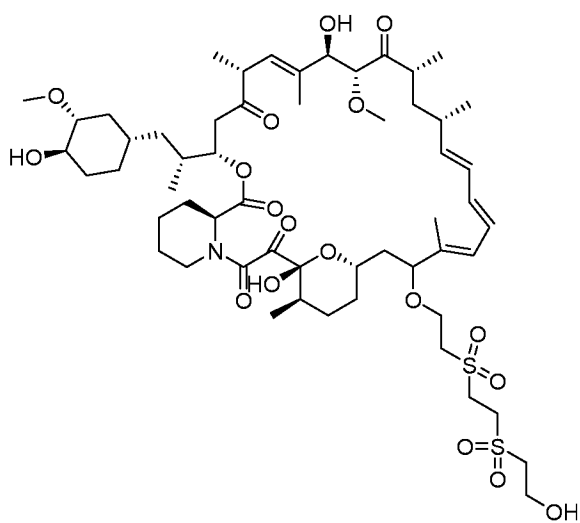
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этилсульфонил]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-95**) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этилсульфонил]этокси]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-

тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-102):

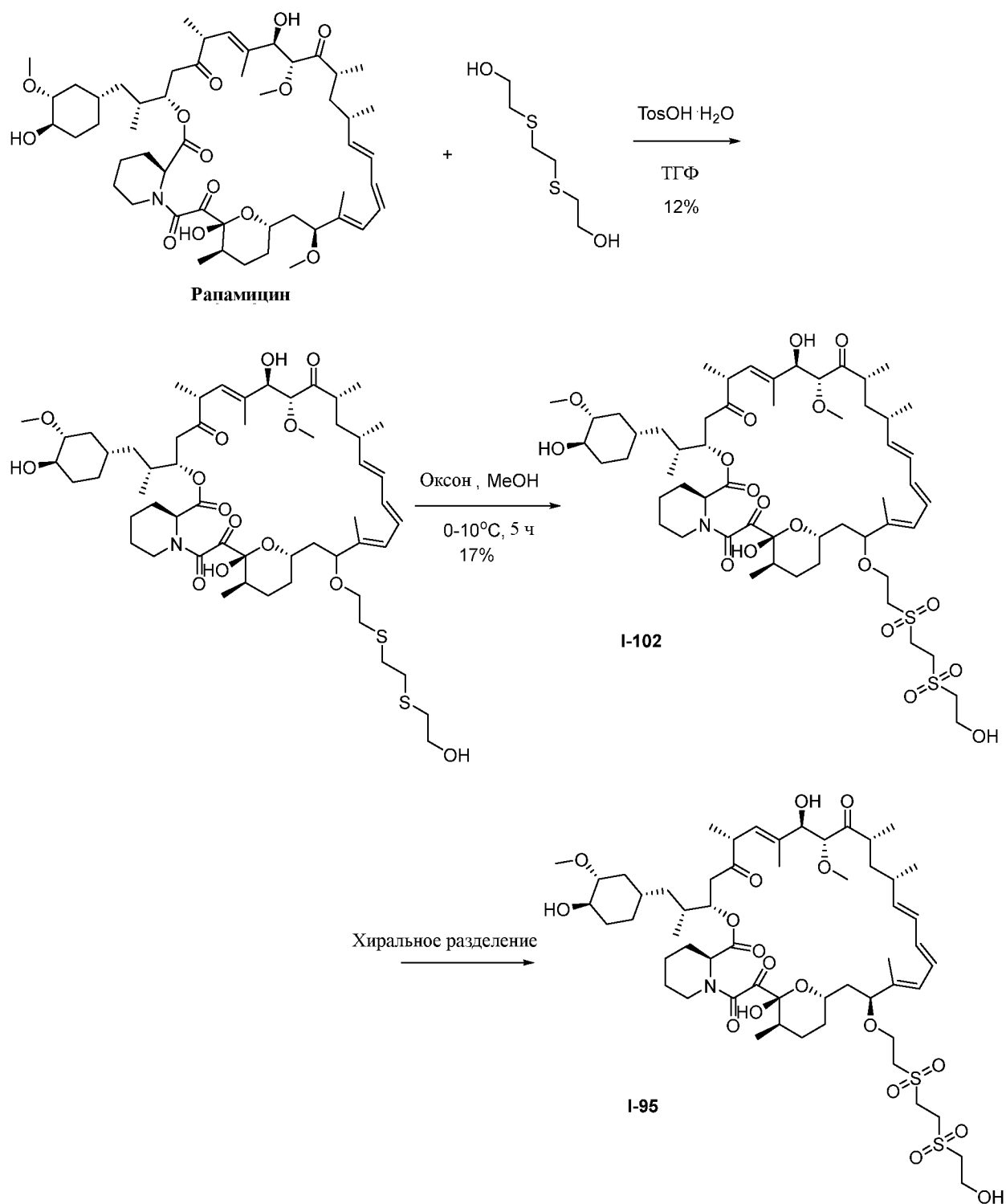


I-95



I-102

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона:

[00427] К смеси рапамицина (1 г, 1,09 ммоль), 2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этанола (2 г, 10,94 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли моногидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,62 г, 3,28 ммоль) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 17 ч, затем разбавляли посредством EtOAc (100 мл) и pH доводили до 9 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃ (примерно 50 мл). Органический слой затем концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 6:4), в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (150 мг, выход 12%) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1086,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,54-5,19 (m, 4H), 4,81-4,17 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,59-3,14 (m, 12H), 2,96-2,55 (m, 14H), 2,35-1,87 (m, 6H), 1,81-1,59 (m, 13H), 1,53-1,13 (m, 11H), 1,16-0,84 (m, 18H), 0,71-0,63 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-102):

[00428] К раствору (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (170 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли Оксон (393 мг, 0,64 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь оставляли нагреваться до 10 °С и перемешивали в течение 5 ч. Реакционный раствор фильтровали, затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, используя 5-60% ацетонитрил-вода), в результате чего получали (21*E*,23*E*,25*E*,26*E*,34*R*,35*S*,36*R*,37*R*,39*R*,41*S*,44*S*,45*R*,46*R*,55*S*)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфанил)этилсульфанил]этокси]-44-[(1*S*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-

гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-102**, 30 мг, выход 17%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1150,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,40 – 5,90 (m, 4H), 5,57 – 5,08 (m, 5H), 4,14 (s, 4H), 3,68 (tdd, $J = 37,6, 33,2, 11,6$ Гц, 1H), 3,48 – 3,13 (m, 20H), 2,95 (s, 2H), 2,68 (dd, $J = 36,4, 30,5$ Гц, 5H), 2,37 – 1,70 (m, 12H), 1,31 (dd, $J = 78,6, 46,8$ Гц, 7H), 1,13 – 0,81 (m, 18H), 0,67 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этилсульфонил]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-95**):**

[00429] 90 мг (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39R,41S,44S,45R,46R,55S)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этилсульфонил]этокси]-44-[(1S)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтилсульфонил)этилсульфонил]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-95**: 15 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00430] Способ хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CD-NA012) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 15 см L |
| Введение | : | 10,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | EtOH=100% |
| Скорость потока | : | 0,5 мл/мин |
| Длина волны: УФ | : | 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-06 |

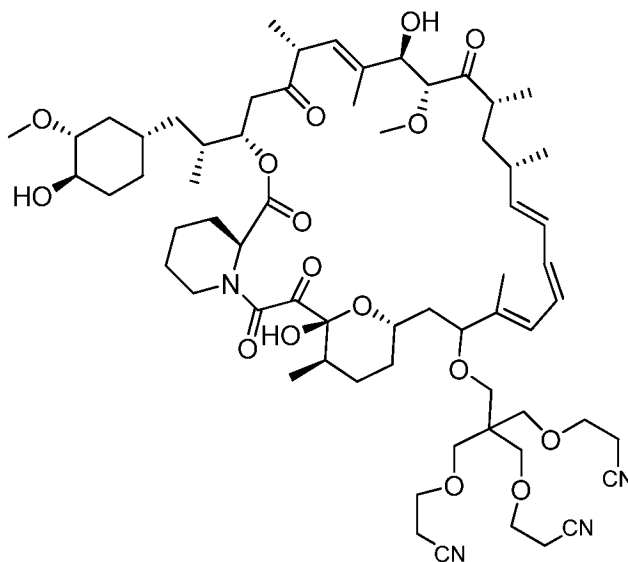
[00431] **I-95:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1150,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,32 (td, $J = 24,8, 14,8$ Гц, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 9,9$ Гц, 1H), 5,98 (dd, $J = 22,1, 10,3$ Гц, 1H), 5,56 – 5,31 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,16 (dd,

$J = 11,9, 5,5$ Гц, 3H), 3,92 – 3,49 (m, 11H), 3,44 – 3,17 (m, 15H), 2,93 (dd, $J = 14,1, 5,5$ Гц, 1H), 2,78 – 2,50 (m, 5H), 2,36 – 2,17 (m, 2H), 2,01 (ddd, $J = 21,5, 18,0, 9,0$ Гц, 5H), 1,84 – 1,65 (m, 11H), 1,49 – 1,16 (m, 12H), 1,14 – 0,82 (m, 14H), 0,66 (dd, $J = 23,8, 12,0$ Гц, 1H).

[00432] Пример 29: Синтез

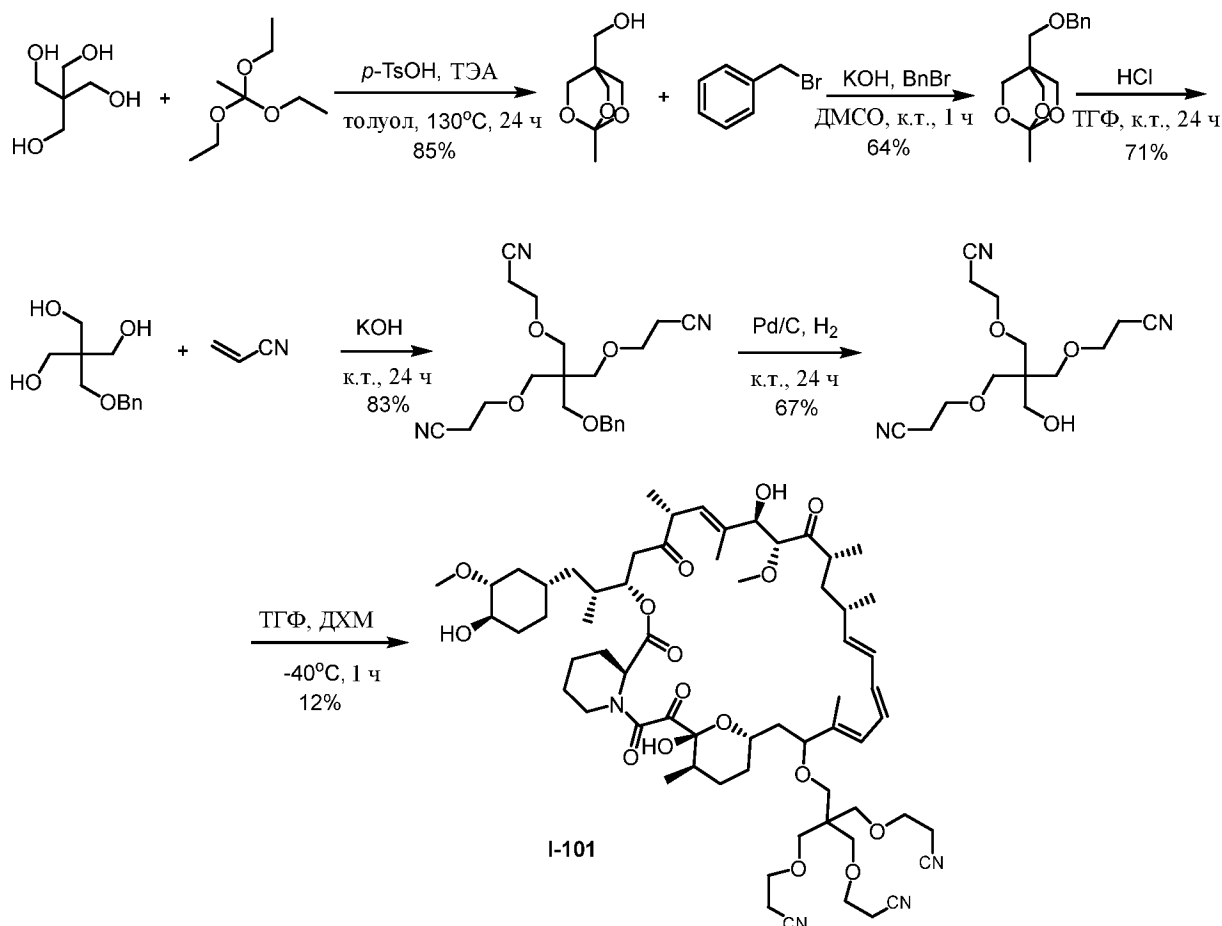
3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-

[(21E,23E,25E,26E,41R,42S,43R,44R,46S,48S,51S,52R,53R,62R)-52,62-дигидрокси-51-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53-метокси-41,42,43,44,54,55-гексаметил-56,57,58,59,60-пентаоксо-76,77-диокса-67-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(54),26(55)-тетраен-50-ил]окси]пропокси]пропаннитрила (I-101):



I-101

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октан-4-ил)метанола:

[00433] К раствору 2,2-бис(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (20 г, 146,9 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,25 г, 1,47 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли 1,1,1-триэтоксигетан (27 мл, 146,9 ммоль) при нагревании с обратным холодильником. Затем реакционную смесь перемешивали при 130 °С, пока раствор не становился прозрачным, добавляли несколько капель ТЭА и реакционную смесь фильтровали, пока она была горячей. Фильтрат охлаждали, затем концентрировали, в результате чего получали (1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октан-4-ил)метанол (20 г, выход 85%) в виде бесцветных кристаллов. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4,79 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,22 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 1,29 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 4-(бензилоксиметил)-1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октана:

[00434] Твердый (1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октан-4-ил)метанол (1,5 г, 9,37 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии тонко измельченного KOH (2,47 г, 44

ммоль) и VnBr (1,86 г, 10,86 ммоль) в ДМСО (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем вливали в ледяную воду и подвергали экстракции с использованием EtOAc , сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc :ПЭ = 1:10), в результате чего получали 4-(бензилоксиметил)-1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октан (1,5 г, выход 64%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 251,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,25 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (s, 6H), 3,19 (s, 2H), 1,45 (s, 3H).

Стадия 3: Синтез 2-(бензилоксиметил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол:

[00435] Раствор 4-(бензилоксиметил)-1-метил-2,6,7-триоксабицикло[2,2,2]октана (2 г, 8 ммоль) и хлористого водорода (2 мл, 2М в воде) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ = 1:3), в результате чего получали 2-(бензилоксиметил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (1,3 г, выход 72%) в виде густого масла желтого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 227,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,36-7,26 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,46 (s, 2H), 3,40 (bs, 3H).

Стадия 4: Синтез 3-[2-(бензилоксиметил)-3-(2-цианоэтокси)-2-(2-цианоэтоксиметил)пропокси]пропаннитрила:

[00436] К смеси 2-(бензилоксиметил)-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (4,9 г, 21,66 ммоль) и KOH (98 мг, 1,75 ммоль) медленно добавляли акрилонитрил (11,49 г, 216,56 ммоль), с обеспечением того, чтобы внутренняя температура реакции не превышала 30°C. Смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, нейтрализовали с помощью 1 н. водного раствора HCl и подвергали экстракции с использованием EtOAc (200 мл). Объединенные органические слои промывали дважды водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 3-[2-(бензилоксиметил)-3-(2-цианоэтокси)-2-(2-цианоэтоксиметил)пропокси]пропаннитрил (7 г, выход 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 386,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез 3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-гидрокси-пропокси]пропаннитрила:

[00437] К раствору 3-[2-(бензилоксиметил)-3-(2-цианоэтокси)-2-(2-

цианоэтоксиметил)пропокси]пропаннитрила (5 г, 12,97 ммоль) в MeOH (50мл) добавляли Pd/C (1,59 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в баллоне с водородом, затем фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Полученный раствор концентрировали, в результате чего получали 3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-гидрокси-пропокси]пропаннитрил (2,6 г, выход 68%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 296,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез 3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-

**[[(21E,23E,25E,26E,41R,42S,43R,44R,46S,48S,51S,52R,53R,62R)-52,62-дигидрокси-51-
[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53-метокси-
41,42,43,44,54,55-гексаметил-56,57,58,59,60-пентаоксо-76,77-диокса-67-
азатрициклогексатриаконта-21,23,25(54),26(55)-тетраен-50-
ил]окси]пропокси]пропаннитрила (I-101):**

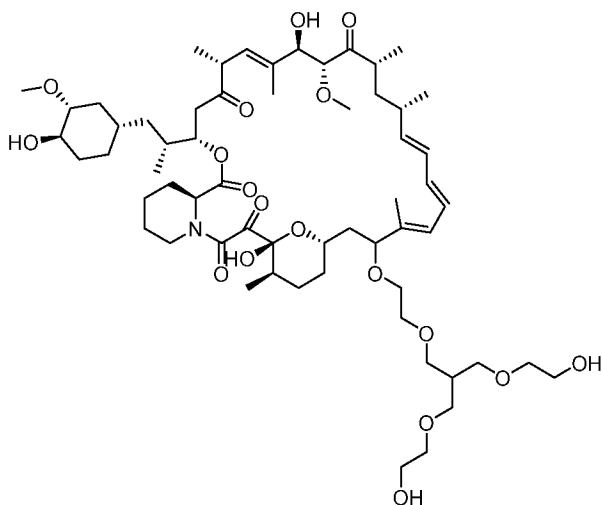
[00438] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,4 мл) при -40 °С. Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 10 мин, затем добавляли 3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-гидрокси-пропокси]пропаннитрил (0,48 г, 1,64 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 1 ч, реакционную смесь разбавляли ДХМ (3мл) и вливали в холодный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , $CH_3CN:H_2O = 8:2$), в результате чего получали 3-[2,2-бис(2-цианоэтоксиметил)-3-

**[[(21E,23E,25E,26E,41R,42S,43R,44R,46S,48S,51S,52R,53R,62R)-52,62-дигидрокси-51-
[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-53-метокси-
41,42,43,44,54,55-гексаметил-56,57,58,59,60-пентаоксо-76,77-диокса-67-
азатрициклогексатриаконта-21,23,25(54),26(55)-тетраен-50-
ил]окси]пропокси]пропаннитрил (I-101:**

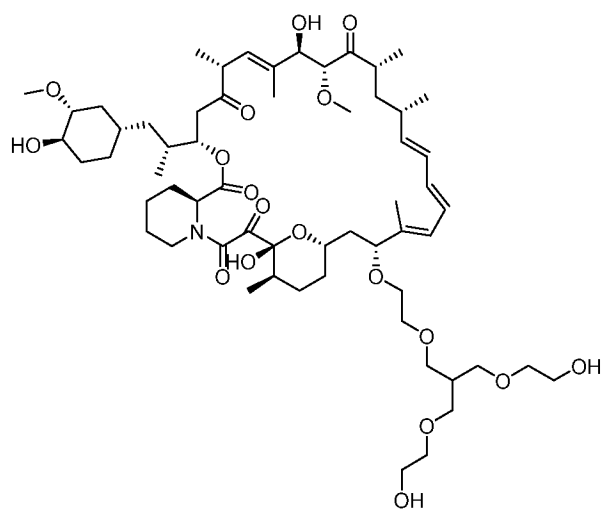
80 мг, выход 12%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1198,8 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,42 – 5,87 (m, 4H), 5,35 (ddd, $J = 120,9, 41,2, 32,5$ Гц, 4H), 4,24 (dd, $J = 29,5, 16,4$ Гц, 2H), 3,98 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 3,87 – 3,60 (m, 7H), 3,56 – 3,01 (m, 18H), 2,88 (d, $J = 59,1$ Гц, 2H), 2,74 – 2,42 (m, 9H), 2,34 (s, 2H), 2,23 – 1,84 (m, 5H), 1,82 – 1,65 (m, 13H), 1,53 – 1,22 (m, 10H), 1,16 – 0,84 (m, 18H), 0,72 – 0,61 (m, 1H).

[00439] Пример 30: Синтез

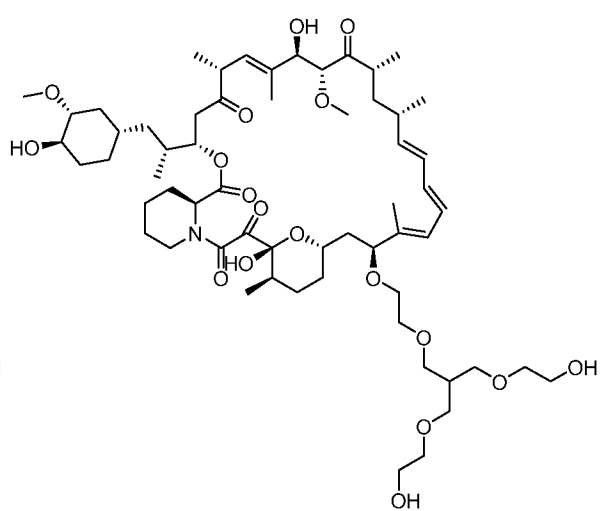
(21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтоксими-
 [2-[3-(2-гидроксиэтоксими-пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-
 [(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-
 37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-
 21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-100) и
 (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46R,47S,48R,49R,59R)-48,59-
 дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтоксими-
 гидроксиэтоксими-пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-
 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-
 диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-
 пентона (I-64) и (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,59R)-
 48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтоксими-
 гидроксиэтоксими-пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-
 метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-
 диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-
 пентона (I-65):



I-100

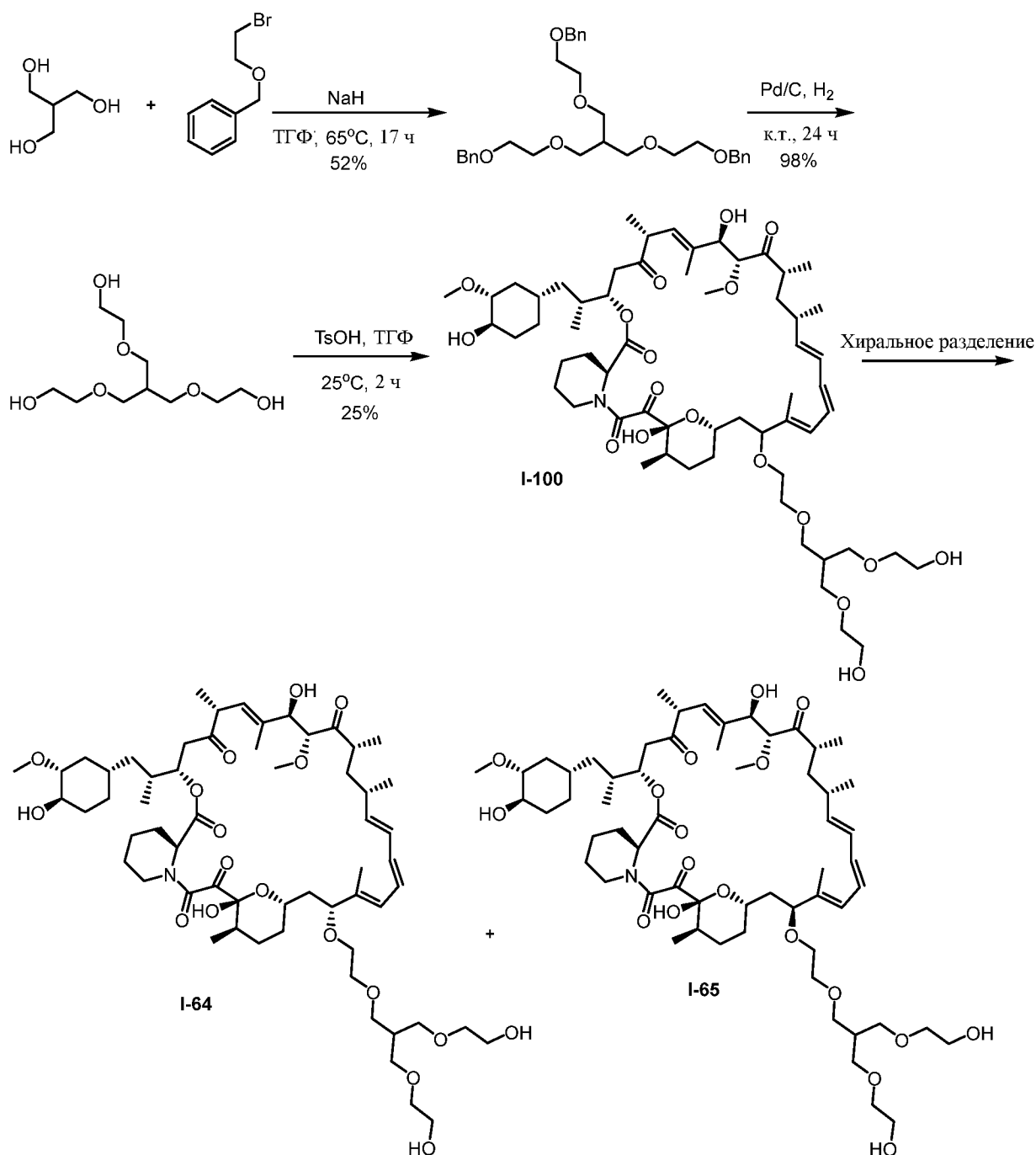


I-64



I-65

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 7-((2-(бензилокси)этокси)метил)-1,13-дифенил-2,5,9,12-тетраоксатридекана:

[00440] К раствору 2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола (2 г, 18,85 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (9,05 г, 376,93 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Далее добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (40,54 г, 188,47 ммоль) и смесь нагревали до 65 °С в течение 17 ч. Реакцию гасили ледяной водой (50 мл), затем реакционную смесь

подвергали экстракции посредством EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали, концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 20:1), в результате чего получали 2-[3-(2-бензилоксиэтокси)-2-(2-бензилоксиэтоксиметил)пропокси]этоксиметилбензол (5 г, выход 52%) в виде бесцветной жидкости. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 509,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез 2,2'-((2-((2-гидроксиэтокси)метил)пропан-1,3-диил)бис(окси)диэтанол:

[00441] К раствору 2-[3-(2-бензилоксиэтокси)-2-(2-бензилоксиэтоксиметил)пропокси]этоксиметилбензола (2 г, 3,93 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (2,41 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в баллоне с водородом. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и затем промывали этанолом. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2,2'-((2-((2-гидроксиэтокси)метил)пропан-1,3-диил)бис(окси))бис(этан-1-ол) (0,92 г, выход 98%). 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3,65 (dd, $J = 5,7, 3,4$ Гц, 6H), 3,53 – 3,48 (m, 12H), 2,22-2,14 (m, 1H).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-100):

[00442] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,47 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этанол (1,3 г, 5,47 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч, затем вливали в ледяной водный раствор $NaHCO_3$ и подвергали экстракции с использованием EtOAc. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , CH_3CN : H_2O : 7:3), а затем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 15:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-100**, 150 мг, выход 25%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1142,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,21 (dddd, $J = 32,0, 27,8, 21,3, 10,2$ Гц, 3H), 6,05 – 5,84 (m, 1H), 5,57 – 5,36 (m, 2H), 5,29 – 4,97 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,20 (dd, $J = 36,3, 30,2$ Гц, 1H), 4,01 – 3,66 (m, 6H), 3,62 – 3,22 (m, 29H), 3,00 – 2,43 (m, 9H), 2,36 – 1,85 (m, 9H), 1,77 – 1,51 (m, 6H), 1,52 – 1,17 (m, 9H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,65 (dt, $J = 21,9, 11,0$ Гц, 1H).

Стадия 4: Синтез (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (I-65**) и (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46R,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона (**I-64**):**

[00443] 140 мг (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46S,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-65**: 35,2 мг, выход 25%) и (21E,23E,25E,26E,37R,38S,39R,40R,42S,44S,46R,47S,48R,49R,59R)-48,59-дигидрокси-46-[2-[3-(2-гидроксиэтокси)-2-(2-гидроксиэтоксиметил)пропокси]этокси]-47-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-49-метокси-37,38,39,40,50,51-гексаметил-71,72-диокса-60-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(50),26(51)-тетраен-52,53,54,55,56-пентон (**I-64**:16 мг, выход 11%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00444] Способ хирального разделения:

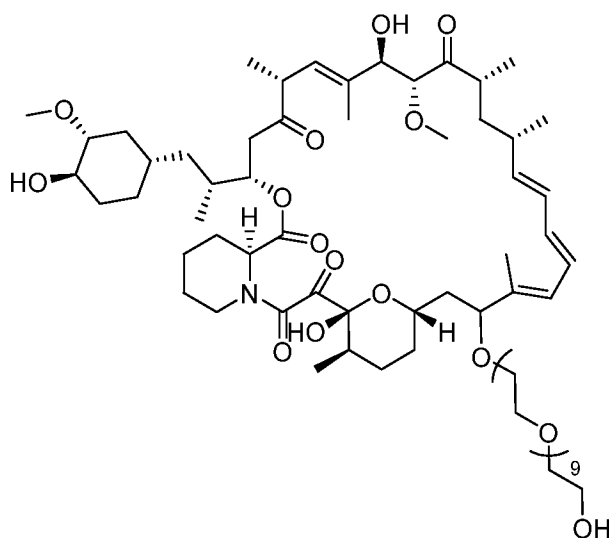
| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 2,5 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 1,4 мг/мл |
| Введение | : | 7 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

[00445] **I-65:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1142,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 6,18 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 10,1$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J = 23,9, 11,0$ Гц, 1H), 5,54 – 4,89 (m, 6H), 4,80 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 5H), 3,63 – 3,48 (m, 11H), 3,47 – 3,21 (m, 11H), 2,99 – 2,47 (m, 6H), 2,38 – 2,15 (m, 3H), 2,14 – 1,85 (m, 5H), 1,84 – 1,64 (m, 12H), 1,46 (dd, $J = 28,7, 18,7$ Гц, 5H), 1,35 – 1,15 (m, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,7, 11,8$ Гц, 1H).

[00446] **I-64:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1142,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,34 – 5,86 (m, 4H), 5,41 (ddd, $J = 54,0, 26,4, 18,2$ Гц, 2H), 5,16 (dd, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,20 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 4,4$ Гц, 4H), 3,57 – 3,36 (m, 14H), 3,36 – 3,22 (m, 8H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,92-2,33 (m, 8H), 2,32 – 2,11 (m, 3H), 2,11 – 1,85 (m, 5H), 1,82 – 1,63 (m, 11H), 1,48 – 1,25 (m, 9H), 1,09 – 0,72 (m, 18H), 0,66 – 0,50 (m, 1H).

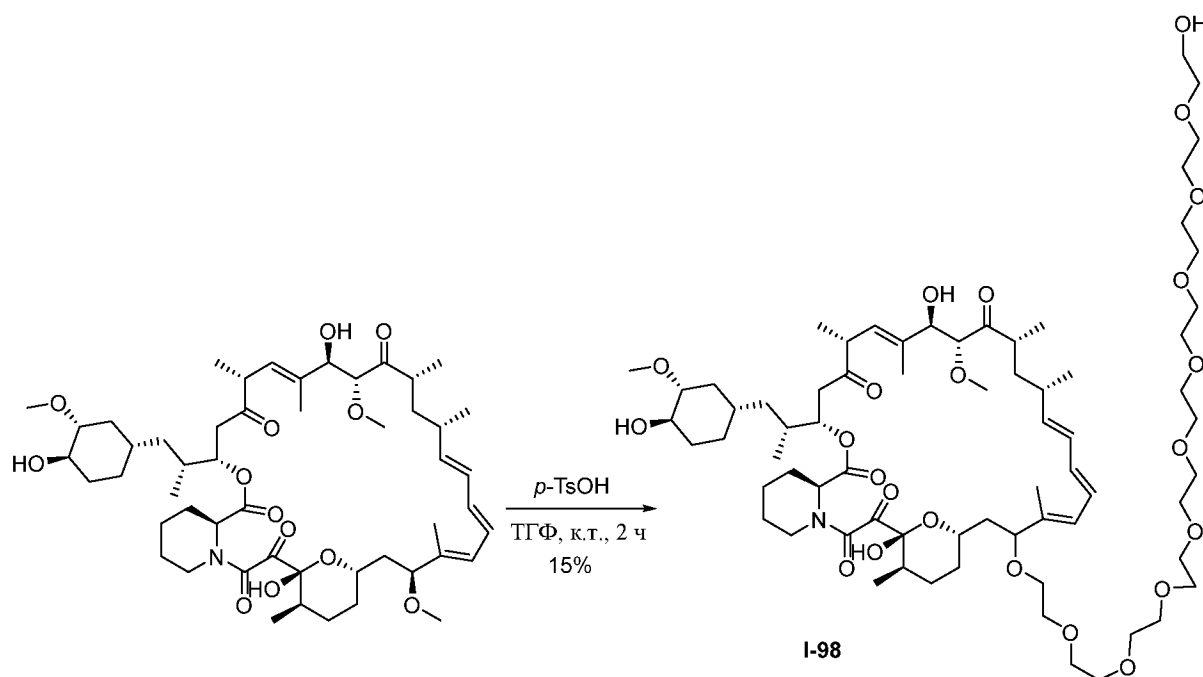
[00447] Пример 31: Синтез

(21E,23E,25E,26E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,58S,59R,60R,69R)-59,69-дигидрокси-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-60-метокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-80,81-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(61),26(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентона (**I-98**):



I-98

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,58S,59R,60R,69R)-59,69-дигидрокси-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-60-метокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-80,81-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(61),26(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентона (I-98):

[00448] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой

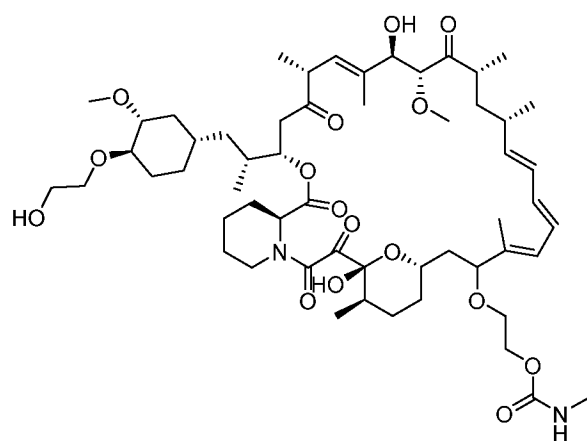
кислоты (0,47 г, 2,73 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этанол (2,51 г, 5,47 ммоль) и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь затем вливали в холодный водный раствор NaHCO₃, который затем подвергали экстракции с использованием EtOAc. Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (CH₃CN:чистая вода = 7:3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,58S,59R,60R,69R)-59,69-дигидрокси-57-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-60-метокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-80,81-диокса-70-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(61),26(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентон (**I-98**: 115 мг, выход 15%) в виде густого масла. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1362,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,40 – 5,83 (m, 4H), 5,55-5,35 (m, 2H), 5,32 – 5,03 (m, 2H), 4,31 – 4,10 (m, 1H), 3,93 (dd, *J* = 70,7, 6,3 Гц, 1H), 3,78 – 3,15 (m, 53H), 2,97 – 2,41 (m, 5H), 2,32 (s, 2H), 2,15 – 1,55 (m, 18H), 1,52 – 1,16 (m, 10H), 1,14 – 0,81 (m, 18H), 0,73 – 0,58 (m, 1H).

[00449] Пример 32: Синтез 2-

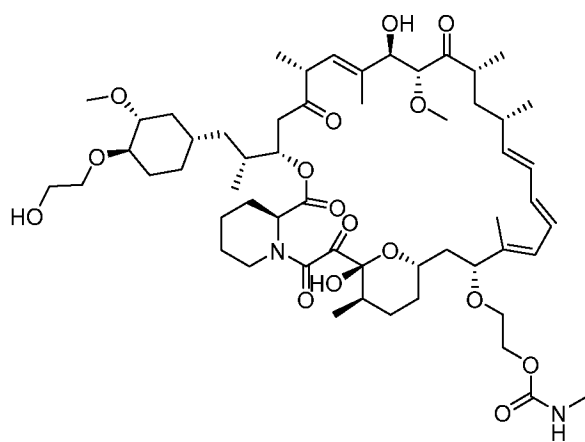
[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата (I-81**) и**

2-[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата (I-74**) и**

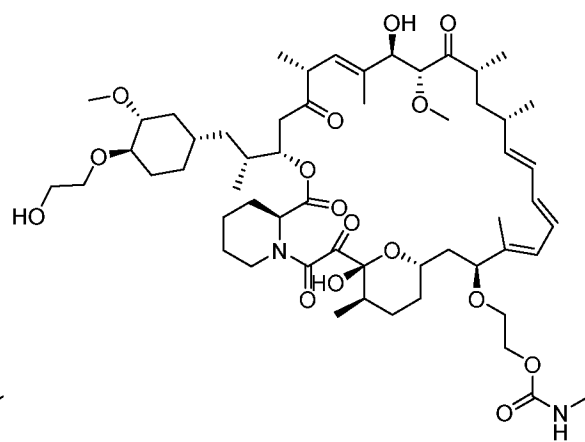
2-[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата (I-75**):**



I-81

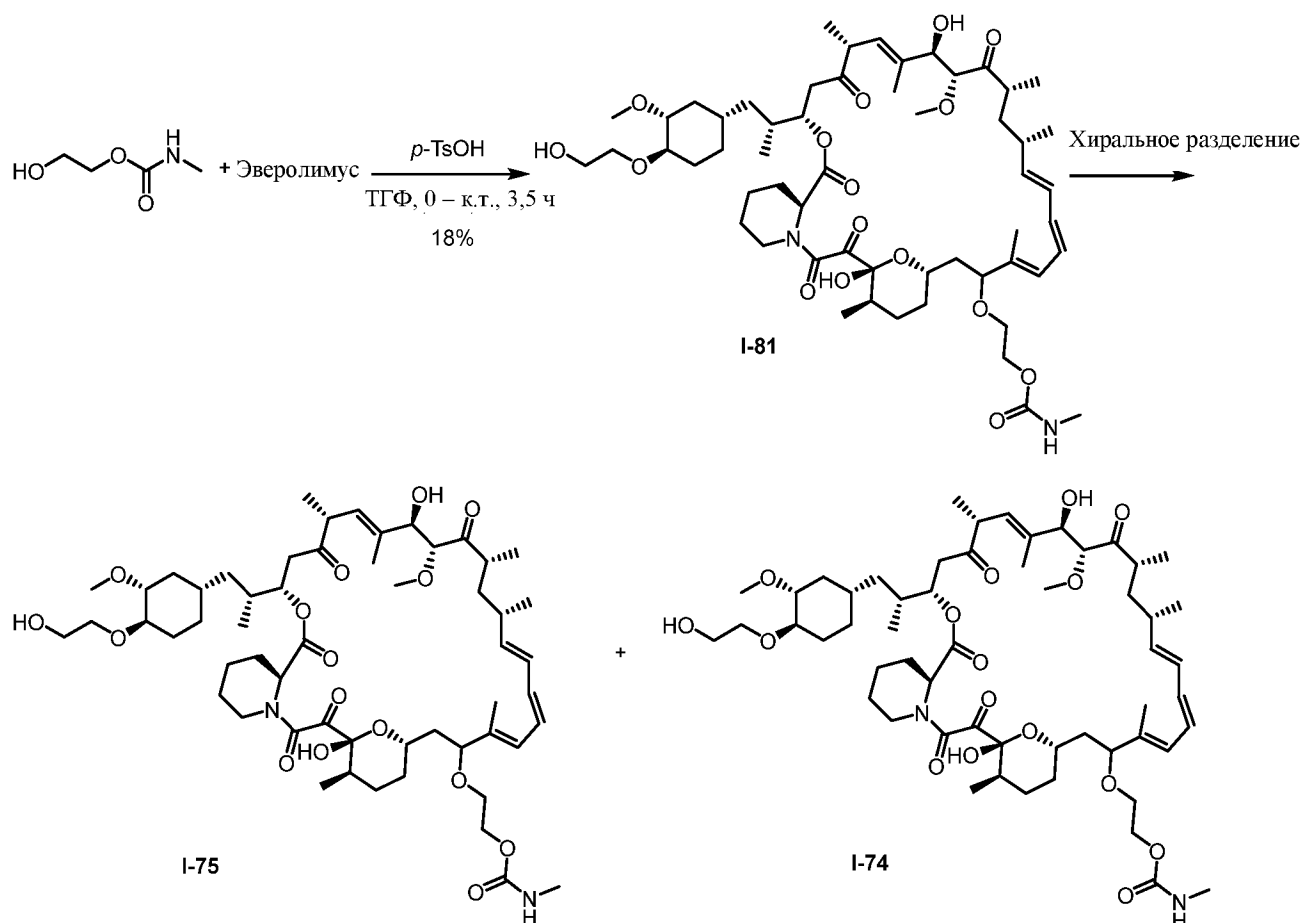


I-74



I-75

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[[[(22*E*,24*E*,26*E*,27*E*,33*R*,34*S*,35*R*,36*R*,38*S*,40*S*,43*S*,44*R*,45*R*,55*R*)-44,55-дигидрокси-43-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-гидроксиэтокс)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-*N*-метилкарбамата (I-81):

[00450] К дегазированному раствору эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С, добавляли *p*-толуолсульфоновую кислоту (0,45 г, 2,61 ммоль) и 2-гидроксиэтил-*N*-метилкарбамат (2,80 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, затем нагревали до 23 °С и перемешивали в течение 3 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл), который подвергали экстракции посредством EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл × 2), солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 10:1), а затем дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 7:3), в результате чего получали 2-

[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамат (**I-81**: 100 мг, выход 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1067,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,50-5,91 (m, 4H), 5,58 – 4,97 (m, 4H), 4,70 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 40,4$ Гц, 1H), 4,33 – 4,02 (m, 3H), 3,93 – 3,62 (m, 6H), 3,61 – 3,00 (m, 13H), 2,86 – 2,46 (m, 6H), 2,40 – 2,22 (m, 2H), 2,18-1,69 (m, 22H), 1,58-1,25 (m, 7H), 1,24 – 0,79 (m, 18H), 0,79 – 0,62 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез 2-

[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата (**I-75**) и 2-

[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата (**I-74**):

[00451] 120 мг 2-[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамата очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эписмеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH= 3:3:1:0,6), в результате чего получали 2-[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамат (**I-75**: 18 мг, выход 15%) и 2-[[[(22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,55R)-44,55-дигидрокси-

43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-48,49,50,51,52-пентаоксо-67,68-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-42-ил]окси]этил-N-метилкарбамат (**I-74**: 20 мг, выход 16%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00452] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 2,4 мг/мл |
| Введение | : | 8 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

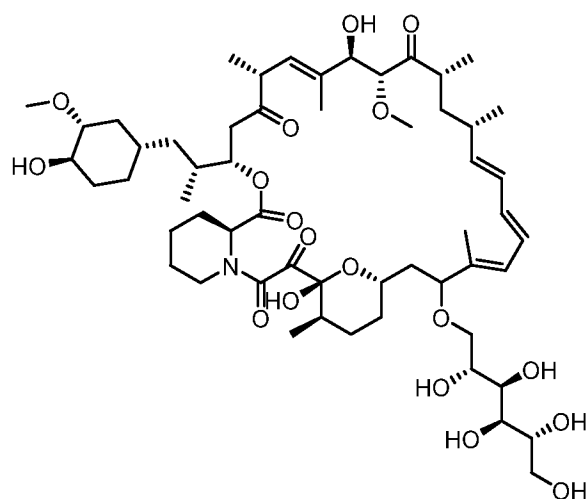
[00453] **I-75**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1067,3 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,33 (dt, $J = 24,4, 14,6$ Гц, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 9,9$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J = 24,5, 10,6$ Гц, 1H), 5,52 (dd, $J = 15,0, 8,8$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,35 (t, $J = 4,7$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 5,16 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 3H), 3,93 – 3,63 (m, 6H), 3,62 – 3,47 (m, 3H), 3,46 – 3,25 (m, 11H), 3,23 – 3,01 (m, 3H), 2,79 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,5, 6,4$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 12,7$ Гц, 2H), 2,25 – 2,19 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,93 (dd, $J = 30,0, 22,7$ Гц, 5H), 1,83 – 1,65 (m, 7H), 1,55 – 1,42 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,15 – 0,83 (m, 18H), 0,72 (dd, $J = 23,6, 12,0$ Гц, 1H).

[00454] **I-74**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1067,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,50-5,95 (m, 4H), 5,60 – 4,96 (m, 5H), 4,59 – 3,96 (m, 4H), 3,95 – 3,66 (m, 6H), 3,64 – 2,97 (m, 15H), 2,95 – 2,65 (m, 6H), 2,59 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,51 – 1,95 (m, 5H), 1,78 (q, $J = 6,8$ Гц, 12H), 1,55 – 1,29 (m, 11H), 1,15 – 0,83 (m, 18H), 0,69 (dd, $J = 23,6, 11,5$ Гц, 1H).

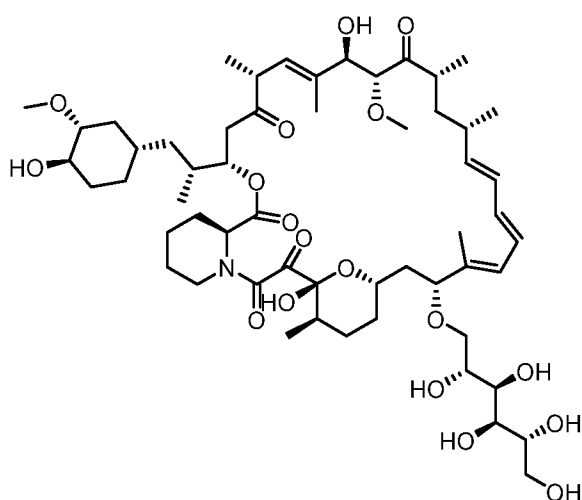
[00455] Пример 33: Синтез

(21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (**I-63**) и (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39R,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-

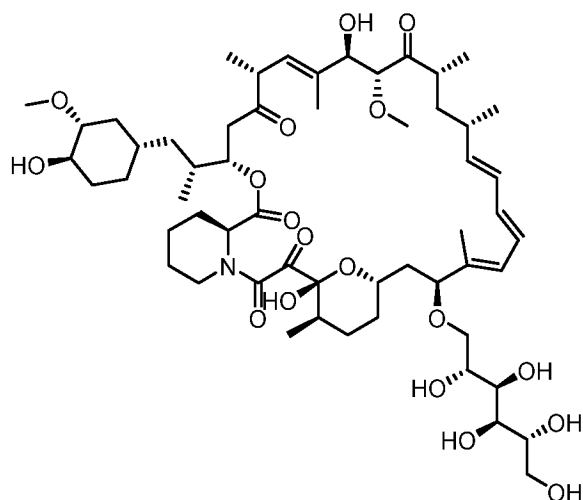
21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (I-57) и
 (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-
 40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-
 метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-
 21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (I-58):



I-63

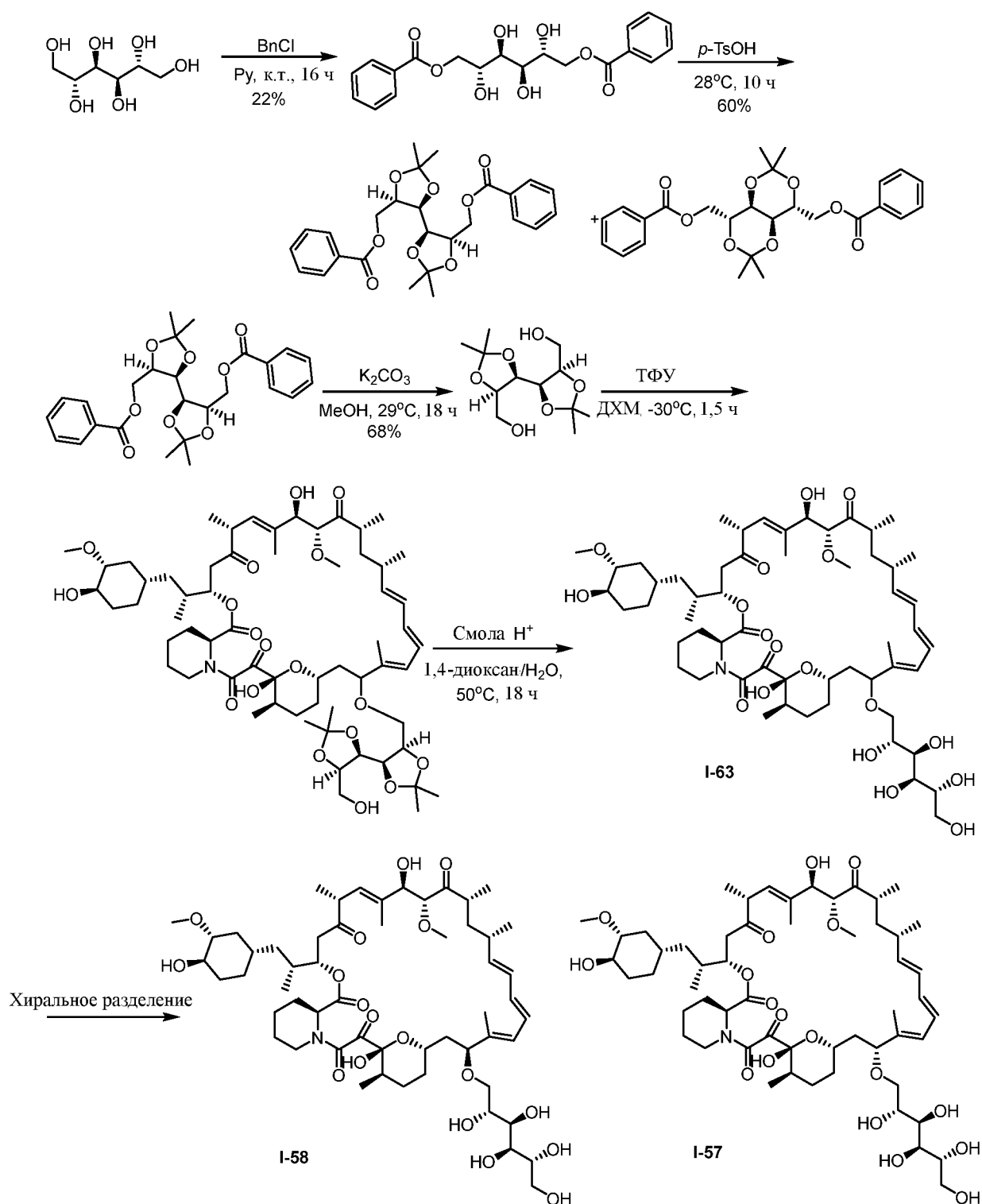


I-57



I-58

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5-тетрагидроксигексан-1,6-диилдибензоата:

[00456] К раствору (2R,3R,4R,5R)-гексан-1,2,3,4,5,6-гексаола (10,0 г, 54,89 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (25,39 г, 548,9 ммоль, 10,0 экв.) при 0 °С добавляли бензилхлорид (7,72 г, 54,89 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавляли H₂O (200 мл) и подвергали экстракции ДХМ (150

мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (выход CH₃CN:H₂O = 40%~ 60%), в результате чего получали (2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5-тетрагидроксигексан-1,6-диилдибензоат (4,7 г, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета.

ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 391,1 [M+H]⁺. ¹НЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 – 8,00 (m, 4H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 5,09 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 4,60 – 4,48 (m, 4H), 4,28 (dd, *J* = 11,2, 6,2 Гц, 2H), 3,87 (dt, *J* = 6,1, 5,3 Гц, 2H), 3,77 (t, *J* = 8,6 Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез ((4R,4'R,5R,5'R)-2,2,2',2'-тетраметил-4,4'-би(1,3-диоксолан)-5,5'-диил)бис(метилен) дибензоат и ((4R,4aR,8R,8aR)-2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-*d*][1,3]диоксин-4,8-диил)бис(метилен) дибензоата:

[00457] Раствор [(2R,3R,4R,5R)-6-бензоилокси-2,3,4,5-тетрагидрокси-гексил] бензоата (5 г, 12,81 ммоль) и *p*-TsOH (1,22 г, 6,40 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (50 мл) перемешивали при 28°C в течение 10 ч. Полученную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:ПЭ = 1:10 to 1:2), в результате чего получали [(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(бензоилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метилбензоат (2,4 г, выход 40%) и [(4R,4aR,8R,8aR)-4-(бензоилоксиметил)-2,2,6,6-тетраметил-4,4a,8,8a-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-*d*][1,3]диоксин-8-ил]метилбензоат 1,2 г, выход 20%), оба в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 493,2 [M+Na]⁺.

[00458] [(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(бензоилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метилбензоат: ¹НЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,98 (dd, *J* = 11,6, 4,5 Гц, 4H), 7,67 (dd, *J* = 11,7, 4,3 Гц, 2H), 7,55 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 4,42 – 4,33 (m, 4H), 4,08 – 3,94 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,26 (s, 6H). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 165,52, 133,44, 129,47, 129,15, 128,78, 100,61, 67,89, 67,60, 64,25, 24,24, 23,45.

[00459] [(4R,4aR,8R,8aR)-4-(бензоилоксиметил)-2,2,6,6-тетраметил-4,4a,8,8a-тетрагидро-[1,3]диоксино[5,4-*d*][1,3]диоксин-8-ил]метилбензоат: ¹НЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,03 – 7,92 (m, 4H), 7,67 (dd, *J* = 10,6, 4,3 Гц, 2H), 7,54 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 4,57 (dd, *J* = 11,1, 5,9 Гц, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 4H), 4,39 (dd, *J* = 11,5, 7,3 Гц, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,29 (s, 6H). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 165,45, 133,42, 129,52, 129,17, 128,75,

108,39, 74,49, 73,77, 64,17, 27,04, 25,27.

Стадия 3: Синтез ((4R,4'R,5R,5'R)-2,2,2',2'-тетраметил-4,4'-би(1,3-диоксолан)-5,5'-диил)диметанола:

[00460] Смесь [(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(бензоилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метилбензоата (8,5 г, 18,07 ммоль) и K_2CO_3 (7,48 г, 54,20 ммоль) в ТГФ (25 мл) и CH_3OH (25 мл) перемешивали при 29 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($EtOAc/PE = 1:1$), в результате чего получали [(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метанол (3,2 г, выход 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (Et^+ , m/z): 285,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 4,73 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,71 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,23 (s, 6H).

Стадия 4: Синтез (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,49R,50R,61R)-49,61-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-[[[(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-50-метокси-34,35,36,37,51,52-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(51),30(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона:

[00461] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 моль) в ДХМ (16 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,2 мл) при -40°С. После перемешивания в течение 10 минут добавляли [(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метанол (0,43 г, 1,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -30°С в течение 1,5 ч, затем разбавляли ДХМ (10 мл) и вливали в холодный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии ($C18$, $CH_3CN/H_2O = 7:3$), в результате чего получали (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,49R,50R,61R)-49,61-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-[[[(4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-50-метокси-34,35,36,37,51,52-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(51),30(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентон (150 мг,

выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1166,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,52 – 5,69 (m, 4H), 5,48 – 5,10 (m, 4H), 4,51 (d, $J = 40,1$ Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,94 (dd, $J = 26,3, 5,8$ Гц, 4H), 3,52 – 3,12 (m, 13H), 2,98 – 2,45 (m, 8H), 2,41 – 2,17 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,76 (dt, $J = 29,0, 14,4$ Гц, 15H), 1,50 – 1,31 (m, 24H), 1,14 – 0,77 (m, 18H), 0,62 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H).

Стадия 5: Синтез (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (I-63):

[00462] К раствору (25E,27E,29E,30E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,49R,50R,61R)-49,61-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-43-[[4R,5R)-5-[(4R,5R)-5-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]-50-метокси-34,35,36,37,51,52-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-25,27,29(51),30(52)-тетраен-53,54,55,56,57-пентона (500 мг, 0,437 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (6 мл) добавляли Dowex 50W-X8 (1,0 г) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 24 ч, затем фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , $CH_3CN:H_2O = 4:6$), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (**I-63**: 70 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1086,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,51 – 5,91 (m, 4H), 5,61 – 4,98 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 22,2$ Гц, 1H), 3,78 (dd, $J = 34,1, 28,6$ Гц, 9H), 3,59 – 3,17 (m, 19H), 3,00 – 2,49 (m, 5H), 2,38 – 2,22 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 33,7$ Гц, 3H), 1,82 – 1,68 (m, 11H), 1,29 (ddd, $J = 46,4, 34,9, 8,8$ Гц, 12H), 1,09 – 0,77 (m, 18H), 0,70 – 0,56 (m, 1H).

Стадия 6: Синтез (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-

21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (I-58) и (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39R,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона (I-57):

[00463] 90 мг (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39S,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (**I-58**: 15 мг, 17%) и (21E,23E,25E,26E,30R,31S,32R,33R,35S,37S,39R,40S,41R,42R,55R)-41,55-дигидрокси-40-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42-метокси-30,31,32,33,43,44-гексаметил-39-[(2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексокси]-70,71-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(43),26(44)-тетраен-45,46,47,48,49-пентон (**I-57**: 8 мг, выход 9%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00464] Способ хирального анализа:

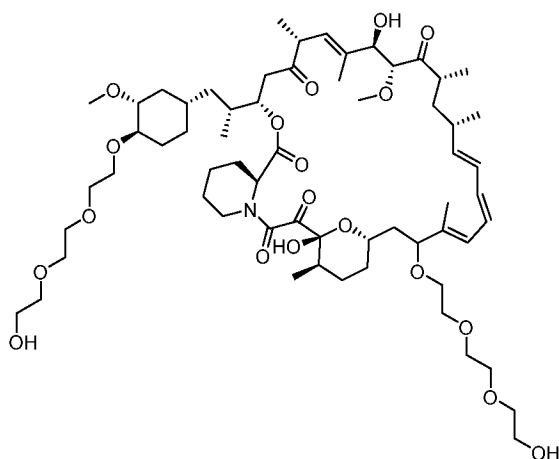
| | | |
|------------------------|---|------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC-3(IC30CE-NJ008) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 50,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=50/50(об./об.) |
| Скорость потока | : | 0,8 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 оС |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

[00465] **I-58**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1086,3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,45 – 5,93 (m, 4H), 5,59 – 4,88 (m, 5H), 4,23 (d, $J = 26,4$ Гц, 1H), 4,00 – 3,48 (m, 14H), 3,46 – 3,23 (m, 11H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,79 – 2,49 (m, 3H), 2,38 – 1,84 (m, 8H), 1,66 (t, $J = 14,8$ Гц, 9H), 1,50 – 1,17 (m, 11H), 1,16 – 0,79 (m, 18H), 0,64 (dd, $J = 23,7, 11,8$ Гц, 1H).

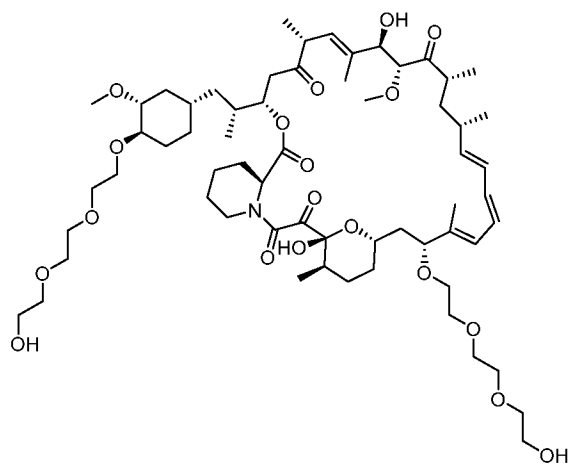
[00466] **I-57:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1086,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,49-5,98 (m, 4H), 5,52-5,11 (m, 5H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,08 – 3,11 (m, 14H), 3,05 – 2,43 (m, 9H), 2,37 – 1,95 (m, 8H), 1,91 – 1,53 (m, 17H), 1,46 – 0,54 (m, 30H).

[00467] **Пример 34: Синтез**

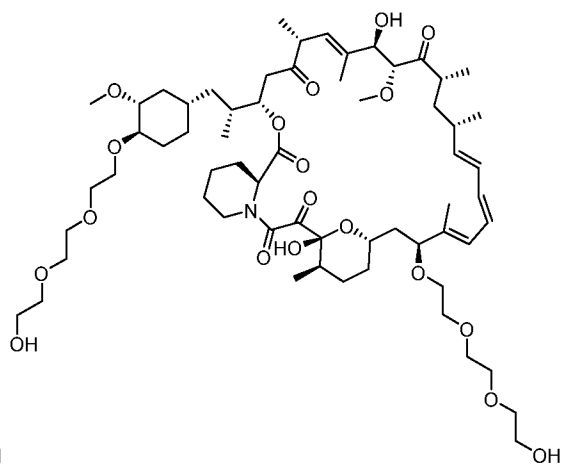
(21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-78) и (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49R,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (I-72) и (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-73):



I-78

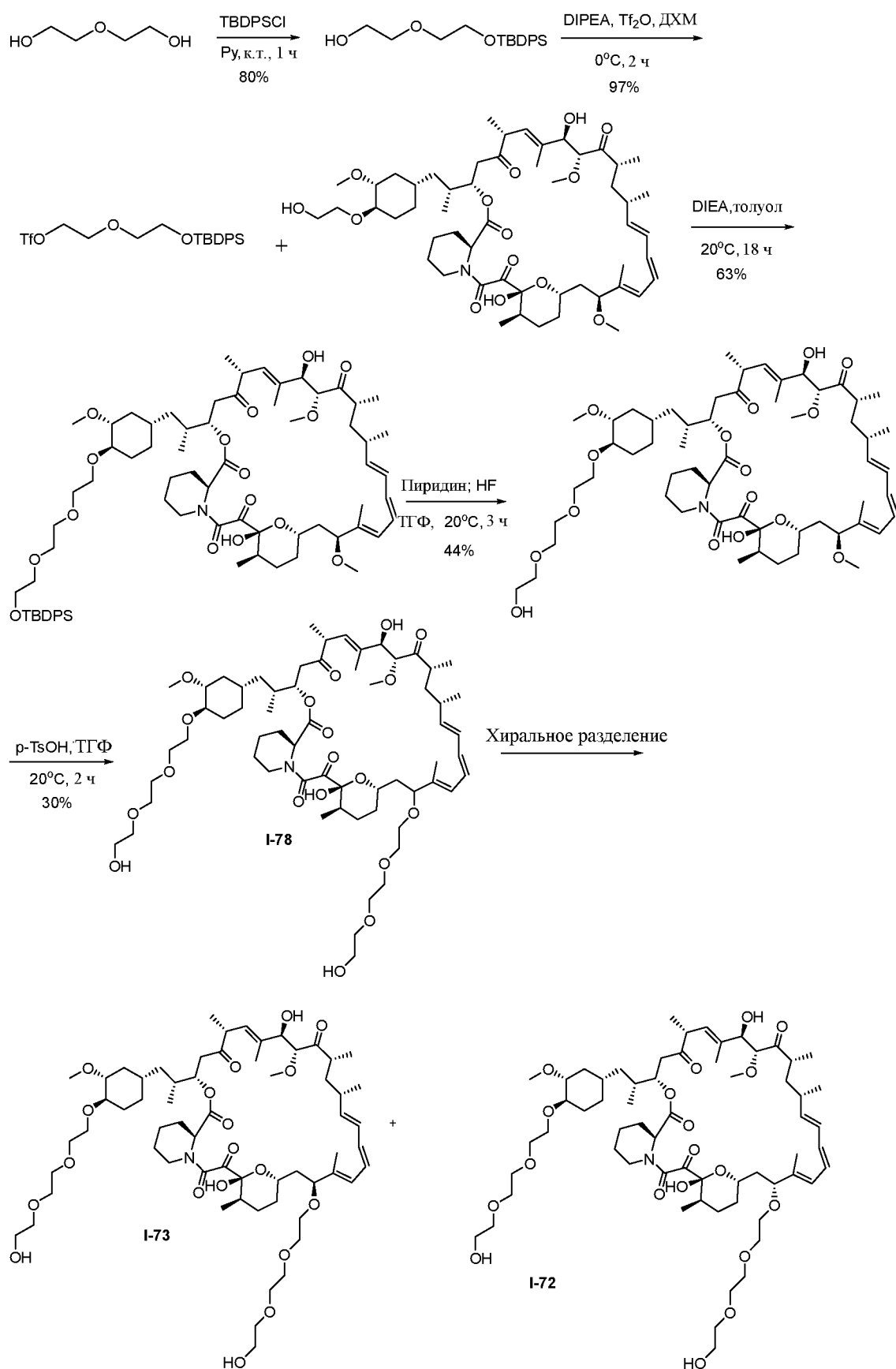


I-72



I-73

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этанола:

[00468] К раствору 2-(2-гидроксиэтокси)этанола (50 г, 471,2 ммоль) в пиридине (49,6 мл) при 0 °С добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (30 г, 109,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем вливали в воду (300 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (300 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc:ПЭ = 1:8), в результате чего получали 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этанол (29,9 г, выход 80%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 367,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 – 7,64 (m, 4H), 7,46 – 7,33 (m, 6H), 3,81 (t, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 4H), 2,32 (d, *J* = 3,5 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H).

Стадия 2: Синтез 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этил-трифторметансульфоната:

[00469] К раствору 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этанола (7,6 г, 22 ммоль) и DIPEA (5,76 мл) в ДХМ (50 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли трифторметилсульфонил-1,1-дифторэтансульфонат (3,92 мл). Далее смесь разбавляли ДХМ (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (150 мл), водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл). Далее органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этилтрифторметансульфонат (10,21 г, выход 97%) в виде масла коричневого цвета который применяли без какой-либо дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69-7,66 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 4,58 (t, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,64-3,61 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,05 (s, 9H).

Стадия 3: Синтез (35E,37E,39E,40E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,59S,60S,61R,62R,71R)-60-[1(R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-61,71-дигидрокси-59,62-диметокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-81,82-диокса-73-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(63),40(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентона:

[00470] Смесь эверолимуса (2 г, 2,09 ммоль), 2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этилтрифторметансульфоната (9,95 г, 20,87 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (5,82 мл) в толуоле (50 мл) перемешивали при 60 °С в течение 18 ч, затем вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (60 мл).

Реакционную смесь подвергали экстракции посредством EtOAc (40 мл) и органический слой промывали водой (50 мл × 3) и соевым раствором (50 мл), а затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1 до 3:1), в результате чего получали (35E,37E,39E,40E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,59S,60S,61R,62R,71R)-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-61,71-дигидрокси-59,62-диметокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-81,82-диокса-73-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(63),40(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентон (1,7 г, выход 63%) в виде твердого вещества желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1307,5 [M+Na]⁺.

Стадия 4: Синтез (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона:

[00471] К раствору (35E,37E,39E,40E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,59S,60S,61R,62R,71R)-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-61,71-дигидрокси-59,62-диметокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-81,82-диокса-73-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(63),40(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентон (322 мг, 0,251 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли HF-пиридин (248,5 мг, 2,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ацетон:ПЭ = 1:3), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (114 мг, выход 44%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1069,3 [M+Na]⁺.

Стадия 5: Синтез (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-

51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-78):

[00472] Смесь (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-44,47-диметокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (0,95 г, 0,908 ммоль), 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (2 мл) и п-толуолсульфоновой кислоты (0,78 г, 4,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в ледяной насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 6,5:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (**I-78**: 0,317 г, выход 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1186,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,95 (m, 4H), 5,59-5,34 (m, 2H), 5,26-5,09 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,00-3,49 (m, 28H), 3,48-3,34 (m, 9H), 3,16-3,0 (m, 4H), 2,80-2,52 (m, 3H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,07-1,88 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 5H), 1,66(s, 3H), 1,51-1,38 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 7H), 1,21-0,84 (m, 20H), 0,76-0,64 (m, 1H).

Стадия 6: Синтез (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (I-73) и (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49R,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-

[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона (I-72):

[00473] 330 мг (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эписмеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH= 3:3:1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49S,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (**I-73**: 77 мг, выход 23%) и (21E,23E,25E,26E,40R,41S,42R,43R,45S,47S,49R,50S,51R,52R,61R)-51,61-дигидрокси-49-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-50-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-52-метокси-40,41,42,43,53,54-гексаметил-72,73-диокса-62-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(53),26(54)-тетраен-55,56,57,58,59-пентон (**I-72**: 50 мг, выход 15%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00474] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 2,5 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 6,5 мг/мл |
| Введение | : | 7 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40 (об./об.) |
| Скорость потока | : | 40 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

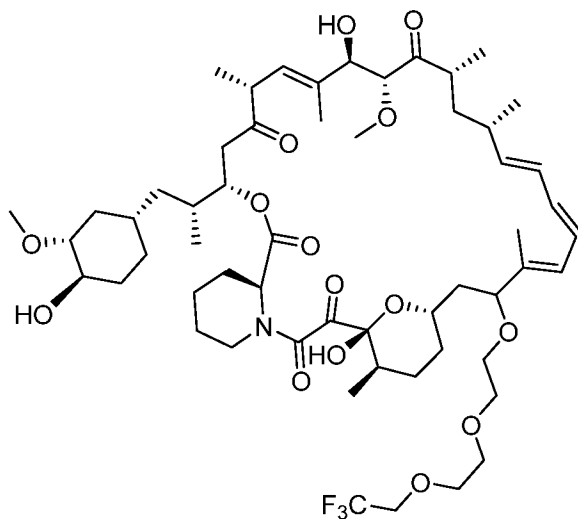
[00475] **I-73**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1186,6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 6,06 (m, 3H), 5,92 (dd, $J = 29,5, 10,8$ Гц, 1H), 5,55 – 5,37 (m, 2H), 5,26 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 4,3$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 24,9$ Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,81 – 3,22 (m, 36H), 3,19 – 2,99 (m, 3H), 2,78 – 2,48 (m, 3H), 2,33 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,10 – 1,87 (m, 5H), 1,76 – 1,55 (m, 13H), 1,46 (s, 4H), 1,39 – 1,18 (m, 5H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd,

$J = 23,5, 11,7$ Гц, 1H).

[00476] I-72: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 5,92 (m, 4H), 5,61 – 5,04 (m, 5H), 4,24 (d, $J = 53,9$ Гц, 2H), 3,99 (dd, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 3,83 – 2,90 (m, 36H), 2,75 – 2,46 (m, 3H), 2,16 (ddd, $J = 109,4, 53,2, 24,9$ Гц, 7H), 1,86 – 1,69 (m, 7H), 1,52 – 1,16 (m, 17H), 1,15 – 0,80 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,9, 11,6$ Гц, 1H).

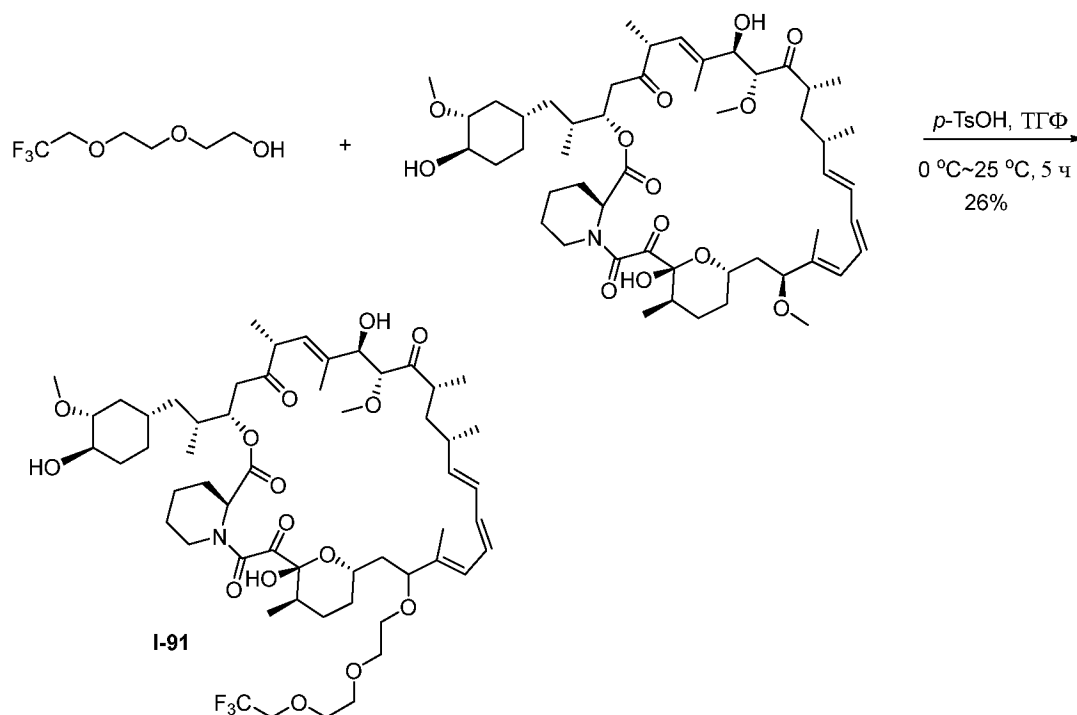
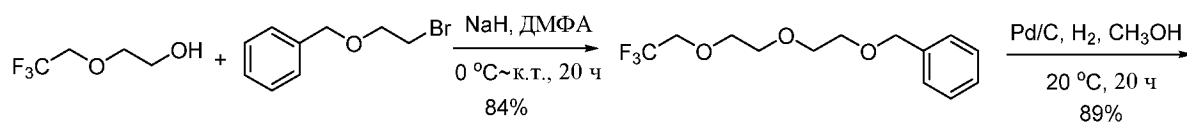
[00477] Пример 35: Синтез

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-91):



I-91

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[2-(2,2,2-трифторэтокс)этокс]этоксиметилбензола:

[00478] К суспензии гидрида натрия (12,49 г, 520,5 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли 2-(2,2,2-трифторэтокс)этанол (5 г, 34,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) в атмосфере N_2 при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли 2-бромэтоксиметилбензол (18,66 г, 86,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем гасили водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (80 мл). Органический слой промывали водой (50 мл x 3), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 25:1 до 20:1), в результате чего получали 2-[2-(2,2,2-трифторэтокс)этокс]этоксиметилбензол (8,1 г, выход 84%) в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,37 – 7,26 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,79 (dd, $J = 5,6, 3,5$ Гц, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 6H).

Стадия 2: Синтез 2-[2-(2,2,2-трифторэтокс)этокс]:

[00479] К раствору 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этоксиметилбензола (0,5 г, 1,8 ммоль) в CH₃OH (10 мл) добавляли Pd/C (0,43 г) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре (20°C) в течение 20 ч. Удаляли Pd/C путем фильтрации и полученный фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:CH₃OH = 50:1), в результате чего получали 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол (0,30 г, выход 89%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,91 (q, J = 8,7 Гц, 2H), 3,80 (dd, J = 5,6, 3,4 Гц, 2H), 3,75 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 3,70 (dd, J = 5,5, 3,5 Гц, 2H), 3,62 (dd, J = 5,2, 3,9 Гц, 2H), 2,23 (t, J = 5,7 Гц, 1H (ОН)). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃, (трифторметилбензол в качестве стандарта) δ - 74,33 (t, J = 8,8 Гц).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона:

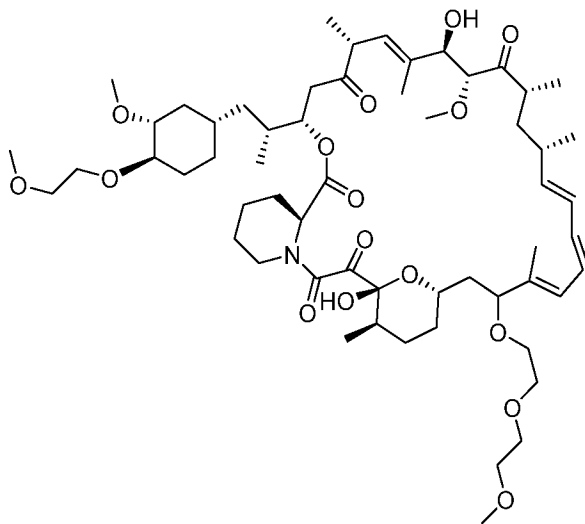
[00480] К дегазированному раствору (22E,24E,26E,27E,29R,30S,31R,32R,34S,36S,38S,39S,40R,41R,50R)-40,50-дигидрокси-39-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-38,41-диметокси-29,30,31,32,42,43-гексаметил-60,61-диокса-51-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(42),27(43)-тетраен-44,45,46,47,48-пентона (0,1 г, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (94 мг, 0,547 ммоль) и 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол (0,2 г, 1,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 5 ч в атмосфере N₂, затем вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл), а затем подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл × 2), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C₁₈, CH₃CN:H₂O = 0% до выход 65%), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-91**: 30 мг, выход 26%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1093,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,38-5,90 (m, 4H), 5,46-

5,05 (m, 4H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,91-3,52 (m, 6H), 3,34-3,25 (m, 8H), 3,07 (s, 1H), 2,84-2,59 (m, 5H), 2,31-1,91 (m, 6H), 1,77-1,54 (m, 22H), 1,43-1,19 (m, 10H), 1,04-0,80 (m, 16H), 0,60 (q, $J = 12\text{Гц}$, 1H).

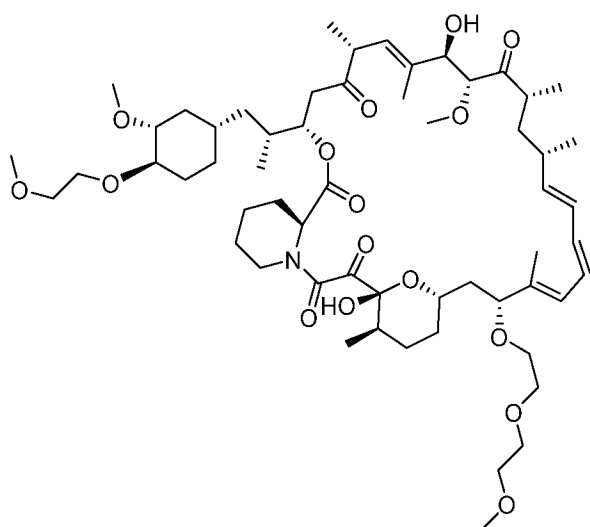
[00481] Пример 36: Синтез

(23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-92) и

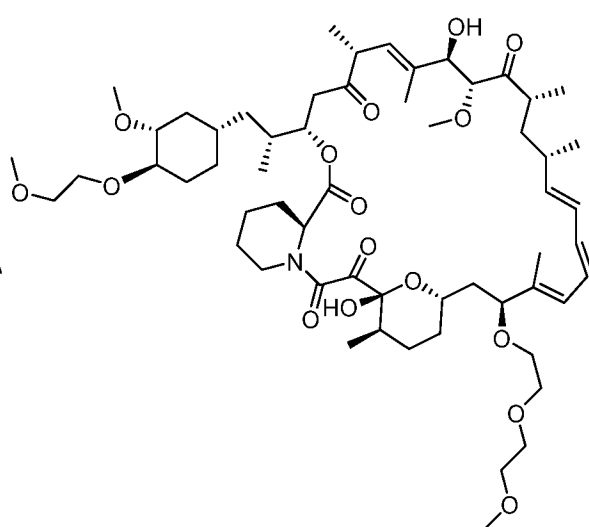
(23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (I-90) и (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-89):



I-92

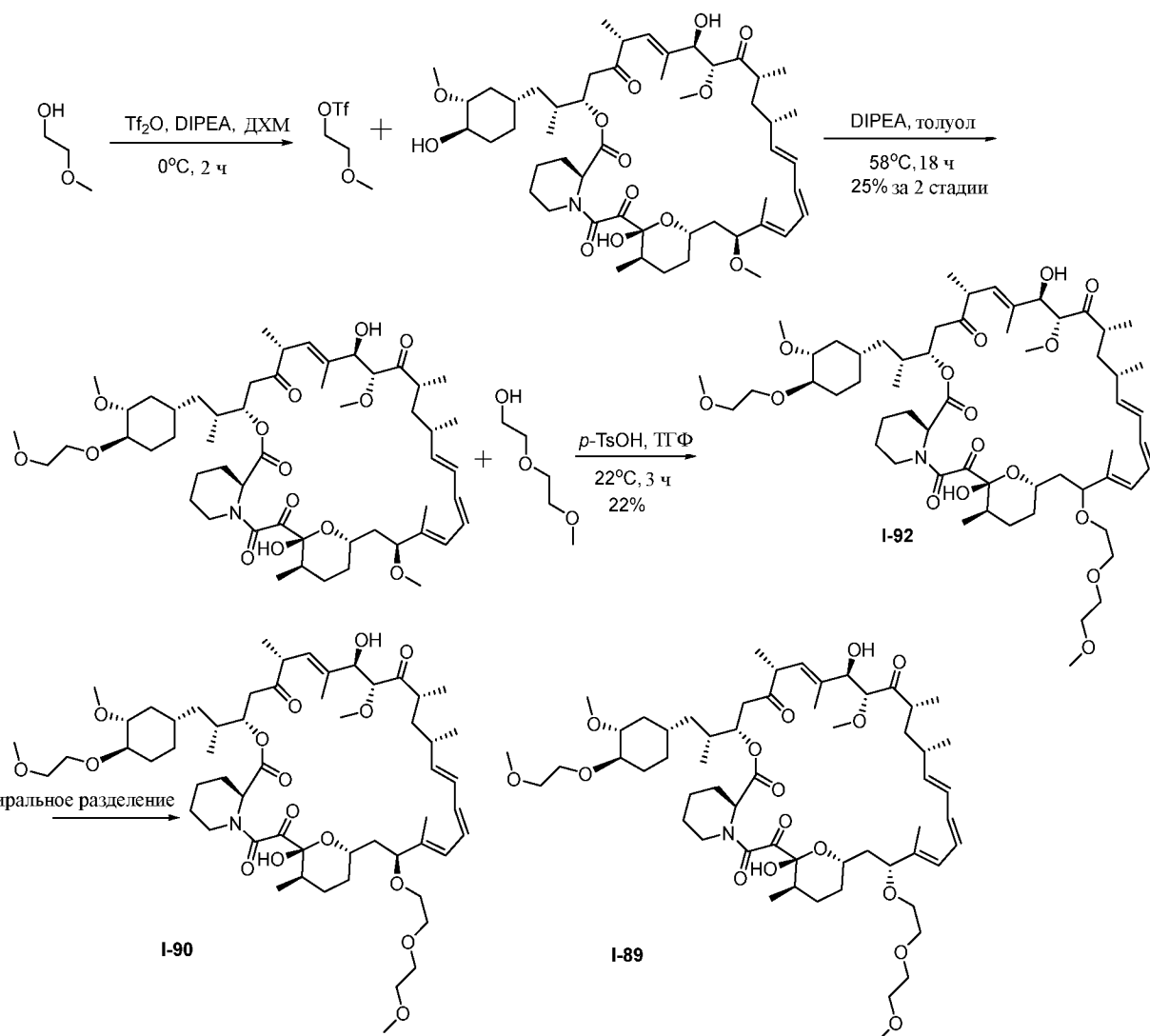


I-89



I-90

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-метоксиэтилтрифторметансульфоната:

[00482] Раствор 2-метоксиэтанола (3 г, 39,42 ммоль) и DIPEA (10,30 мл, 59,14 ммоль) в ДХМ (60 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂ и по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (7,28 мл, 43,37 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ (50 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 2-метоксиэтилтрифторметансульфонат в виде масла коричневого цвета. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,62 – 4,58 (t, J=4,4Гц 2H), 3,70 – 3,65 (t, J=4,4Гц, 2H), 3,39 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R,44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона:

[00483] Смесь рапамицина (2 г, 2,19 ммоль), 2-метоксиэтилтрифторметансульфоната и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (6,48 мл, 37,19 ммоль) в толуоле (60 мл) перемешивали при 58 °С в течение 18 ч, затем разбавляли посредством EtOAc (100 мл), вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (150 мл), дважды промывали ледяной водой (250 мл), соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ацетон:ПЭ = 1:6), в результате чего получали (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R, 44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентон (0,53 г, выход 25%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 994,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,42-6,11 (m, 3H), 5,96 (m, 1H), 5,58-5,40 (m, 2H), 5,29-5,14 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 5H), 5,59-3,50 (m, 3H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,38-3,30 (m, 6H), 3,17-3,05 (m, 4H), 2,80-2,56 (m, 3H), 2,06-1,92 (m, 4H), 1,86-1,75 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 10H), 1,51-1,42 (m, 5H), 1,31-1,15 (m, 8H), 1,11-1,04 (m, 6H), 1,00-0,83 (m, 10H), 0,72 (q, J = 12Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-92):

[00484] Раствор (23E,25E,27E,28E,32R,33S,34R,35R,37S,39S,41S,42S,43R, 44R,53R)-43,53-дигидрокси-41,44-диметокси-42-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-32,33,34,35,45,46-гексаметил-62,63-диокса-54-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(45),28(46)-тетраен-47,48,49,50,51-пентона (0,45 г, 0,463 ммоль) в ТГФ (25 мл) дегазировали посредством N₂, добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,4 г, 2,31 ммоль) при 0 °С, затем 2-(2-метоксиэтокси)этанол (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, затем при 25°С в течение 3 ч. Смесь вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл), подвергали экстракции с использованием EtOAc (80 мл × 2), органический слой промывали водой (100 мл), солевым раствором (100 мл) и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O от 10%~выход 75%), в результате чего получали (23E,25E,27E,28E,36R,37S, 38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-92**: 0,11 г, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1082,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,32-5,99 (m, 3H), 5,89-5,78 (m, 1H), 5,48-5,07 (m, 4H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,57-5,43 (m, 8H), 3,41-3,37 (m, 4H), 3,35-3,21 (m, 12H), 3,14-3,97 (m, 3H), 2,68-2,45 (m, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 15H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,26-1,14 (m, 5H), 1,05-0,94 (m, 8H), 0,92-0,77 (m, 10H), 0,65 (q, J = 12 Гц, 1H).

Стадия 4:

Синтез (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-90) и

(23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-89):

[00485] 1,16 г (23E,25E,27E,28E,36R,37S, 38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан: ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,3), в результате чего получали (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-90**: 340 мг, выход 28%) и (23E,25E,27E,28E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45R,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-48-метокси-45-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метилэтил]-36,37,38,39,49,50-гексаметил-66,67-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(49),28(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-89**: 135 мг, выход 11%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

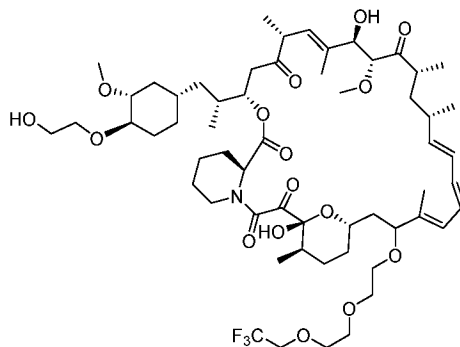
[00486] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 2,5 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 2,5 мг/мл |
| Введение | : | 3 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40 (об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

[00487] **I-90**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1082,4 [$M+Na$] $^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,40 – 6,22 (m, 2H), 6,14 (dt, $J = 15,0, 9,8$ Гц, 1H), 5,90 (dd, $J = 32,4, 10,7$ Гц, 1H), 5,56 – 5,32 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,16 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,80 – 3,24 (m, 29H), 3,22 – 3,01 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,8$ Гц, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,8, 6,4$ Гц, 1H), 2,30 (t, $J = 21,1$ Гц, 2H), 1,93 (ddd, $J = 26,1, 21,2, 9,8$ Гц, 6H),

[00488] I-89: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1082,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 5,93 (m, 4H), 5,59 – 5,37 (m, 2H), 5,20 (dd, $J = 23,8, 19,2$ Гц, 2H), 4,55 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3,91 – 3,27 (m, 28H), 3,27 – 2,85 (m, 5H), 2,76 – 2,24 (m, 5H), 2,18 – 1,55 (m, 14H), 1,54 – 1,20 (m, 10H), 1,16 – 0,82 (m, 18H), 0,75 – 0,61 (m, 1H).

(21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-
-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-
-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-
-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-
-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-86) и
(21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-
-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-
-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-
-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-
-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-85):



I-86

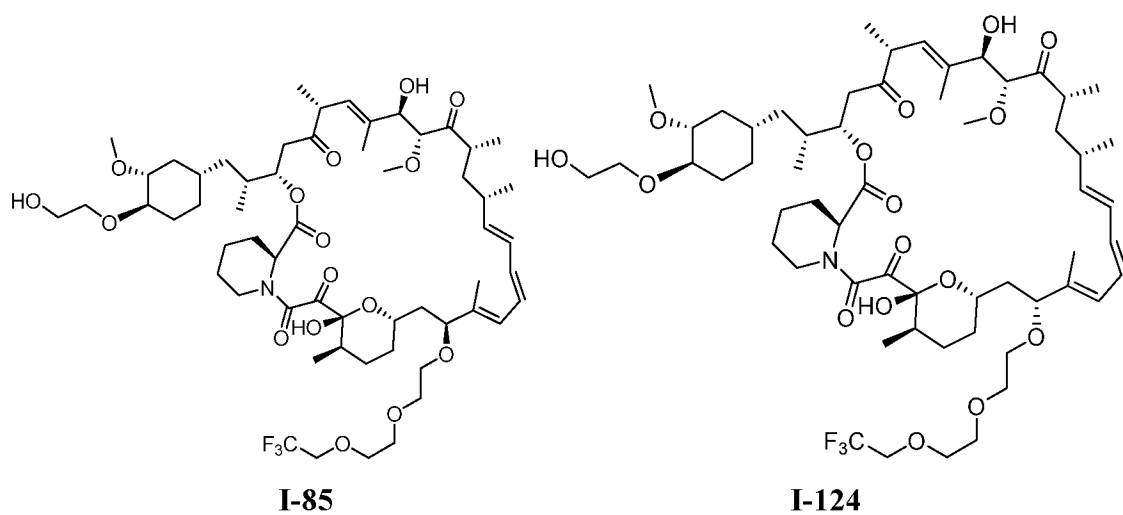
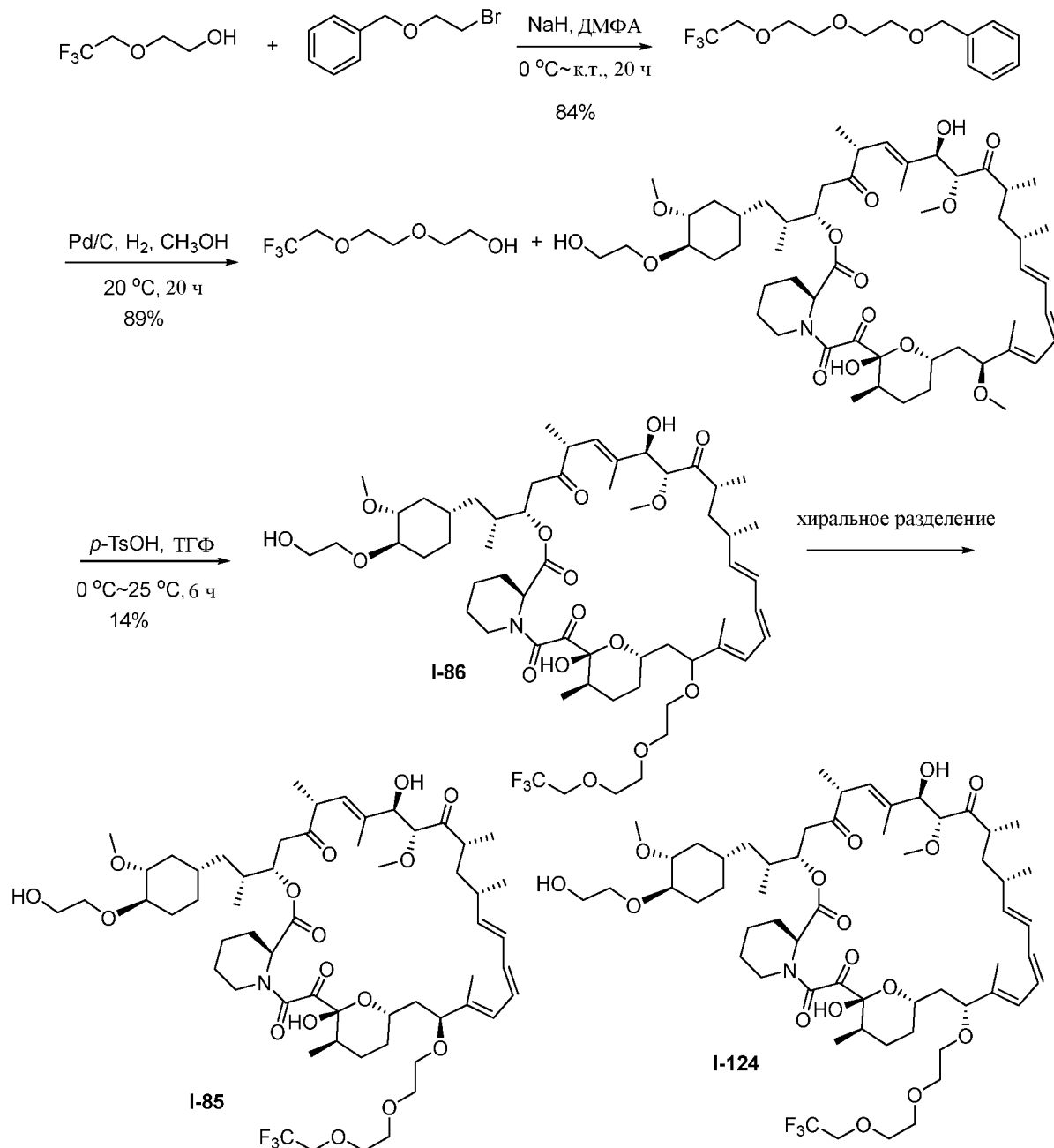


Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[2-(2,2,2-трифторэтокс)этокс]метилбензола:

[00490] К суспензии гидрида натрия (12,49 г, 520,5 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли 2-(2,2,2-трифторэтокс)этанол (5 г, 34,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) в атмосфере N_2 при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем 2- по каплям добавляли бромэтоксиметилбензол (18,66 г, 86,75 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь гасили водой (50 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (80 мл). Органический слой промывали водой (50 мл $\times$ 3), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(ПЭ:EtOAc = 25:1 до 20:1), в результате чего получали 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этоксиметилбензол (8,1 г, выход 83,9%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,37 – 7,26 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (q, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,79 (dd, $J = 5,6, 3,5$ Гц, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 6H).

Стадия 2: Синтез 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]:

[00491] К раствору 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этоксиметилбензола (0,5 г, 1,80 ммоль) в CH_3OH (10 мл) добавляли Pd/C (436,45 мг). Полученную смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 20 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ: $\text{CH}_3\text{OH} = 50:1$), в результате чего получали 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол (0,30 г, выход 89%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,91 (q, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,80 (dd, $J = 5,6, 3,4$ Гц, 2H), 3,75 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,70 (dd, $J = 5,5, 3,5$ Гц, 2H), 3,62 (dd, $J = 5,2, 3,9$ Гц, 2H), 2,23 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H (OH)). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3 , (трифторметил)бензол в качестве стандарта) δ - 74,33 (t, $J = 8,8$ Гц).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-86):

[00492] Раствор эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) дегазировали, добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,45 г, 2,61 ммоль) при 0 °C, затем добавляли 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол (0,98 г, 5,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 , затем при 23 °C в течение 6 ч, вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (40 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл $\times$ 2), солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , выход $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ от 0% до 70%), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S, 46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-

метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-86**: 0,08 г, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1136,5 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,44-5,88 (m, 4H), 5,73-5,06 (m, 4H), 4,52-4,32 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,71-3,51 (m, 6H), 3,42-3,21 (m, 16H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,63-2,42 (m, 4H), 2,32-2,14 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,86-1,55 (m, 16H), 1,44-1,35 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 5H), 1,06-0,78 (m, 17H), 0,65-0,51 (m, 1H).

Стадия 4: Синтез (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-85**):**

[00493] 100 мг (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S, 46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-44-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(48),26(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (**I-85**: 14,3 мг, выход 14,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

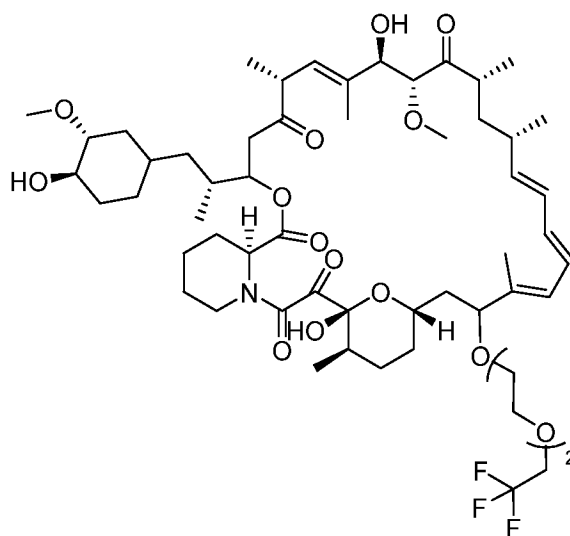
[00494] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 2,4 мг/мл |
| Введение | : | 5 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=70/30(об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

[00495] **I-85:** ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1136,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,42 – 6,06 (m, 3H), 5,92 (dd, $J = 30,3, 10,3$ Гц, 1H), 5,56 – 5,06 (m, 5H), 4,74 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,82 – 3,51 (m, 12H), 3,49 – 3,25 (m, 11H), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,72 (dd, $J = 16,6, 5,5$ Гц, 2H), 2,57 (dd, $J = 17,0, 6,5$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,13 – 1,85 (m, 5H), 1,69 (dd, $J = 35,2, 8,9$ Гц, 10H), 1,47 (dd, $J = 20,5, 13,6$ Гц, 5H), 1,26 (s, 7H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,9, 12,0$ Гц, 1H).

[00496] **Пример 38: Синтез**

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (I-91) и (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-85) и (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона:



I-91

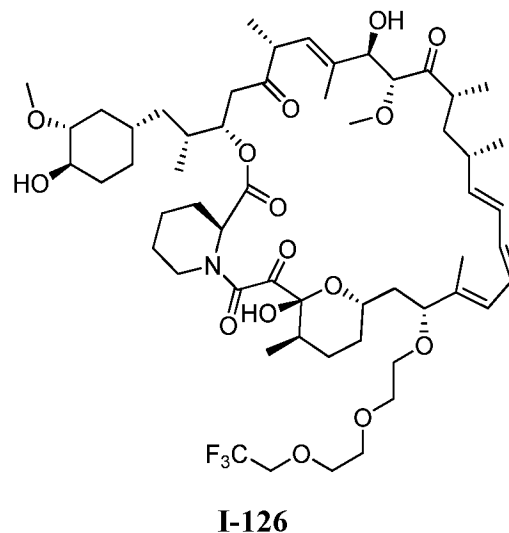
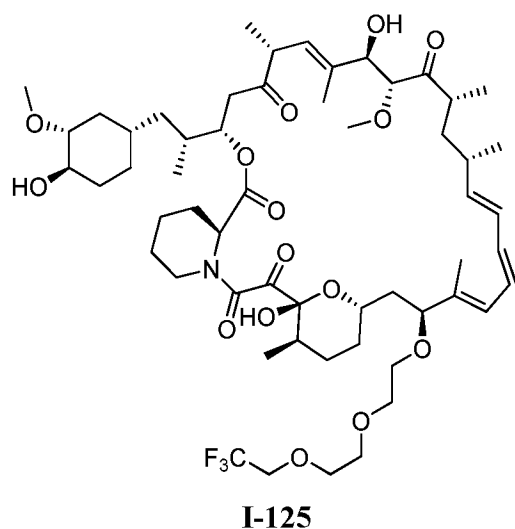
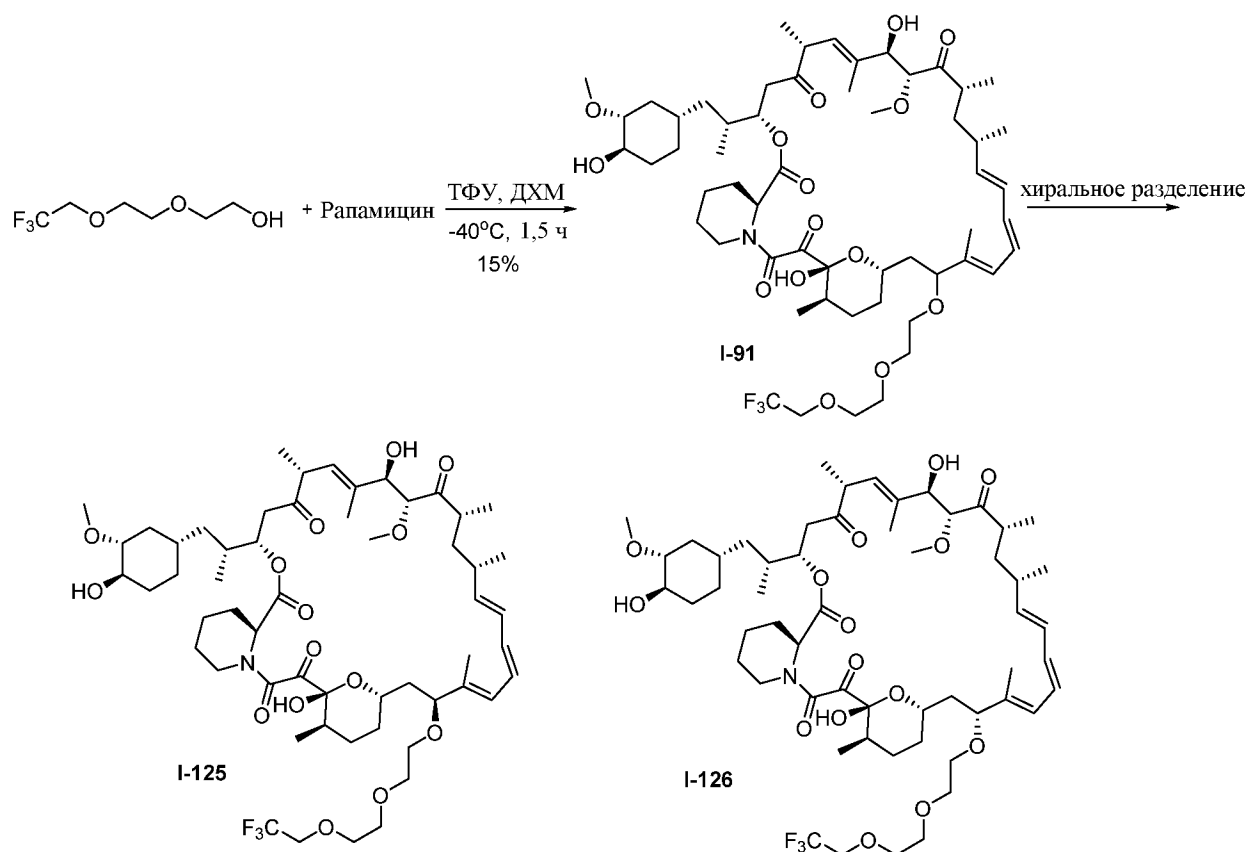


Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанола:

[00497] 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол был таким же, как в примере 37.

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-

трифторэтокси)этокси]

этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-91):

[00498] Раствор рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ДХМ (20 мл) дегазировали при -40 °С и добавляли трифторуксусную кислоту (1,67 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляли 2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этанол (0,2 г, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали при -40 °С в течение дополнительных 40 мин, затем вливали в ледяной раствор NaHCO₃ (вод. 60 мл), промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 65:35), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-91**: 85 мг, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1092,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,45 – 5,76 (m, 4H), 5,40 (ddd, *J* = 24,9, 15,2, 8,0 Гц, 2H), 5,25 – 4,99 (m, 2H), 4,57 – 4,01 (m, 3H), 3,98 – 3,45 (m, 7H), 3,43 – 2,99 (m, 11H), 2,95 – 2,37 (m, 6H), 2,26 (d, *J* = 13,9 Гц, 2H), 2,08 – 1,76 (m, 6H), 1,75-1,52 (m, 14 H) 1,48 – 1,10 (m, 10H), 1,07 – 0,74 (m, 18H), 0,60 (dd, *J* = 23,5, 12,0 Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-126):

[00499] 159 мг (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-

33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-125**: 48,5 мг, выход 30%) и (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42R,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-126**: 43 мг, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00500] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 3,0 мг/мл |
| Введение | : | 3 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=70/30(об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

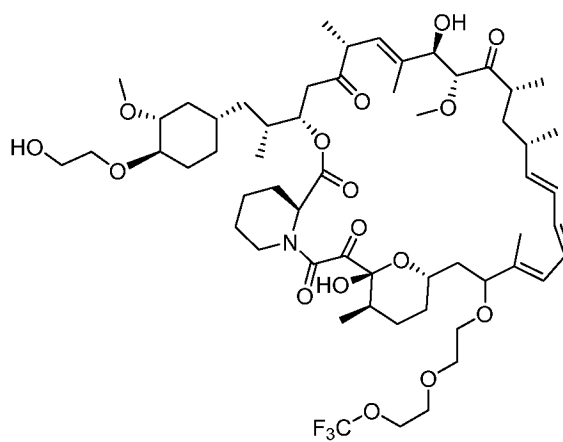
[00501] **I-125**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1092,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,36 – 6,13 (m, 2H), 6,06 (dd, $J = 15,0, 10,0$ Гц, 1H), 5,85 (dd, $J = 29,4, 10,8$ Гц, 1H), 5,49 – 5,37 (m, 1H), 5,33 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,08 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,11 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,94 – 3,64 (m, 7H), 3,63 – 3,46 (m, 5H), 3,42 – 3,18 (m, 12H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,71-2,43 (m, 4H), 2,27 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 2,08-1,85 (m, 6H), 1,83 – 1,61 (m, 11H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,08 – 0,74 (m, 18H), 0,65 – 0,54 (m, 1H).

[00502] **I-126**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1092,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 6,07 (m, 3H), 6,00 – 5,81 (m, 1H), 5,56 – 5,05 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,98 – 3,52 (m, 11H), 3,50 – 3,22 (m, 12H), 2,95 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,77 – 2,50 (m, 4H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,12 – 1,83 (m, 5H), 1,69 (dd, $J = 39,3, 11,0$ Гц, 12H), 1,49 – 1,17 (m, 11H), 1,15 – 0,80 (m, 18H), 0,74 – 0,60 (m, 1H).

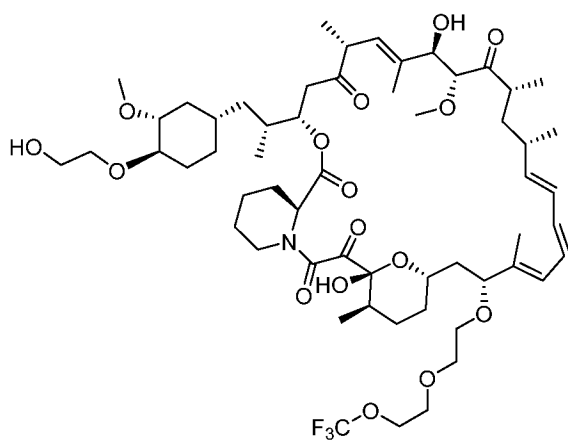
[00503] Пример 39: Синтез

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-88**) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-

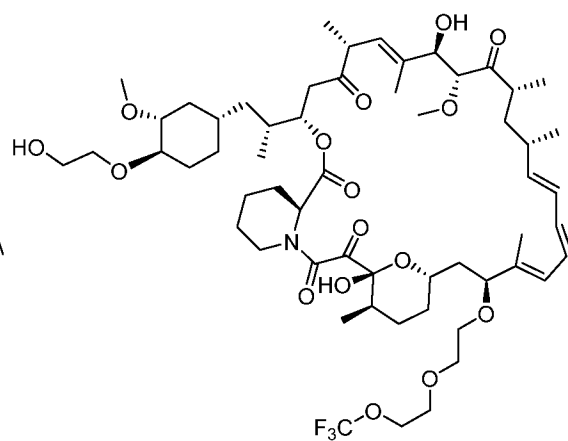
дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-82) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-83):



I-88

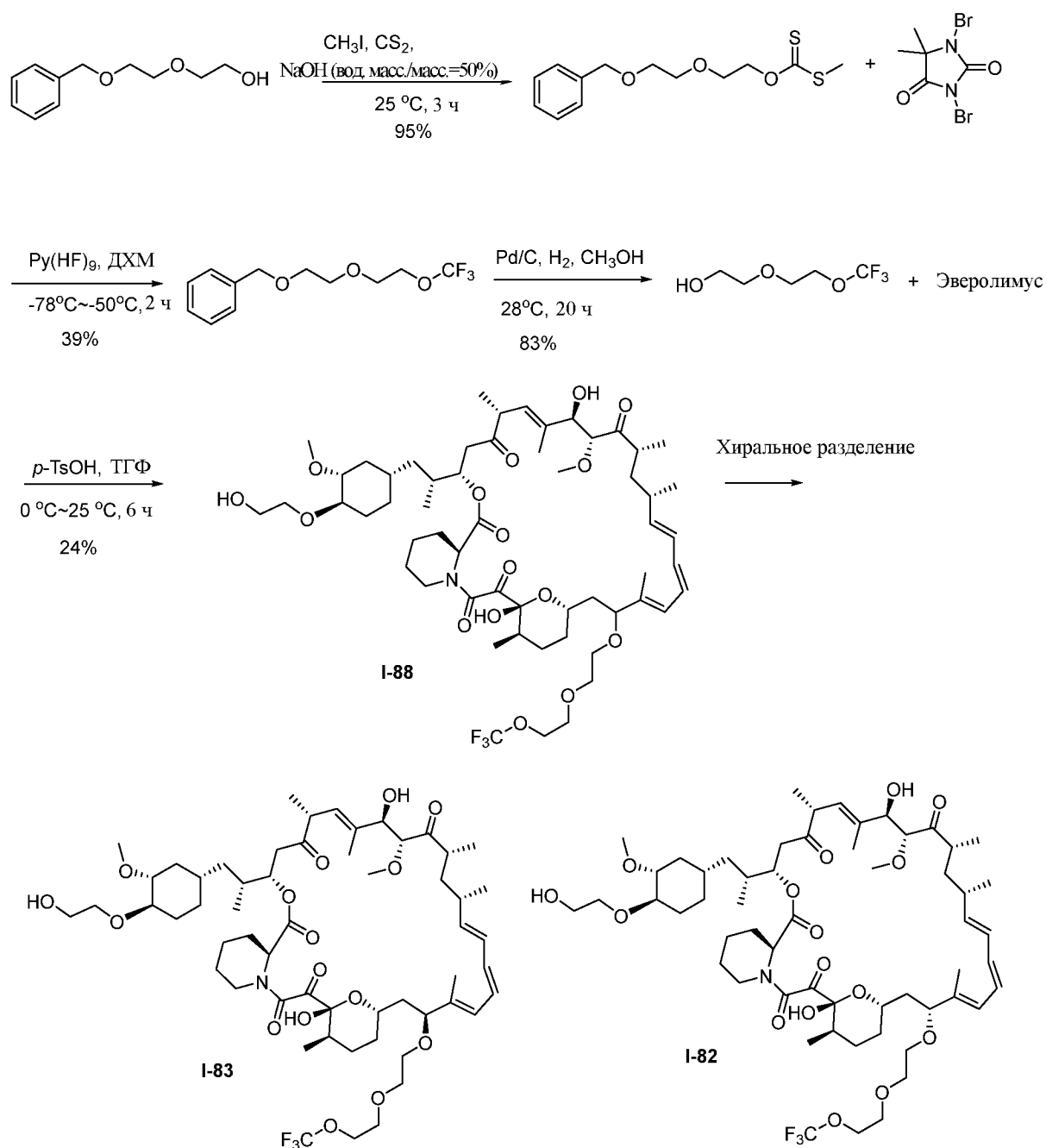


I-82



I-83

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез *O*-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил] метилсульфанилметантиоата:

[00504] В двугорлую круглодонную колбу на 1000 мл, оборудованную магнитной мешалкой, вносили 2-(2-бензилоксиэтокси)этанол (12 г, 61,2 ммоль) и бензил(триэтил)аммоний хлорид (1,0 г, 4,87 ммоль). Через капельную воронку добавляли 50% водный раствор гидроксида натрия (141 мл). Затем смесь перемешивали в течение 10 мин, по каплям добавляли CS₂ (141 мл, 2,34 моль), а затем иодметан (22,0 г, 154 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре.

Добавляли воду (100 мл). Органический слой удаляли, и водную фазу подвергали экстракции CH_2Cl_2 (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 $\times$ 100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc}:\text{ПЭ} = 1:3$), в результате чего получали О-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]-метилсульфанилметантиоат (16,8 г, выход 95%) в виде желтого масла. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 308,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (dt, $J = 18,3, 6,8$ Гц, 5H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,60 (ddd, $J = 8,7, 6,2, 3,6$ Гц, 4H), 2,56 (s, 3H).

Стадия 2: Синтез 2-[2-(трифторметокси)этокси]этоксиметилбензола:

[00505] К суспензии 1,3-дибром-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона (29,95 г, 104,75 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли $(\text{HF})_9/\text{Py}$ пиридиныйполи(водородфторид) (49,36 мл, 209,49 ммоль) и О-[2-(2-бензилоксиэтокси)этил]метилсульфанилметантиоат (10 г, 34,92 ммоль) при -78°C , и смесь перемешивали при -50°C в течение 2 ч. Смесь вливали в водный раствор NaHCO_3 и NaHSO_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{ПЭ}:\text{EtOAc} = 25:1$), в результате чего получали неочищенный продукт. Затем неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{ПЭ}:\text{EtOAc} = 100:1$ до $50:1$ до $40:1$), в результате чего получали 2-[2-(трифторметокси)этокси]этоксиметилбензол (3,6 г, выход 39%) в виде бесцветной жидкости. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 287,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,72 – 3,62 (m, 4H).

Стадия 3: Синтез 2-[2-(трифторметокси)этокси]этанола:

[00506] К раствору 2-[2-(трифторметокси)этокси]этоксиметилбензола (3,4 г, 12,87 ммоль) в CH_3OH (60 мл) добавляли Pd/C (3,13 г). Полученную смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 20 ч, фильтровали, концентрировали, затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле ($\text{ДХМ}:\text{CH}_3\text{OH} = 50:1$), в результате чего получали 2-[2-(трифторметокси)этокси]этанол (1,87 г, выход 83%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,11 – 4,03 (m, 2H), 3,69 (dt, $J = 4,4, 2,3$ Гц, 4H), 3,61-3,54 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -61,11 (s).

Стадия 4: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-

45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-88):

[00507] К дегазированному раствору эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,45 г, 2,61 ммоль) при 0 °С, а затем 2-[2-(трифторметокси)этокси]этанол (0,91 г, 5,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, затем при 23 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл × 2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: H₂O = 0% до выход 70%), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-88**: 141 мг, выход 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1122,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,39-5,88 (m, 4H), 5,73-5,05 (m, 5H), 4,52-3,83(m, 5H), 3,70-3,50 (m, 6H), 3,43-3,21 (m, 8H), 3,12-2,93 (m, 4H), 2,80-2,44 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 4H), 2,05-1,59 (m, 20H), 1,43-1,34 (m, 4H), 1,21-1,09 (m, 6H), 1,01-0,78 (m, 17H), 0,62-0,51 (m, 1H).

Стадия 5: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-83) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-

21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-82):

[00508] 130 мг (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-82**: 19 мг, выход 14,6%) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(трифторметокси)этокси]этокси]-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-83**: 12 мг, выход 9,2%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00509] Способ хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CE-OL002) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 40,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH = 60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-07 |

[00510] **I-82**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1122,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,43 – 5,83 (m, 4H), 5,57 – 5,13 (m, 5H), 4,31 – 4,04 (m, 3H), 3,91 – 3,53 (m, 11H), 3,49 – 3,00 (m, 19H), 2,76 – 2,52 (m, 3H), 2,25 (dd, $J = 34,2, 26,6$ Гц, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,75 (dd, $J = 35,2, 24,7$ Гц, 8H), 1,52 – 1,34 (m, 8H), 1,15 – 0,79 (m, 18H), 0,72 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H).

[00511] **I-83**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1122,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,54 – 6,41 (m, 1H), 6,18 (tdd, $J = 29,7, 22,4, 12,7$ Гц, 3H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,46 – 5,30 (m, 2H), 5,19 (dd, $J = 25,5, 20,6$ Гц, 2H), 4,62 – 4,40 (m, 1H), 4,21 (d, $J = 18,4$ Гц, 1H), 3,94 (dd, $J = 34,8, 4,5$ Гц, 1H), 3,83 – 3,62 (m, 4H), 3,59 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,50 – 2,95 (m, 13H), 2,62 (dt, $J = 55,5, 38,6$ Гц, 2H), 2,42 – 2,17 (m, 3H), 2,16 – 1,57 (m, 24H), 1,54 – 1,27

(m, 10H), 1,12 – 0,80 (m, 18H), 0,71 – 0,62 (m, 1H).

[00512] Пример 40: Синтез

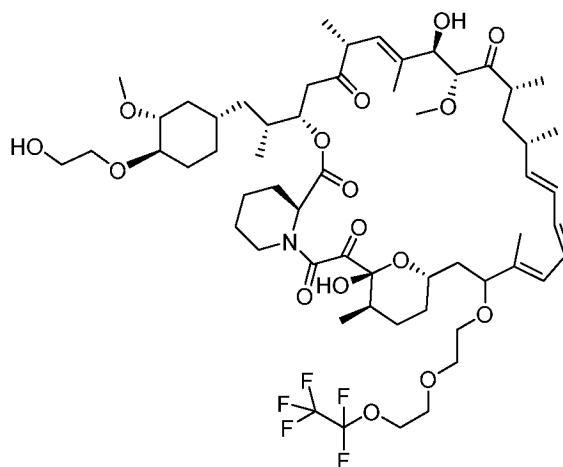
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-87) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]

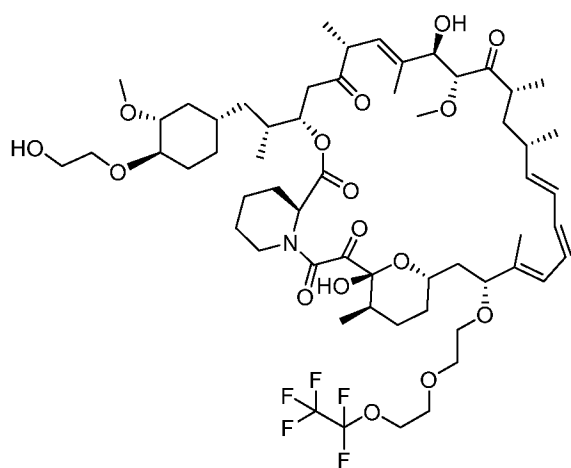
этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-79) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]

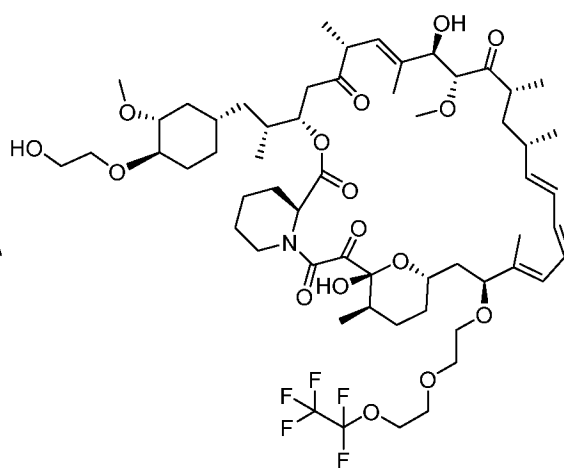
этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-80):



I-87

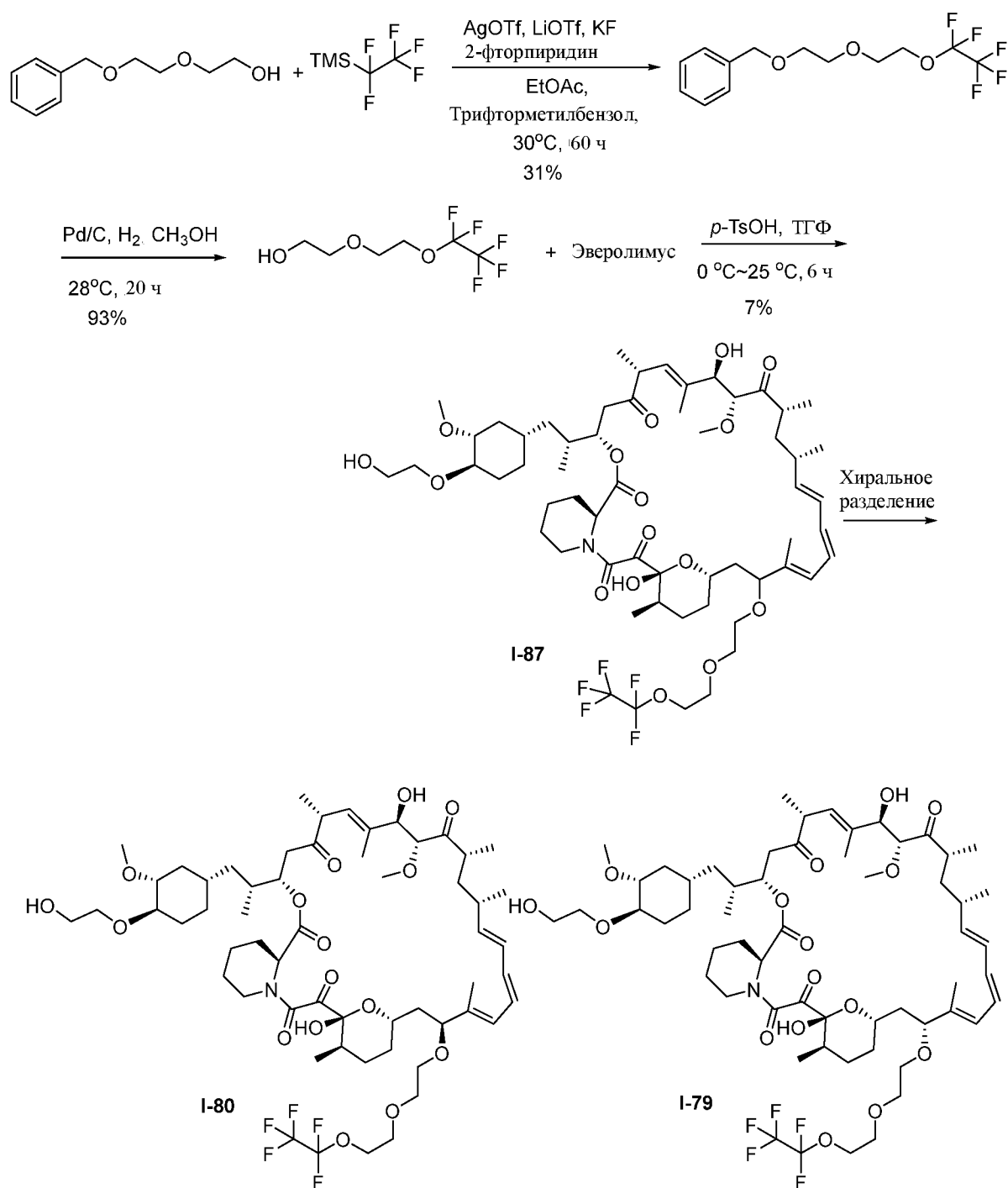


I-79



I-80

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этоксиметилбензола:

[00513] В атмосфере азота перемешивали трифторметансульфонат серебра (19,64 г, 76,44 ммоль), трифторметансульфонат лития (3,97 г, 25,48 ммоль), 1-(хлорметил)-4-фтор-1,4-дiazониабисцикло[2,2.2]октан-бис(тетрафторборат) (18,05 г, 50,96 ммоль) и фторид калия (5,92 г, 101,92 ммоль). Затем в указанном порядке добавляли 2-(2-бензилоксиэтокси)этанол (5 г, 25,48 ммоль), триметил(1,1,2,2,2-пентафторэтил)силан (14,69 г, 76,44 ммоль), EtOAc (20 мл), трифторметилбензол (20 мл) и 2-фторпиридин

(7,42 г, 76,44 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 60 ч при 30 °С, затем фильтровали через слой диоксида кремния (элюирование посредством EtOAc). Фильтрат собирали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 25:1), в результате чего получали 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этоксиметилбензол (2,5 г, выход 31%) в виде жидкости светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 – 7,24 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 4,17 – 4,11 (m, 2H), 3,76 – 3,72 (m, 2H), 3,71 – 3,65 (m, 2H), 3,65 – 3,60 (m, 2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -90,77 (s), -86,02 (s).

Стадия 2: Синтез 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этанола:

[00514] К раствору 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этоксиметилбензола (0,757 г, 2,41 ммоль) в CH₃OH (10 мл) добавляли Pd/C (0,58г). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 20 ч, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:CH₃OH = 50:1), в результате чего получали 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этанол (0,5 г, выход 93%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 5,4, 4,1 Гц, 4H), 3,54 (dd, J = 5,2, 3,9 Гц, 2H), 2,47 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -86,21 (d, J = 1,2 Гц), -90,98 (d, J = 1,2 Гц).

Стадия 3: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-87):

[00515] К раствору эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,45 г, 2,61 ммоль) при 0 °С, а затем 2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этанол (0,58 г, 2,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂, затем при 22 °С в течение 6 ч, вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл × 2), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: H₂O = 0% до выход 70%), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E, 34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-87**: 40 мг, выход 7%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1172,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,45-5,95 (m, 4H), 5,79-5,13 (m, 5H), 4,59-4,17 (m, 3H), 3,98-3,59 (m, 8H), 3,50-3,28 (m, 10H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,89-2,49 (m, 4H), 2,37-2,22 (m, 4H), 2,10-1,61 (m, 20H), 1,51-1,23 (m, 8H), 1,06-0,85 (m, 16H), 0,71-0,63 (m, 1H).

Стадия 4: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-80**) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-79**):**

[00516] 95 мг (21E,23E,25E,26E, 34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона отправляли на хиральное разделение, в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-80**: 7,2 мг, выход 7,5%) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-43-[2-[2-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)этокси]этокси]-67,68-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-79**: 5,1 мг, выход 5,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00517] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 0,79 мг/мл |
| Введение | : | 5 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=70/30(об./об.) |
| Скорость потока | : | 30 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

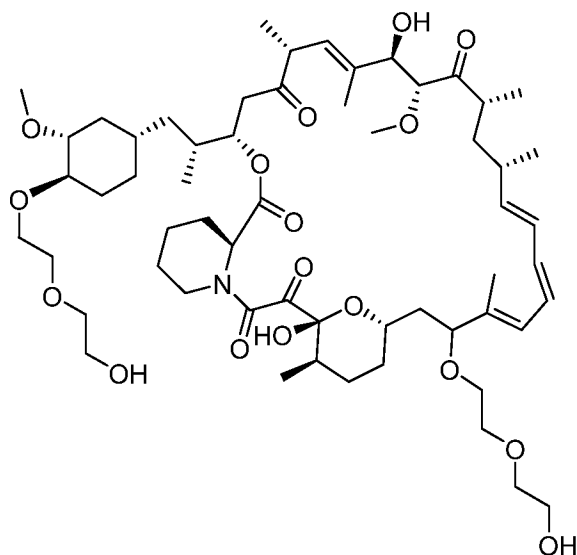
[00518] I-80: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1150,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,42 – 5,80 (m, 4H), 5,58 – 5,05 (m, 5H), 4,74 (s, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 3,92 – 3,51 (m, 10H), 3,48 – 3,24 (m, 12H), 3,13 (ddd, $J = 24,2, 17,1, 11,3$ Гц, 3H), 2,64 (ddd, $J = 23,4, 16,8, 6,0$ Гц, 3H), 2,42 – 2,15 (m, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 6H), 1,84 – 1,64 (m, 14H), 1,54 – 1,39 (m, 5H), 1,17 – 0,81 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 12,1$ Гц, 1H).

[00519] I-79: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1172,3 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,42 – 5,90 (m, 4H), 5,54 – 5,03 (m, 6H), 4,31 – 3,96 (m, 5H), 3,88 – 3,01 (m, 22H), 2,94 – 2,37 (m, 5H), 2,39 – 1,94 (m, 7H), 1,68 (dd, $J = 28,2, 19,2$ Гц, 8H), 1,52 – 1,31 (m, 6H), 1,14 – 1,00 (m, 6H), 0,97 – 0,62 (m, 19H).

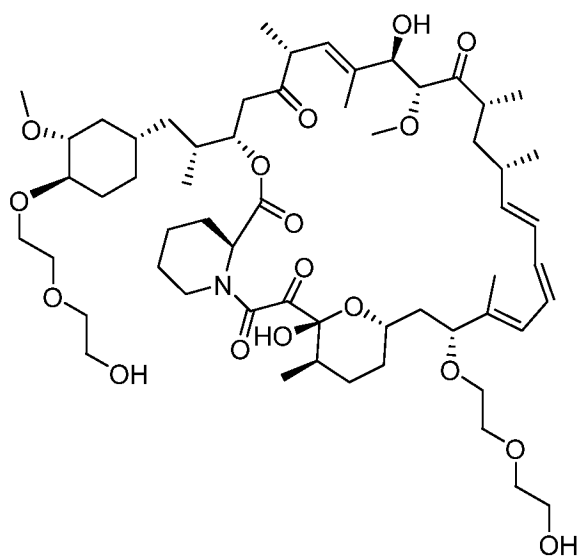
[00520] Пример 41: Синтез

(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (**I-76**) и (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (**I-66**) и

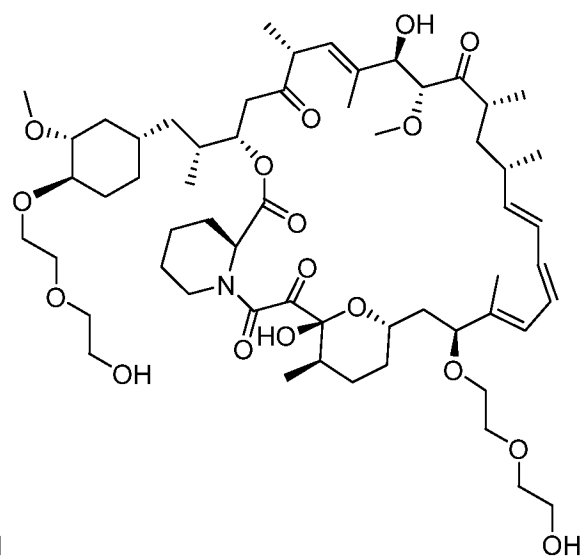
(21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-67):



I-76

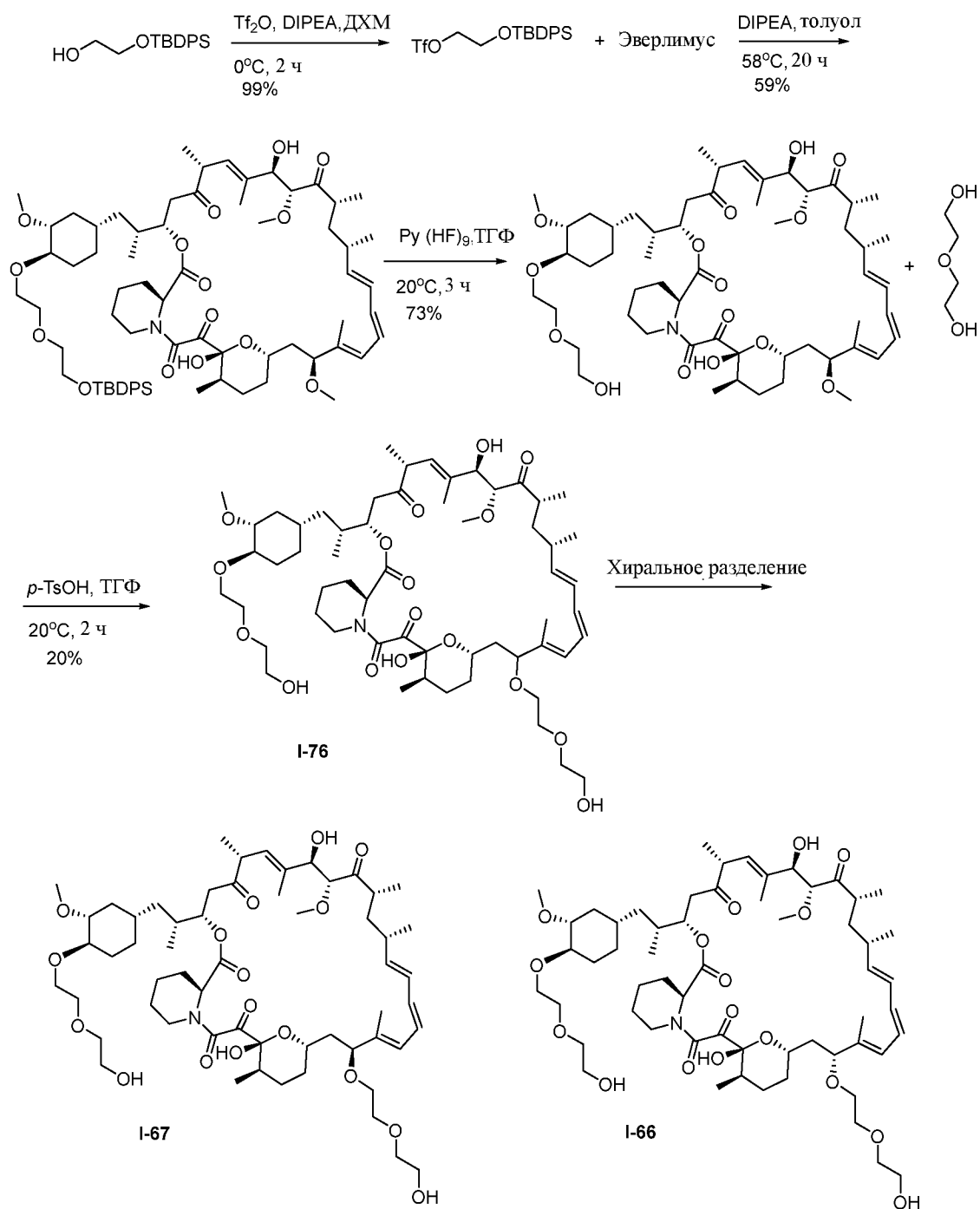


I-66



I-67

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтил-трифторметансульфоната:

[00521] Раствор 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтанола (4,3 г, 14,31 ммоль) и DIPEA (2,77 г, 21,47 ммоль) в ДХМ (40 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂ и по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (4,44 г, 15,74 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), водой (50 мл × 3) и соевым раствором (50 мл).

Органический слой затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксизтилтрифторметансульфонат (6,19 г, выход 99%) в виде масла коричневого цвета. Его использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Гц, 4H), 7,45-7,38 (m, 6H), 4,56 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 4,4$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез (35E,37E,39E,40E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,57S,58S,59R,60R,69R)-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксизтокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-59,69-дигидрокси-57,60-диметокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-79,80-диокса-71-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(61),40(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентона:

[00522] Раствор эверолимуса (1,5 г, 1,57 ммоль), 2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксизтилтрифторметансульфоната и DIPEA (3,27 мл, 18,78 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. Смесь затем вливали в ледяной насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл), дважды промывали ледяной водой (60 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 5:1 до 2:1, затем ПЭ: ацетон = 4:1), в результате чего получали (35E,37E,39E,40E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,57S,58S,59R,60R,69R)-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-[трет-бутил(дифенил)силил]оксизтокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-59,69-дигидрокси-57,60-диметокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-79,80-диокса-71-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(61),40(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентон (1,15 г, выход 59%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1263,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62-7,60 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 6H), 6,35-5,80 (m, 4H), 5,51-5,09 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,37-4,02 (m, 2H), 3,87-3,49 (m, 11H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,76-2,48 (m, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,67-1,39 (m, 18H), 1,26-1,08 (m, 7H), 1,04-0,76 (m, 26H), 0,64 (q, $J = 11,2$ Гц, 1H).

Стадия 3: Синтез (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42,45-диметокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-

тетраен-48,49,50,51,52-пентона:

[00523] (35E,37E,39E,40E,48R,49S,50R,51R,53S,55S,57S,58S,59R,60R,69R)-58-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-[2-трет-бутил(дифенил)силил]оксиэтокси]этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-59,69-дигидрокси-57,60-диметокси-48,49,50,51,61,62-гексаметил-79,80-диокса-71-азатрициклогексатриаконта-35,37,39(61),40(62)-тетраен-63,64,65,66,67-пентон (1,15 г, 0,93 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли гидрофторид пиридиния (0,437 мл, 1,85 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли посредством EtOAc (30 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (вод., 40 мл × 2) до тех пор, пока pH не становился равен 10, затем промывали водой до нейтрального значения, соевым раствором (40мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ацетон = 4:1 до 2:1), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42,45-диметокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (680 мг, выход 73%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1024,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,35-5,80 (m, 4H), 5,51-5,09 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,37-4,02 (m, 2H), 3,87-3,49 (m, 11H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,10-2,96 (m, 5H), 2,76-2,48 (m, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,67-1,39 (m, 18H), 1,26-1,08 (m, 7H), 1,04-0,76 (m, 17H), 0,64 (q, *J* = 11,2Гц, 1H).

Стадия 4: Синтез (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-76):

[00524] К раствору (22E,24E,26E,27E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-42,45-диметокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-64,65-диокса-55-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(46),27(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (0,65 г, 0,65 ммоль) в ТГФ (6 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли *p*-TsOH (0,56 г, 3,24 ммоль), а затем 2-(2-гидроксиэтокси)этанол (1,38 г, 12,97

ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при 20°C в течение 2 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (40 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (30 мл × 2), соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc= 50% до 100% EtOAc, затем до ДХМ:CH₃OH= 95:5 до 90:10), а затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 50: 50), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S, 46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-76**: 140 мг, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1098,5 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,31-5,80 (m, 4H), 5,46-4,74(m, 5H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 18H), 3,4-3,14 (m, 12H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,68-2,39 (m, 5H), 2,28-2,25 (d, 2H), 1,73-1,55 (m, 18H), 1,40-1,14 (m, 8H), 1,03-0,79 (m, 16H), 0,64 (q, *J* = 11,2Гц, 1H).

Стадия 5: Синтез (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (I-67**) и (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона (**I-66**):**

[00525] 140 мг (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S, 46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры повторно очищали с помощью хроматографии

на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:1), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-67**: 25,3 мг, выход 18,1%) и (21E,23E,25E,26E,36R,37S,38R,39R,41S,43S,45S,46S,47R,48R,57R)-47,57-дигидрокси-45-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-46-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-48-метокси-36,37,38,39,49,50-гексаметил-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(49),26(50)-тетраен-51,52,53,54,55-пентон (**I-66**: 34 мг, выход 24,3%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00526] Способ хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|-----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CD-OL002) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 100,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AD CP-HPLC-08 |

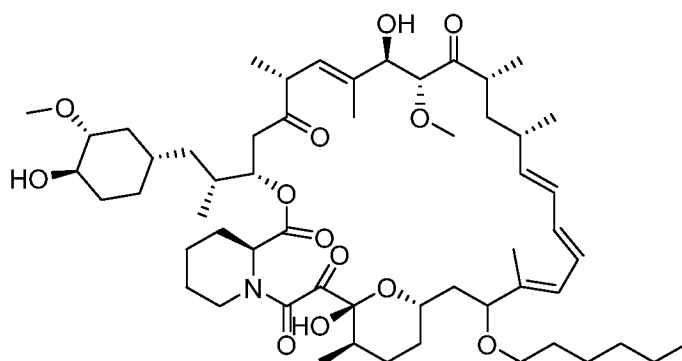
[00527] **I-67**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,49 – 6,19 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,0, 9,8$ Гц, 1H), 5,94 (dd, $J = 24,3, 10,5$ Гц, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,37 – 5,24 (m, 1H), 5,13 (t, $J = 10,8$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,19 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,92 – 3,52 (m, 16H), 3,51 – 3,25 (m, 11H), 3,25 – 2,99 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,6$ Гц, 2H), 2,57 (dd, $J = 16,8, 6,3$ Гц, 1H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 1,95 (ddd, $J = 29,6, 22,0, 10,2$ Гц, 6H), 1,83 – 1,40 (m, 15H), 1,37 – 1,16 (m, 8H), 1,15 – 0,82 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 24,0, 12,0$ Гц, 1H).

[00528] **I-66**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1098,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,45 – 5,92 (m, 4H), 5,52 – 4,75 (m, 5H), 4,31 – 3,92 (m, 3H), 3,88 – 3,54 (m, 16H), 3,51 – 3,13 (m, 13H), 3,07 (s, 2H), 2,87 – 2,42 (m, 4H), 2,38 – 1,55 (m, 12H), 1,51 – 1,29 (m, 15H), 1,13 – 0,72 (m, 18H), 0,69 – 0,58 (m, 1H).

Пример 42: Синтез

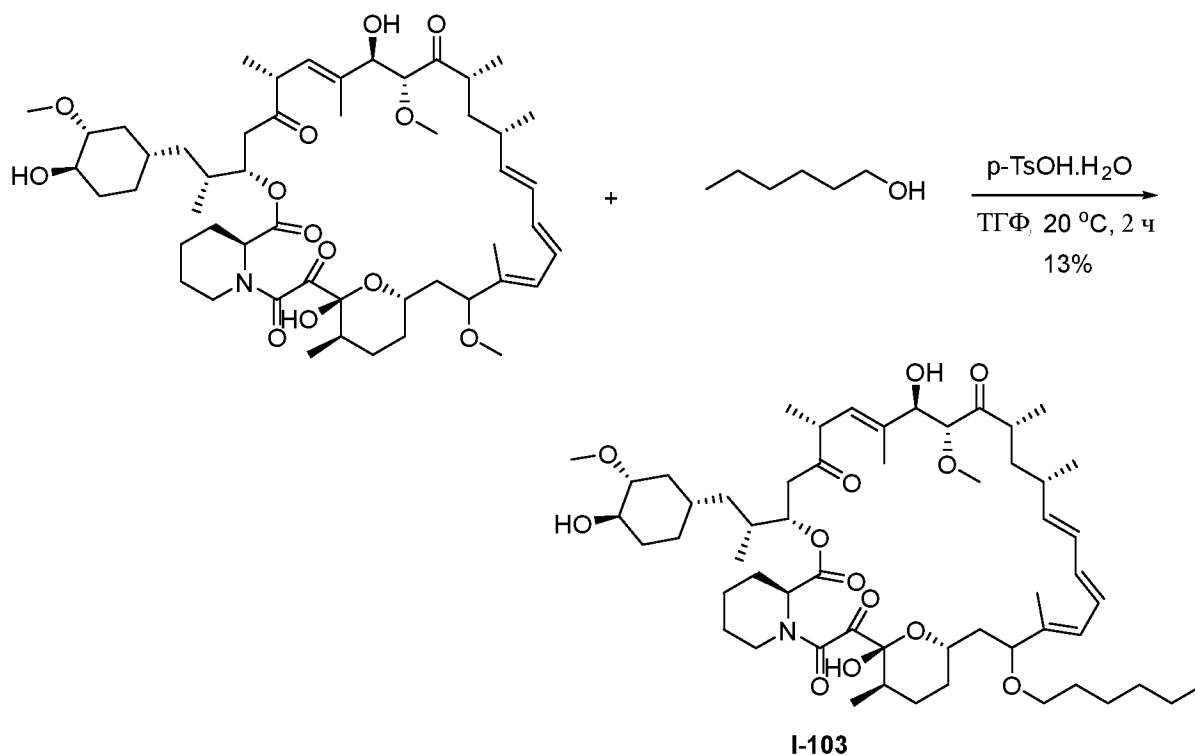
(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-43-гексокси-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-

метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-103):



I-103

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

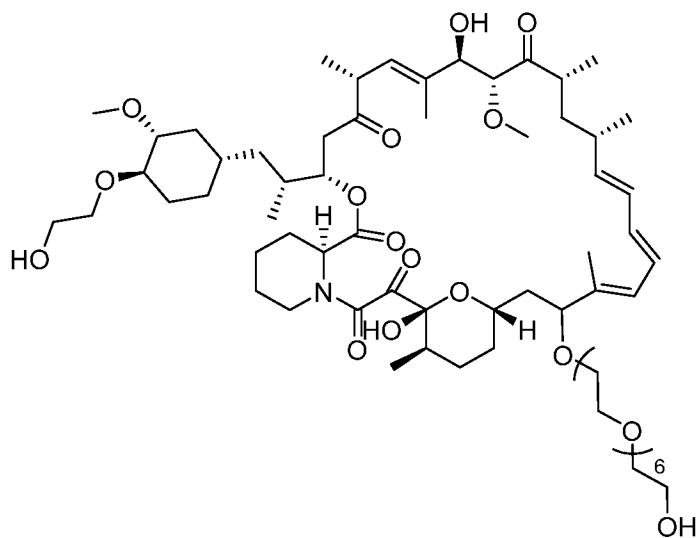
Стадия 1: Синтез

(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-43-гексокси-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-103):

[00529] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) и гексан-1-ола (56 мг, 0,547 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N₂, затем смесь вливали в ледяной водный раствор NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (30 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 78:22), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,55R)-43-гексокси-45,55-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-103**: 72 мг, выход 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1006,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,44 – 5,85 (m, 4H), 5,60 – 5,07 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,29 – 3,98 (m, 2H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,46 – 3,28 (m, 10H), 3,23 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,77 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 32,6 Гц, 2H), 2,17 – 1,90 (m, 4H), 1,66 – 1,44 (m, 22H), 1,35 – 1,21 (m, 11H), 1,17 – 0,84 (m, 22H), 0,72-0,65 (m, 1H).

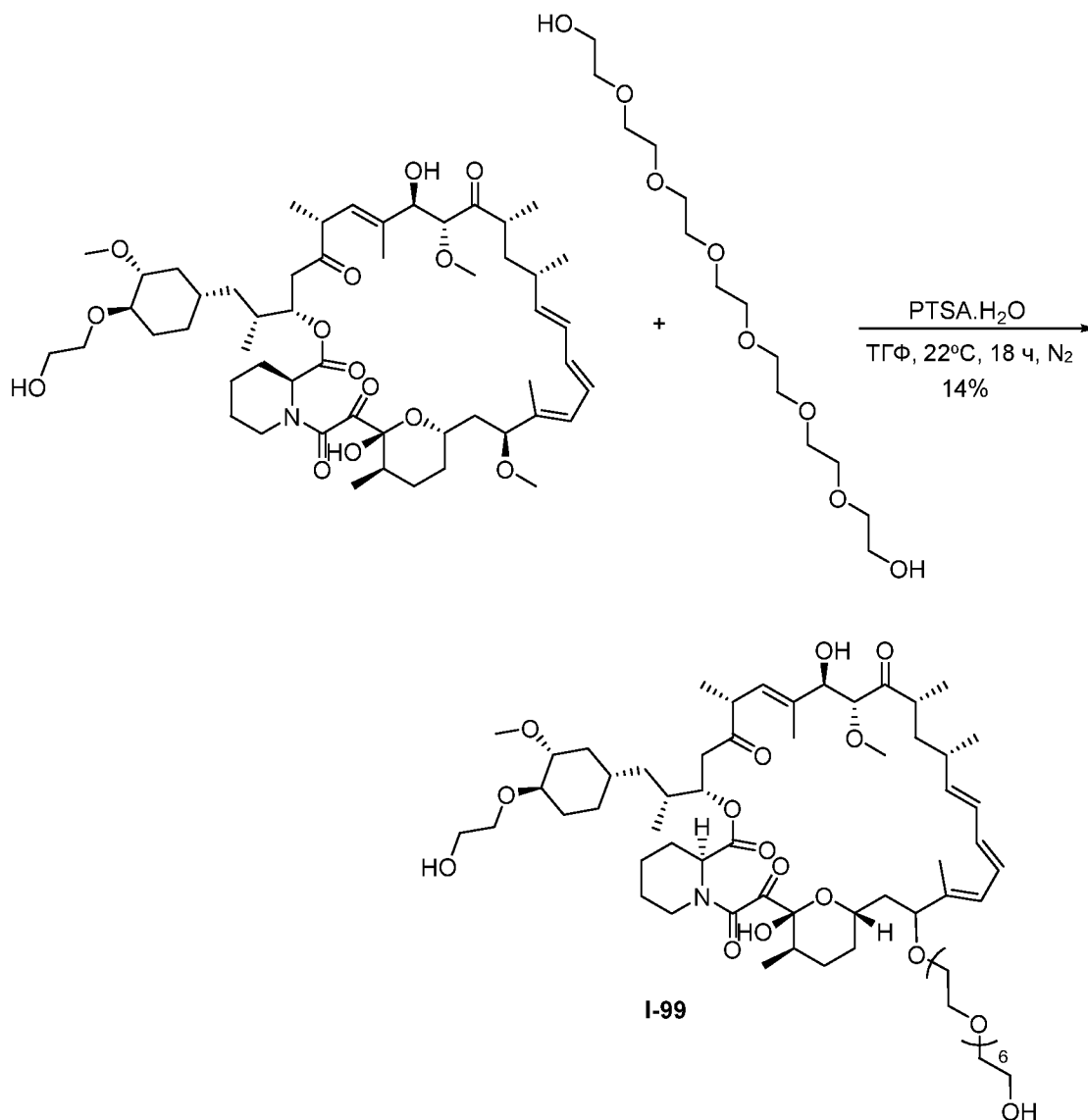
[00530] Пример 43: Синтез

(21E,23E,25E,26E,44R,45S,46R,47R,49S,51S,54S,55R,56R,65R)-55,65-дигидрокси-53-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-54-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-метокси-44,45,46,47,57,58-гексаметил-76,77-диокса-66-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(57),26(58)-тетраен-59,60,61,62,63-пентон (**I-99**):



I-99

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

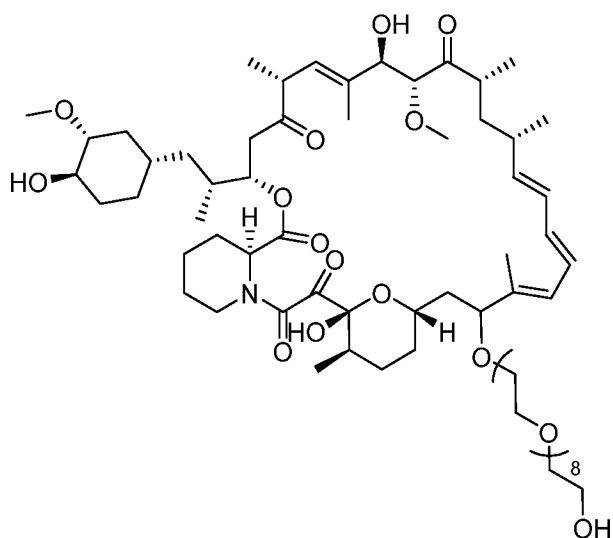
Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,44R,45S,46R,47R,49S,51S,54S,55R,56R,65R)-55,65-дигидрокси-53-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-54-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-метокси-44,45,46,47,57,58-гексаметил-76,77-диокса-66-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(57),26(58)-тетраен-59,60,61,62,63-пентона (I-99):

[00531] К раствору эверолимуса (0,5 г, 0,52 ммоль) и 2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этанола (3,41 г, 10,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,52 г,

2,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 22 °С в течение 18 ч в атмосфере N₂, а затем гасили водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (60 мл× 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 70:30), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,44R,45S,46R,47R,49S,51S,54S,55R,56R,65R)-55,65-дигидрокси-53-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-54-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-56-метокси-44,45,46,47,57,58-гексаметил-76,77-диокса-66-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(57),26(58)-тетраен-59,60,61,62,63-пентон (**I-99**: 93 мг, выход 14%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1274,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,42 – 5,82 (m, 4H), 5,64 – 5,06 (m, 4H), 4,81 (s, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 1H), 3,81 – 3,53 (m, 35H), 3,46 – 3,26 (m, 12H), 3,22 – 3,05 (m, 4H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 2,14 – 1,97 (m, 3H), 1,75 – 1,55 (m, 13H), 1,52 – 1,39 (m, 4H), 1,30 – 1,13 (m, 6H), 1,08 – 0,82 (m, 17H), 0,76 – 0,65 (m, 1H).

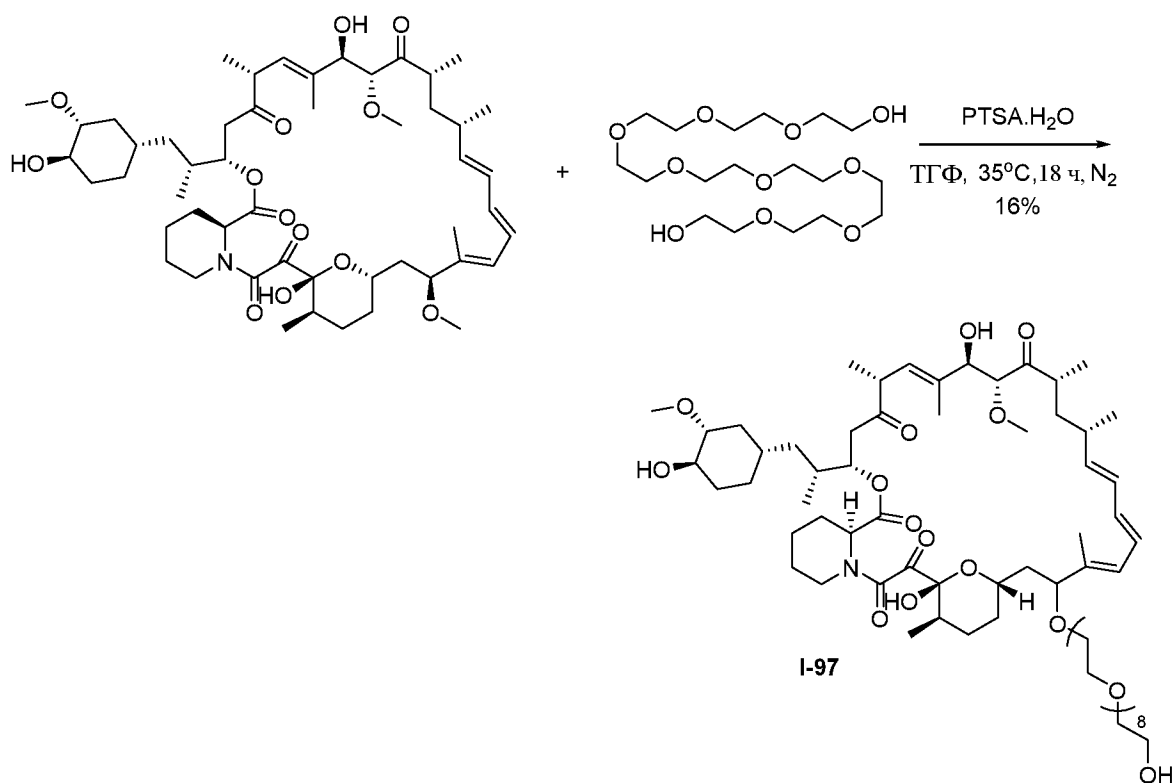
[00532] Пример 44: Синтез

(21E,23E,25E,26E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,56S,57R,58R,67R)-57,67-дигидрокси-55-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58-метокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-78,79-диокса-68-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(59),26(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентона (**I-97**):



I-97

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

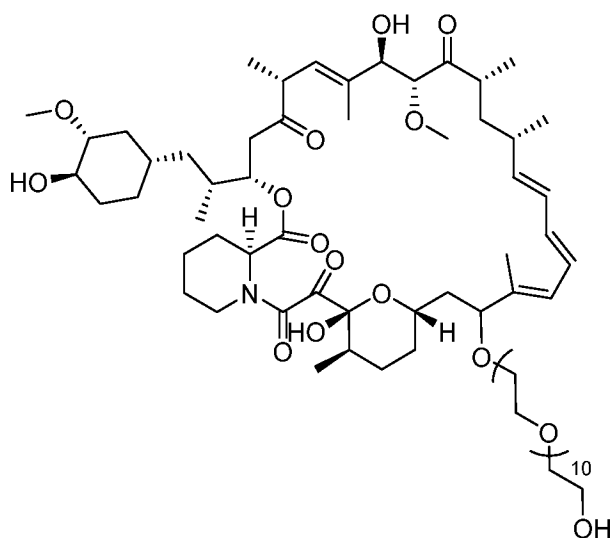
Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,56S,57R,58R,67R)-57,67-дигидрокси-55-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58-метокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-

78,79-диокса-68-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(59),26(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентона (I-97):

[00533] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,47 г, 2,73 ммоль) и нонаэтиленгликоль (2,27 г, 5,47 ммоль) при 10 °С. Реакционную смесь перемешивали при 30°С в течение 18 ч в атмосфере N₂, а затем гасили водным раствором NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (60 мл× 3). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 63:37), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,46R,47S,48R,49R,51S,53S,56S,57R,58R,67R)-57,67-дигидрокси-55-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-56-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-58-метокси-46,47,48,49,59,60-гексаметил-78,79-диокса-68-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(59),26(60)-тетраен-61,62,63,64,65-пентон (**I-97**: 111 мг, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1318,9 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,50 – 5,79 (m, 4H), 5,64 – 5,06 (m, 4H), 4,89 (d, J = 53,5 Гц, 1H), 4,51 – 3,94 (m, 2H), 3,75 – 3,18 (m, 46H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,82 – 2,61 (m, 3H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 2,20 – 1,91 (m, 6H), 1,78 – 1,54 (m, 16H), 1,51 – 1,19 (m, 11H), 1,09 – 0,82 (m, 17H), 0,74 – 0,62 (m, 1H).

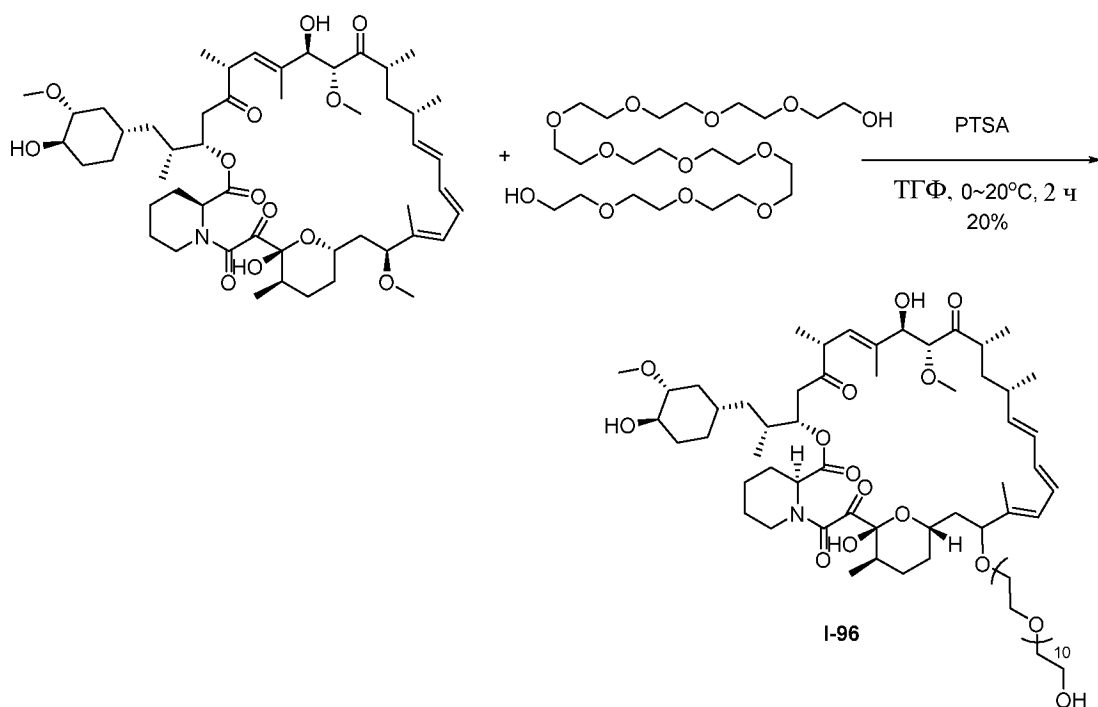
[00534] Пример 45: Синтез

(21E,23E,25E,26E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,60S,61R,62R,71R)-61,71-дигидрокси-59-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]этокс]-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-62-метокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-82,83-диокса-72-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(63),26(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентона (I-96):



I-96

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,60S,61R,62R,71R)-61,71-дигидрокси-59-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-62-метокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-82,83-диокса-72-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(63),26(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентона (I-96):

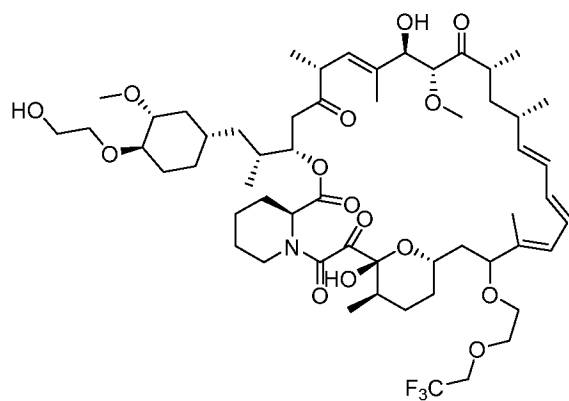
[00535] К раствору рапамицина (0,2 г, 0,22 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,19 г, 1,09 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этанол (1,10 г, 2,19 ммоль) при 0 °С и реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч, затем вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой (40 мл), солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN: H₂O = 51:49), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,50R,51S,52R,53R,55S,57S,60S,61R,62R,71R)-61,71-дигидрокси-59-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]этокси]-60-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-62-метокси-50,51,52,53,63,64-гексаметил-82,83-диокса-72-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(63),26(64)-тетраен-65,66,67,68,69-пентон (**I-96**: 61 мг, выход 20%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1408,0 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6,41 – 5,84 (m, 4H), 5,61 – 5,08 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,32 – 4,05 (m, 1H), 3,89 – 3,46 (m, 44H), 3,46 – 3,16 (m, 12H), 2,98 – 2,50 (m, 7H), 2,32 (s, 2H), 2,15 – 1,89 (m, 4H), 1,82 – 1,68 (m, 8H), 1,56 – 1,16 (m, 14H), 1,12 – 0,82 (m, 18H), 0,74 – 0,56 (m, 1H).

[00536] Пример 46: Синтез

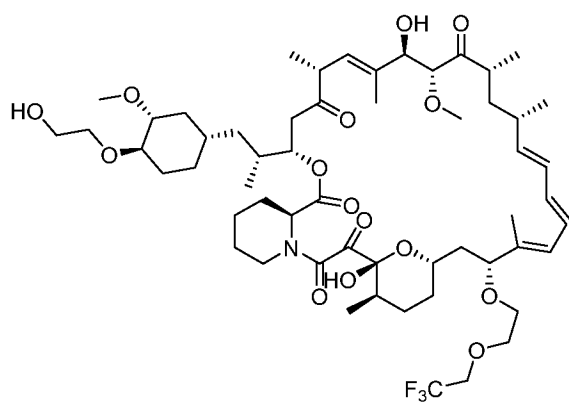
(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I-77**) и

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона и (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43R,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-

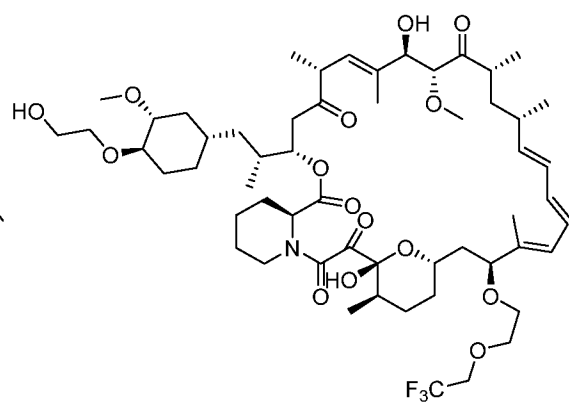
трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-
21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона:



I-77

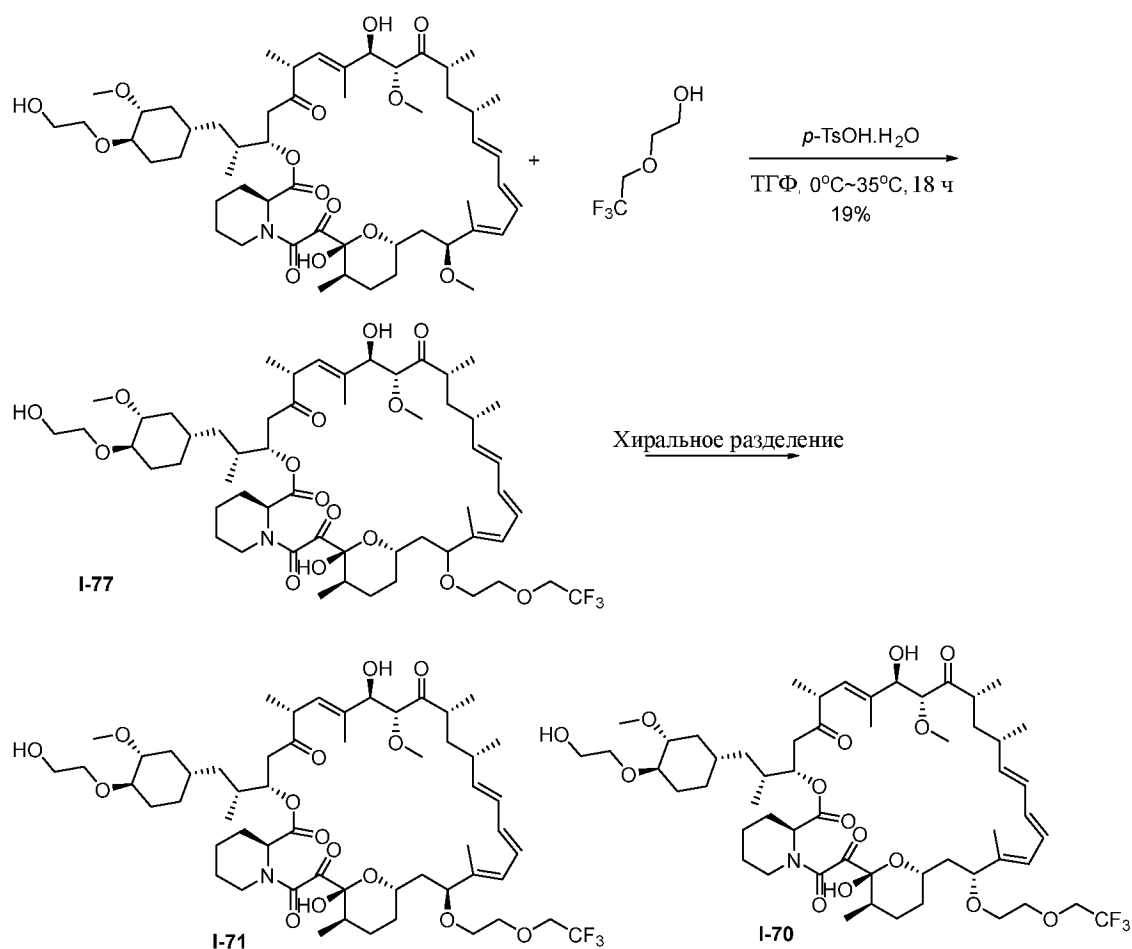


I-70



I-71

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтоксигидрокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтоксигидрокси)-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (I-77):

[00537] Раствор рапамицина (0,3 г, 0,313 ммоль) и 2-(2,2,2-трифторэтоксигидрокси)этанола (0,9 г, 6,26 ммоль) в ТГФ (9 мл) охлаждали до 0°C и добавляли p-TsOH (0,27 г, 1,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 35 °C в течение 5 ч в атмосфере N₂, затем вливали в ледяной NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O = 57:43), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтоксигидрокси)-3-метоксициклогексил]-1-

метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-77**: 0,063 г, выход 19%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1092,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,55 – 5,88 (m, 4H), 5,72 – 5,03 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,63 – 4,34 (m, 1H), 4,32 – 4,09 (m, 1H), 4,00 – 2,81 (m, 21H), 2,77 – 2,43 (m, 3H), 2,41 – 2,17 (m, 2H), 2,18 – 1,93 (m, 3H), 1,93 – 1,54 (m, 18H), 1,54 – 1,14 (m, 10H), 1,13 – 0,79 (m, 16H), 0,78 – 0,63 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I-71**) и

(21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43R,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона (**I-70**):

[00538] 100 мг (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эписмеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,3), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43S,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-71**: 16 мг, выход 16%) и (21E,23E,25E,26E,33R,34S,35R,36R,38S,40S,42S,43R,44R,45R,54R)-44,54-дигидрокси-43-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-45-метокси-33,34,35,36,46,47-гексаметил-42-[2-(2,2,2-трифторэтокси)этокси]-65,66-

диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(46),26(47)-тетраен-48,49,50,51,52-пентон (**I-70**: 8 мг, выход 8%) в виде твердого вещества белого цвета.

[00539] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|----------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 2,5 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 2,0 мг/мл |
| Введение | : | 7 мл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=70/30(об./об.) |
| Скорость потока | : | 40 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

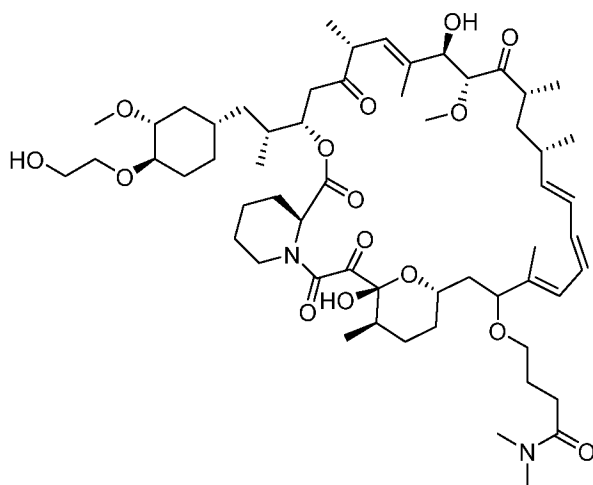
[00540] **I-71**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 – 6,20 (m, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 9,7$ Гц, 1H), 5,93 (dd, $J = 22,9, 10,3$ Гц, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,19 (dd, $J = 13,9, 5,9$ Гц, 1H), 3,95 – 3,63 (m, 10H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 3,52 – 3,25 (m, 11H), 3,24 – 3,01 (m, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,8, 5,8$ Гц, 2H), 2,58 (dd, $J = 16,8, 6,3$ Гц, 1H), 2,31 (t, $J = 23,5$ Гц, 2H), 2,15 – 1,40 (m, 18H), 1,27 (ddd, $J = 32,5, 16,2, 6,3$ Гц, 8H), 1,15 – 0,81 (m, 18H), 0,70 (dt, $J = 17,8, 9,0$ Гц, 1H).

[00541] **I-70**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1092,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,43 – 5,90 (m, 4H), 5,56 – 5,08 (m, 5H), 4,33 – 3,99 (m, 3H), 3,95 – 3,63 (m, 8H), 3,62 – 3,02 (m, 18H), 2,89 – 1,97 (m, 12H), 1,76 (dd, $J = 31,4, 24,8$ Гц, 8H), 1,40 (ddd, $J = 39,2, 29,5, 12,0$ Гц, 9H), 1,14 – 0,79 (m, 18H), 0,76 – 0,61 (m, 1H).

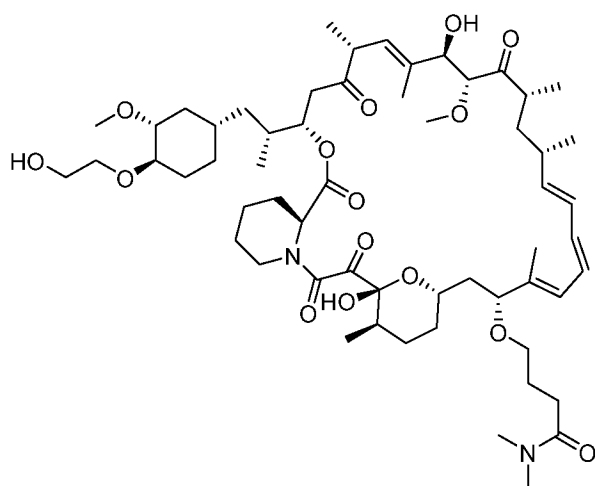
[00542] Пример 47: Синтез 4-

[[**(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)**-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (**I-69**) и 4-[[**(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,57R)**-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (**I-61**) и 4-[[**(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)**-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-

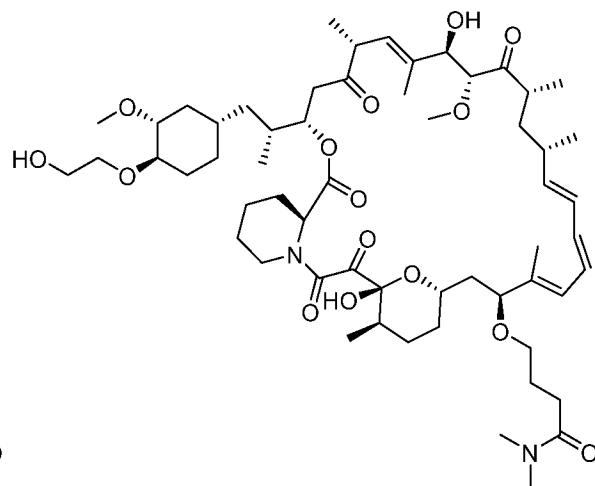
метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (I-62):



I-69

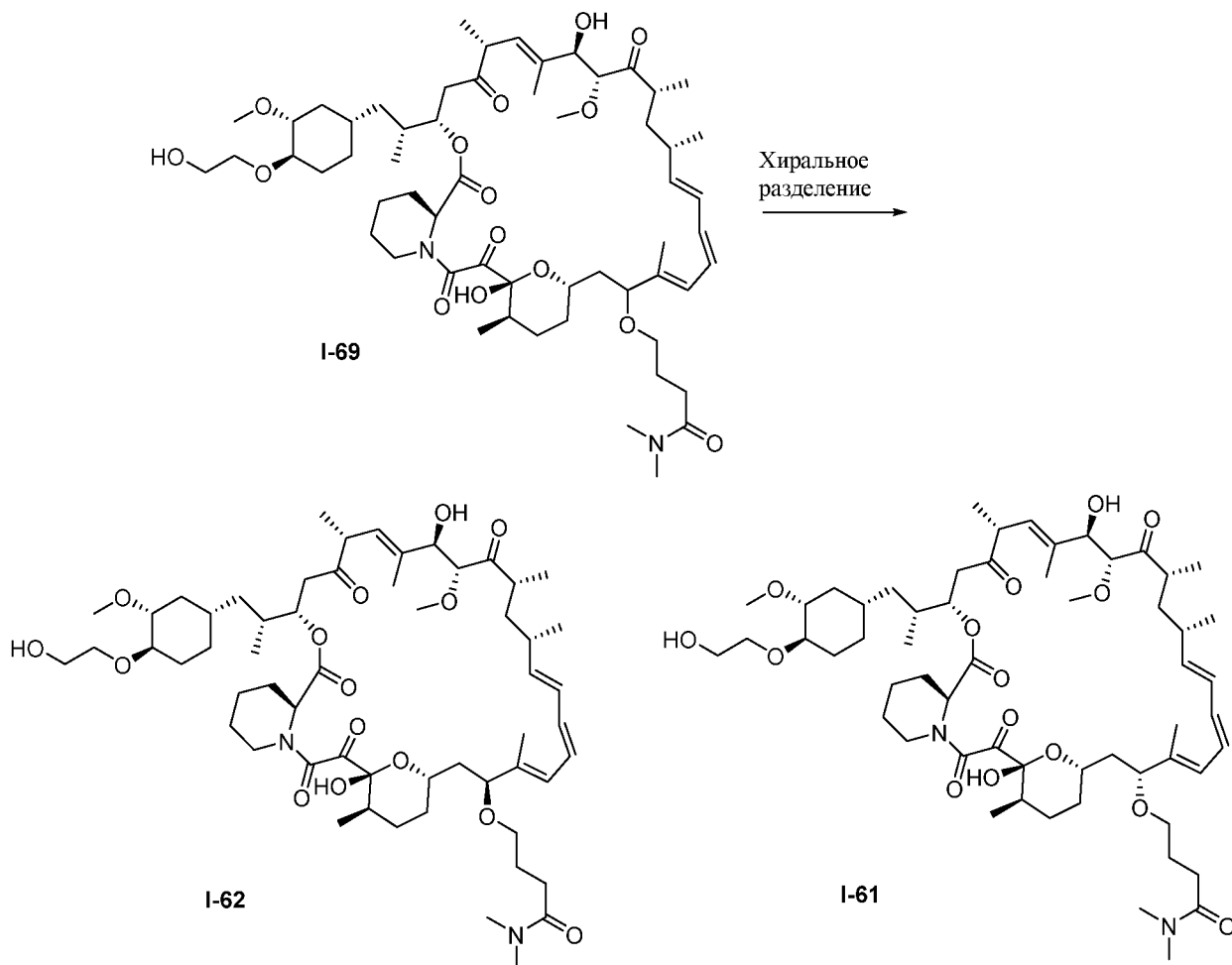
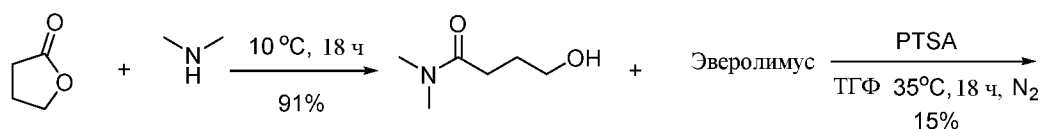


I-61



I-62

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез 4-гидрокси-N,N-диметилбутанамида:

[00543] Смесь тетрагидрофуран-2-она (5 г, 58,1 ммоль) и N-метилметанамина (43,64 г, 290,4 ммоль, 90 мл) перемешивали при 10 °С в течение 18 ч, удаляли растворитель и затем проводили лиофилизацию, в результате чего получали 4-гидрокси-N,N-диметилбутанамид (6,9 г, выход 91%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 132,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,67 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H).

Стадия 2: Синтез 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-

50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (I-69):

[00544] К раствору эверолимуса (0,3 г, 0,313 ммоль) в ТГФ (9 мл) при 0 °С в атмосфере N₂ добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,27 г, 1,57 ммоль) и 4-гидрокси-N,N-диметилбутанамид (0,82 г, 6,26 ммоль). Смесь нагревали до 35 °С и перемешивали в течение 18 ч, затем вливали в ледяной NaHCO₃ и подвергали экстракции с использованием EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O= 55:45), в результате чего получали 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамид (I-69: 0,05 г, выход 15%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, m/z): 1079,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,52 – 5,78 (m, 4H), 5,67 – 5,05 (m, 4H), 4,75 (s, 1H), 4,48 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 3,51 (m, 7H), 3,52 – 3,12 (m, 12H), 3,12 – 2,88 (m, 7H), 2,82 – 2,27 (m, 6H), 2,22 – 1,53 (m, 23H), 1,54 – 1,13 (m, 10H), 1,12 – 0,80 (m, 15H), 0,79 – 0,61 (m, 1H).

Стадия 3: Синтез 4-

[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (I-62) и 4-

[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (I-61):

[00545] 120 мг 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-

диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамид (**I-62**: 34,3 мг, выход 29%) и 4-[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,44R,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамид (**I-61**: 24,2 мг, выход 20%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00546] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|-----------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC |
| Размер колонки | : | 5,0 см I.D. × 25 см L |
| Концентрация раствора | : | 1 мг/мл |
| Введение | : | 5 мл |
| Подвижная фаза | : | EtOH=100% |
| Скорость потока | : | 50 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |

[00547] I-62: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1079,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,30 (tt, $J = 34,4, 17,0$ Гц, 2H), 6,13 (dd, $J = 14,9, 10,0$ Гц, 1H), 5,91 (dd, $J = 28,8, 10,6$ Гц, 1H), 5,51 (dd, $J = 15,0, 8,9$ Гц, 1H), 5,45 – 5,37 (m, 1H), 5,27 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 5,17 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,19 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,82 – 3,64 (m, 5H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,47 – 3,25 (m, 11H), 3,24 – 3,14 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,71 (dd, $J = 16,7, 5,7$ Гц, 2H), 2,55 (dd, $J = 16,8, 6,6$ Гц, 1H), 2,44 – 2,25 (m, 4H), 2,14 – 1,63 (m, 17H), 1,33 (ddd, $J = 40,8, 27,4, 12,3$ Гц, 11H), 1,14 – 0,83 (m, 18H), 0,71 (dd, $J = 23,8, 11,9$ Гц, 1H).

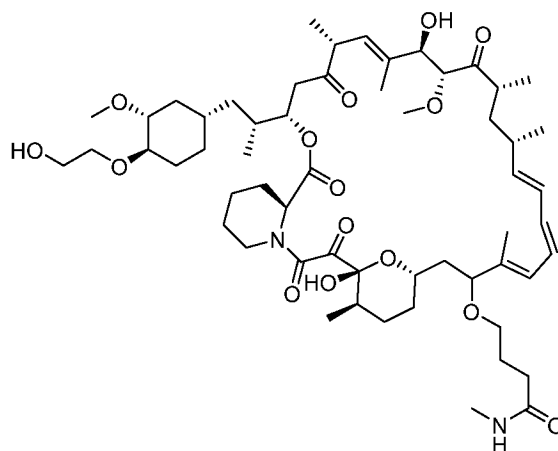
[00548] I-61: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1079,3 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,43 – 5,88 (m, 4H), 5,65 – 5,08 (m, 5H), 4,33 – 4,08 (m, 2H), 3,94 – 3,52 (m, 6H), 3,49 – 3,31 (m, 8H), 3,30 – 3,12 (m, 8H), 3,09 – 2,81 (m, 8H), 2,75 – 2,26 (m, 6H), 2,10 (d, $J = 63,9$ Гц, 3H), 1,88 – 1,65 (m, 14H), 1,35 (dt, $J = 49,7, 11,3$ Гц, 9H), 1,18 – 0,81 (m, 18H), 0,77 – 0,60 (m, 1H).

[00549] Пример 48: Синтез 4-

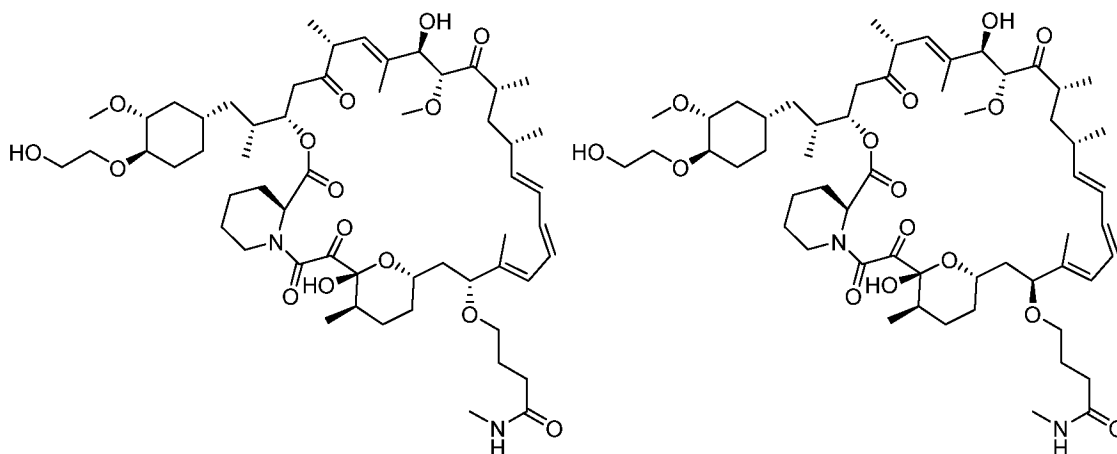
[[[(23E,25E,27E,28E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46R,47R,57R)-46,57-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-35,36,37,38,48,49-гексаметил-50,51,52,53,54-пентаоксо-69,70-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-23,25,27(48),28(49)-тетраен-44-ил]окси]-N,N-диметилбутанамида (I-68) и

4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида (I-59) и 4-

[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида (I-60):

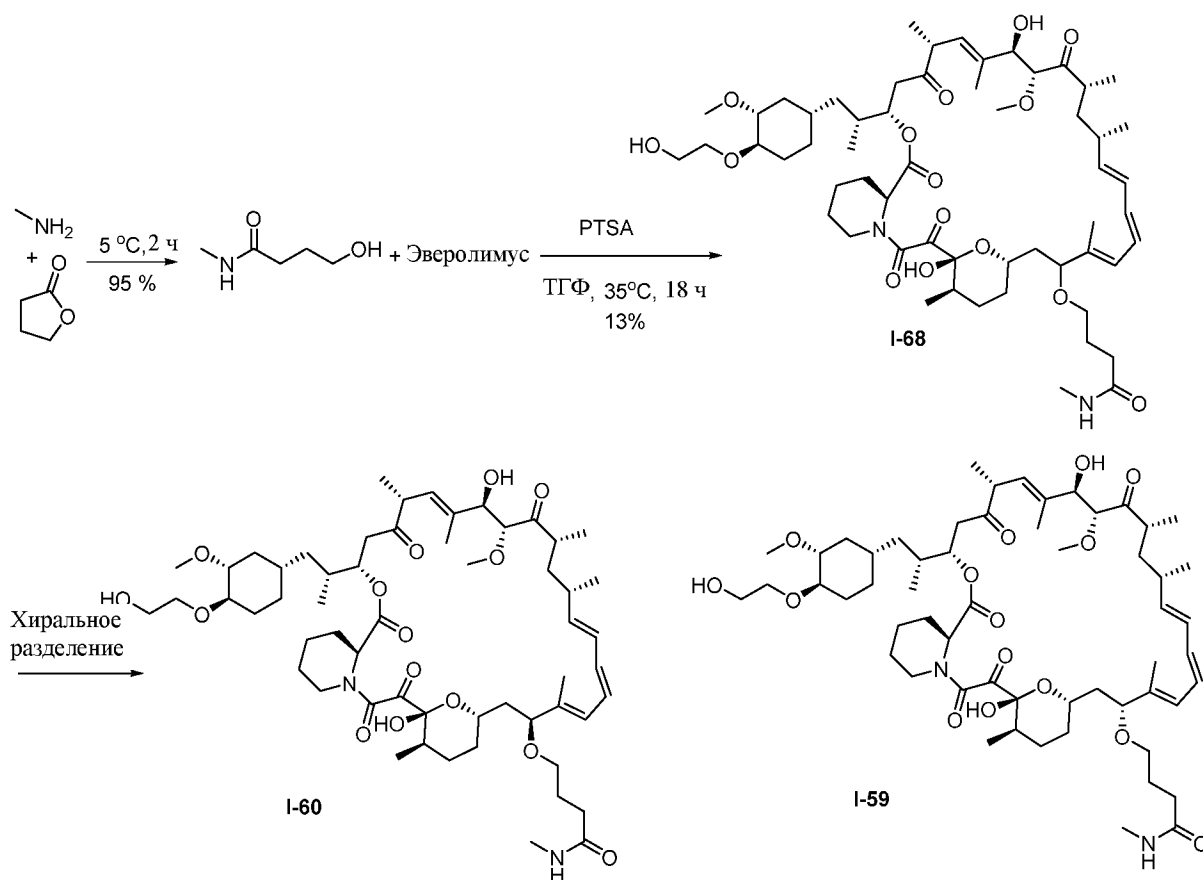


I-68



I-59

I-60

Схема синтеза:**Методики и характеристика:****Стадия 1: Синтез 4-гидрокси-N,N-диметилбутанамида:**

[00550] К раствору метиламина (5,41 г, 174,24 ммоль) в воде (30 мл) по каплям добавляли тетрагидрофуран-2-он (5 г, 58,08 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 5°C в течение 2 ч, затем концентрировали и лиофилизировали, в результате чего получали 4-гидрокси-N-метилбутанамид (6,5 г, выход 95,5%) в виде густой жидкости. ИЭР-МС (E^+ , m/z): 118,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,02 (s, 1H), 3,69 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,81 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,36 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,88 (dt, $J = 12,2, 6,1$ Гц, 2H).

Стадия 2: Синтез 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида (I-68):

[00551] Раствор эверолимуса (1 г, 1,04 ммоль) и 4-гидрокси-N-метилбутанамида (2,45 г, 20,87 ммоль) в ТГФ (30 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере N₂ и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,9 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 35 °С и перемешивали в течение 18 ч, затем вливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (150 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (100 мл× 3). Объединенные органические слои промывали водой (80 мл), соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, 80 г, CH₃CN:H₂O = 37:33), в результате чего получали 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамид (**I-68**: 0,14 г, выход 13%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1065,3 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,50 – 5,85 (m, 4H), 5,78 – 4,96 (m, 5H), 4,78 (s, 1H), 4,33 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,64 (m, 5H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 2,90 (m, 13H), 2,90 – 2,48 (m, 6H), 2,41 – 1,94 (m, 7H), 1,93 – 1,54 (m, 18H), 1,53 – 1,11 (m, 10H), 1,11 – 0,80 (m, 16H), 0,78 – 0,54 (m, 1H).

Стадия 3: Синтез 4-

[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида (I-60**) и 4-**

[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида (I-59**):**

[00552] 130мг 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамида очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные

эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0,8), в результате чего получали 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамид (**I-60**: 25 мг, выход 19%) и 4-[[[(22E,24E,26E,27E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,56R)-45,56-дигидрокси-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-49,50,51,52,53-пентаоксо-68,69-диокса-58-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(47),27(48)-тетраен-43-ил]окси]-N-метилбутанамид (**I-59**: 36 мг, выход 27%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00553] Способ хирального анализа:

| | | |
|------------------------|---|------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC-3(IC30CE-NJ008) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. ×25 см L |
| Введение | : | 50,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH=50/50(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ: | | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-06 |

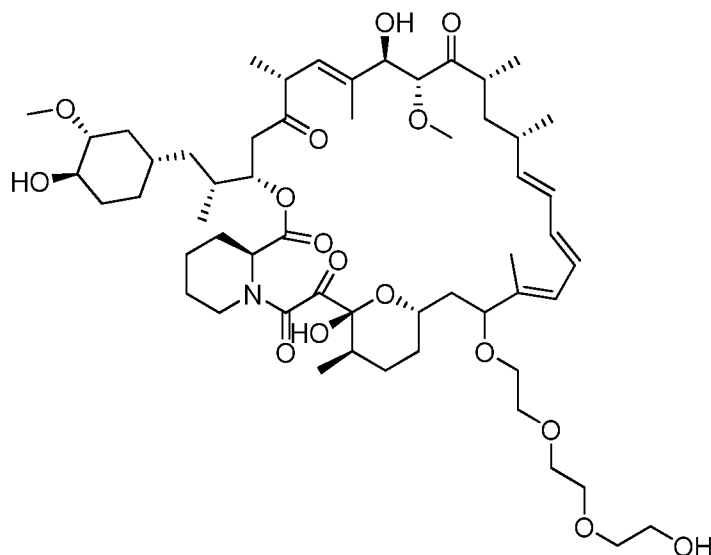
[00554] **I-60**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1065,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,32 (ddd, $J = 31,4, 14,8, 10,2$ Гц, 2H), 6,13 (dd, $J = 15,1, 9,9$ Гц, 1H), 6,00 – 5,85 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,51 (dd, $J = 14,9, 9,0$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 5,27 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,13 (dt, $J = 48,5, 24,3$ Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,92 – 3,63 (m, 6H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,46 – 3,25 (m, 10H), 3,22 – 3,00 (m, 3H), 2,79 (dd, $J = 4,8, 2,2$ Гц, 3H), 2,72 (dd, $J = 16,9, 5,5$ Гц, 2H), 2,55 (dd, $J = 16,8, 6,5$ Гц, 1H), 2,38 – 2,14 (m, 4H), 2,12 – 1,91 (m, 4H), 1,89 – 1,62 (m, 15H), 1,52 – 1,11 (m, 13H), 1,10 – 1,01 (m, 6H), 1,00 – 0,81 (m, 9H), 0,71 (dd, $J = 23,6, 12,1$ Гц, 1H).

[00555] **I-59**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1065,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,37 – 5,81 (m, 4H), 5,66 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 5,60 – 4,89 (m, 4H), 4,16 (ddd, $J = 31,9, 15,6, 5,8$ Гц, 2H), 3,93 – 3,42 (m, 8H), 3,38 – 2,95 (m, 12H), 2,89 – 2,39 (m, 7H), 2,37 – 1,89 (m, 9H), 1,83 – 1,60 (m, 13H), 1,45 – 1,05 (m, 11H), 1,03 – 0,73 (m, 18H), 0,62 (dd, $J = 23,9, 12,1$ Гц, 1H).

[00556] Пример 49: Синтез

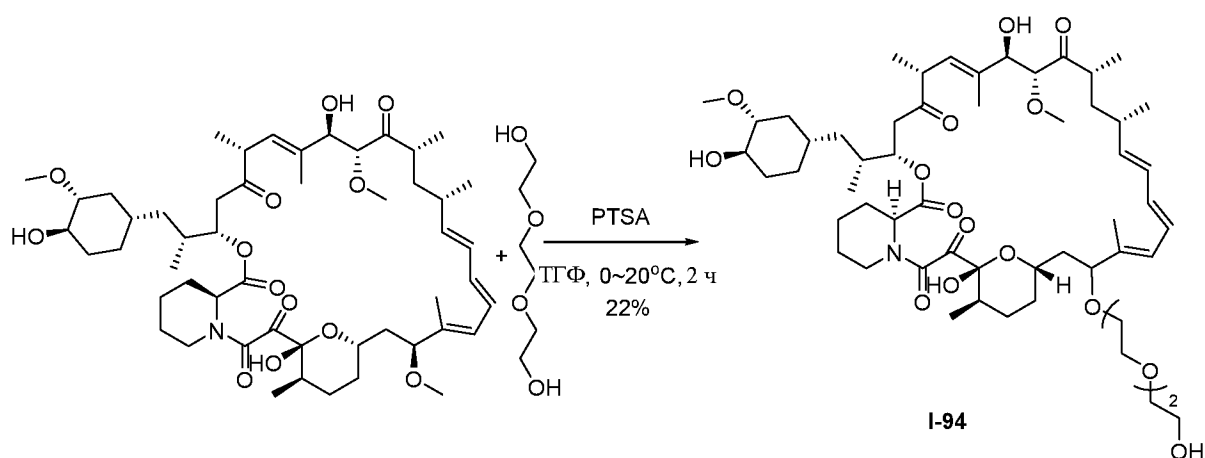
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-

[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-94):



I-94

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

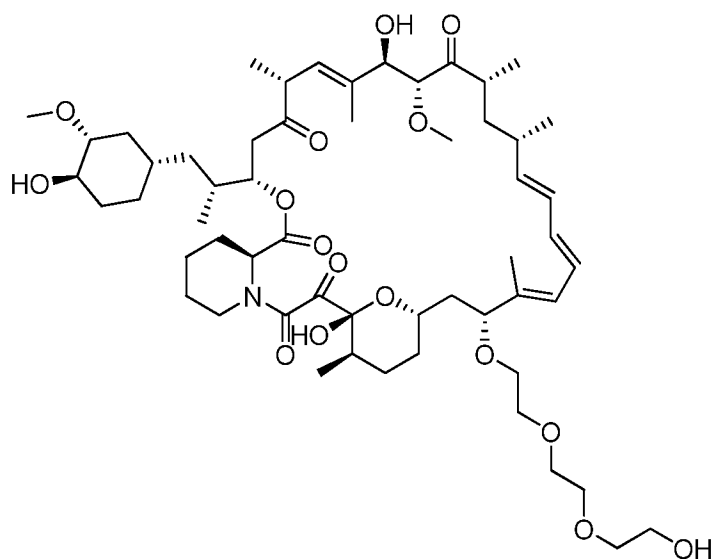
Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-94):

[00557] К раствору рапамицина (0,5 г, 0,547 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 20 °С в атмосфере N₂ медленно добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,52 г, 2,73 ммоль) и 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанол (1,72 г, 11,49 ммоль, 3 мл).

Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, затем вливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (80 мл) и подвергали экстракции с использованием EtOAc (60 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой (60 мл), солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C-18, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 75:25$), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-94**: 125 мг, выход 22%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,44 – 5,87 (m, 4H), 5,52 – 5,12 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,34 – 4,11 (m, 1H), 4,05 – 3,83 (m, 1H), 3,80 – 3,53 (m, 13H), 3,50 – 3,22 (m, 12H), 3,01 – 2,49 (m, 6H), 2,39 – 1,87 (m, 6H), 1,82 – 1,68 (m, 8H), 1,44 – 1,15 (m, 13H), 1,11 – 0,85 (m, 18H), 0,71 – 0,57 (m, 1H).

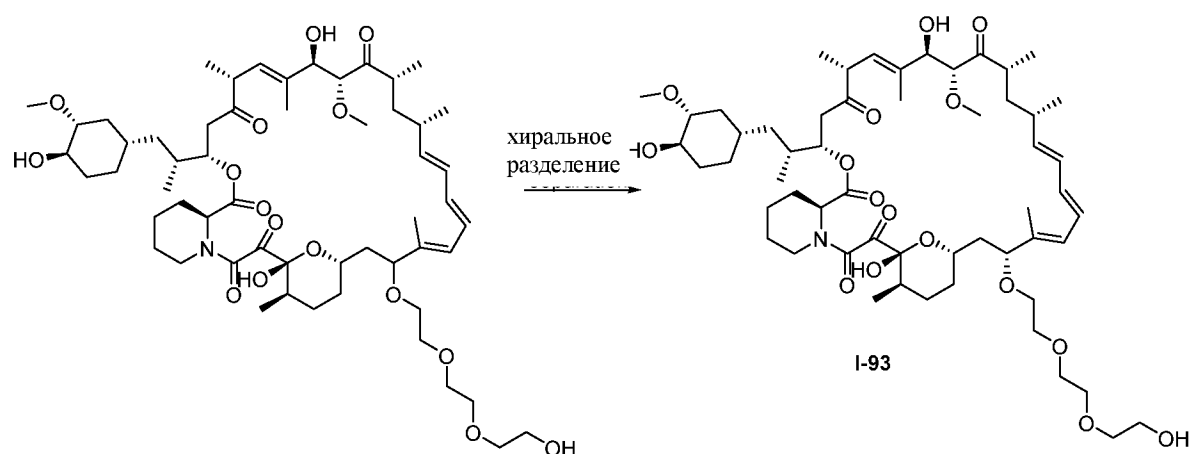
[00558] Пример 50: Синтез

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (**I-93**):



I-93

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез

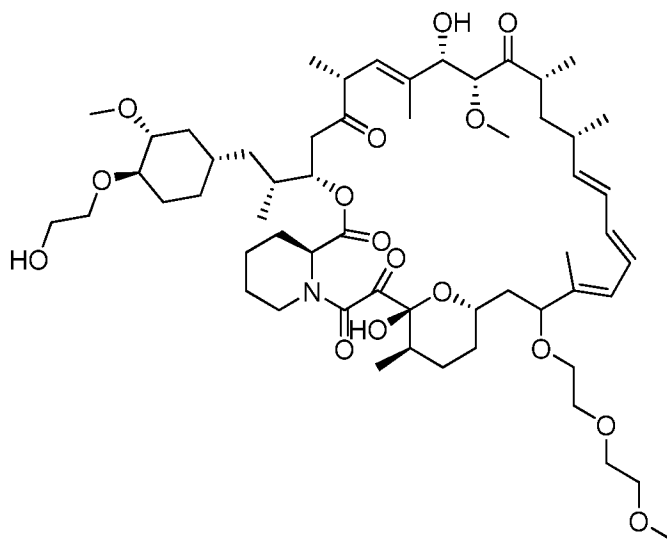
(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-93):

[00559] 7,0 г эпитмерной смеси (пример 49; **I-94**) очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ, в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45R,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этокс]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-93**: 1,113 г, выход 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,4 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,41 – 5,92 (m, 4H), 5,63 (ddd, $J = 23,1, 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 5,47 (dd, $J = 29,9, 10,3$ Гц, 1H), 5,30 – 5,00 (m, 2H), 4,33 – 4,12 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 18,9, 6,6$ Гц, 1H), 3,86 – 3,48 (m, 14H), 3,44 – 3,22 (m, 10H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,74 – 2,46 (m, 3H), 2,30 (d, $J = 14,3$ Гц, 2H), 2,21 – 1,91 (m, 5H), 1,86 – 1,57 (m, 11H), 1,50 – 1,22 (m, 12H), 1,16 – 0,81 (m, 18H), 0,66 (dt, $J = 23,8, 11,7$ Гц, 1H).

[00560] Пример 51: Синтез

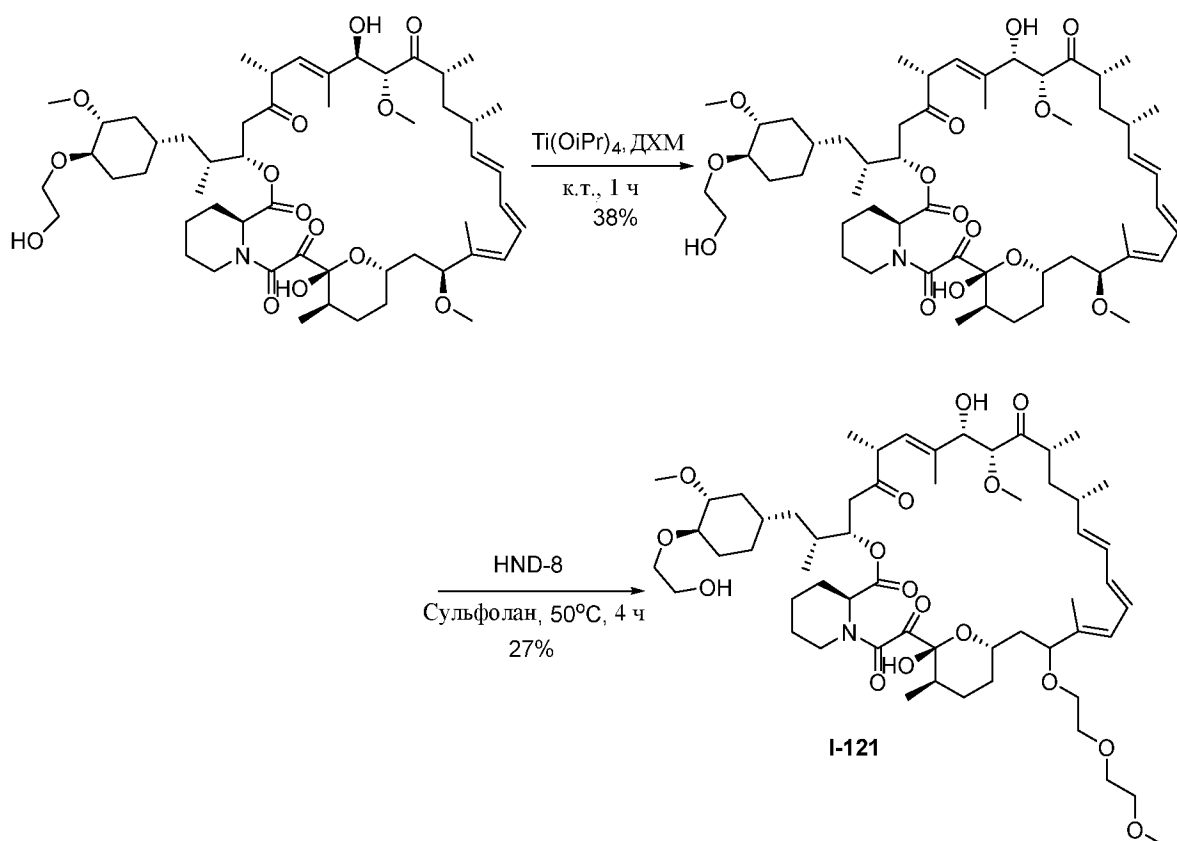
(22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,46S,47R,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокс)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокс)этокс]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-

57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-121):



I-121

Схема синтеза:



Методики и характеристика:

Стадия 1: Синтез (22*E*,24*E*,26*E*,27*E*,31*R*,32*S*,33*R*,34*R*,36*S*,38*S*,40*S*,41*S*,42*S*,43*R*,52*R*₂ ч 42,52-дигидрокси-41-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,43-диметокси-31,32,33,34,44,45-

гексаметил-62,63-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(44),27(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентона:

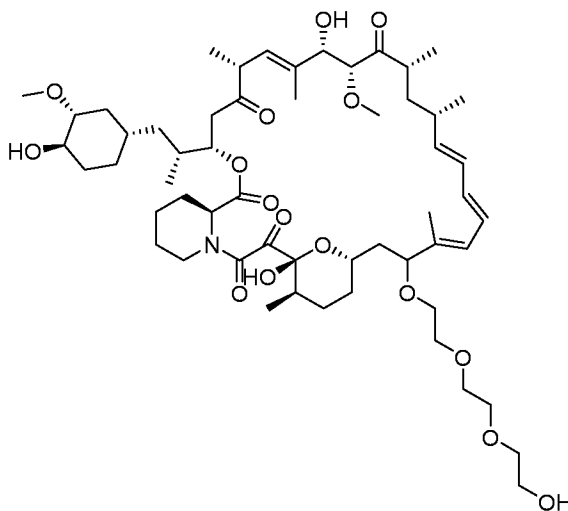
[00561] К раствору эверолимуса (1 г, 1,04 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (0,89 г, 3,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь становилась бледно-желтого цвета. Спустя 30 мин раствор вливали в делительную воронку, содержащую гетероненную смесь 1 н. HCl (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл), H_2O (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан: ацетон= 2:1), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,31R,32S,33R,34R,36S,38S,40S,41S,42S,43R,52R)-42,52-дигидрокси-41-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-40,43-диметокси-31,32,33,34,44,45-гексаметил-62,63-диокса-53-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(44),27(45)-тетраен-46,47,48,49,50-пентон (380 мг, выход 38%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,44 (dt, $J = 13,9, 10,3$ Гц, 2H), 6,33 – 6,06 (m, 3H), 5,54 – 4,85 (m, 5H), 4,48 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,10 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,79 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 5H), 3,38 – 3,28 (m, 8H), 3,19 (dt, $J = 11,9, 7,6$ Гц, 4H), 3,10 – 2,92 (m, 6H), 2,71 (t, $J = 14,8$ Гц, 1H), 2,43 – 1,78 (m, 6H), 1,75 – 1,44 (m, 10H), 1,38 – 0,90 (m, 14H), 0,89 – 0,67 (m, 13H), 0,66 – 0,56 (m, 1H).

Стадия 2: Синтез (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентона (I-121):

[00562] К раствору 28-эпи-эверолимуса (0,2 г, 0,208 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси)этанола (0,99 мл, 8,35 ммоль) в сульфолане (5 мл) добавляли HND-8 (35 мг) при 50 °C в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали при 50 °C в течение 4 ч, фильтровали и разбавляли водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл $\times$ 3), соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C_{18} , CH_3CN : H_2O = 6,5: 3,5), в результате чего получали (22E,24E,26E,27E,35R,36S,37R,38R,40S,42S,45S,56R)-46,56-дигидрокси-45-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-(2-гидроксиэтокси)-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-47-метокси-44-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]-35,36,37,38,48,49-гексаметил-66,67-диокса-57-азатрициклогексатриаконта-22,24,26(48),27(49)-тетраен-50,51,52,53,54-пентон (I-121: 60 мг, выход 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1068,1 $[M+Na]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,57 – 6,35 (m, 2H), 6,31 – 5,88 (m, 3H), 5,61 – 5,38 (m, 1H), 5,28 – 4,82 (m, 4H), 4,47 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J = 40,4, 6,9$ Гц, 2H), 3,88 – 3,73 (m, 2H), 3,59 – 3,40 (m, 12H), 3,30 (dd, $J = 12,1, 8,2$ Гц, 4H), 3,26 – 3,14 (m, 8H), 3,08 – 2,92 (m, 3H), 2,85 – 2,62 (m, 2H), 2,43 – 2,22 (m, 2H), 2,19 – 1,82 (m, 6H), 1,79 – 1,45 (m, 9H), 1,32 (dd, $J = 58,1, 21,2$ Гц, 5H), 1,19 – 0,92 (m, 10H), 0,90 – 0,57 (m, 15H).

Пример 52: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (I-127) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-128) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-129):

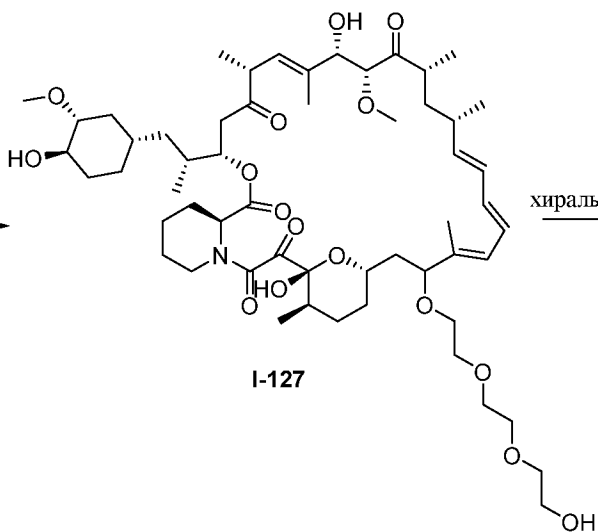


[illegible]

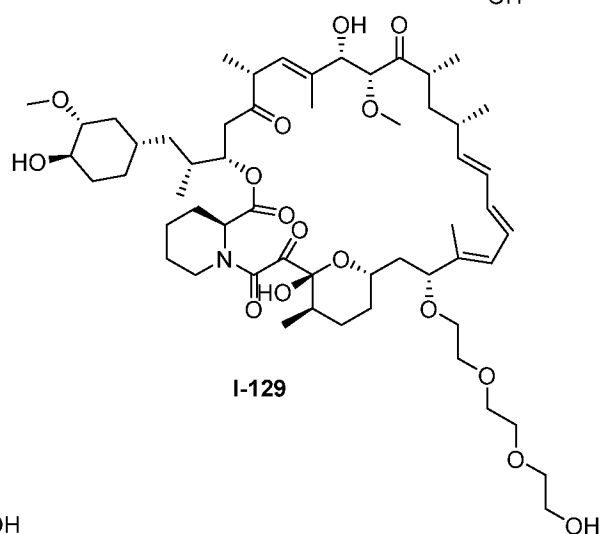
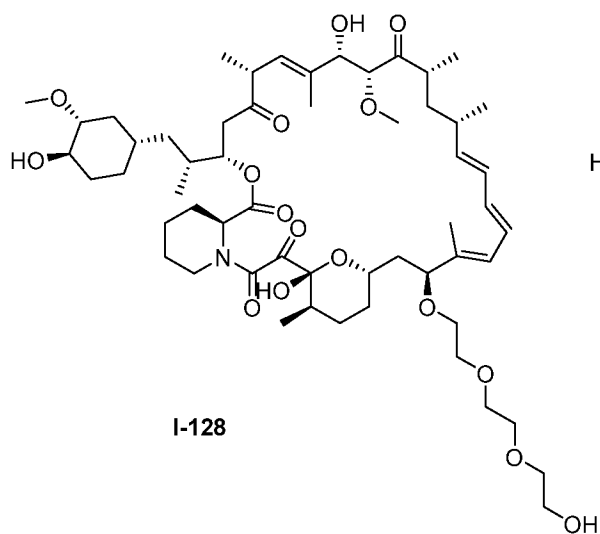
The chemical structure depicts a large macrocyclic molecule. The main ring is a 24-membered lactone, with the carbonyl group at the top. Substituents on the ring include a 4-methoxyphenyl group (top left), a 4-hydroxyphenyl group (left), a 4-methoxyphenyl group (top right), a 4-methoxyphenyl group (right), a 4-methoxyphenyl group (bottom right), a 4-methoxyphenyl group (bottom), a 4-methoxyphenyl group (bottom left), and a 4-methoxyphenyl group (left). A long aliphatic chain (bottom right) is attached to the ring via an ether linkage, ending in a terminal hydroxyl group. The chain contains several ether linkages and a terminal hydroxyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at various positions.

OCCOCCOCCOCCO

HND-8
50°C, 5 ч
26%



хиральное разделение



313

Стадия 1: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-127):

[00563] К раствору 28-эпи-рапамицина (0,2 г, 0,22 ммоль; см. пример 52) и 2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола (0,436 мл, 3,28 ммоль) в сульфолане (5 мл) добавляли HND-8 (30 мг) и смесь перемешивали при 50 °С в течение 5 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли посредством EtOAc (50 мл), фильтровали, промывали водой (50 мл × 3) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, CH₃CN:H₂O, выход от 0 до 70%), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-127**: 60 мг, выход 26%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ИЭР-МС (EI⁺, *m/z*): 1054,4 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,61 – 6,32 (m, 2H), 6,30 – 5,98 (m, 3H), 5,65-5,38 (m, 1H), 5,28-4,89 (m, 4H), 4,68 – 4,53 (m, 2H), 4,11-3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 9H), 3,44 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 6H), 2,86 – 2,66 (m, 3H), 2,20 – 1,82 (m, 7H), 1,80 – 1,58 (m, 13H), 1,42 – 1,06 (m, 9H), 1,05 – 0,68 (m, 18H), 0,56 (dd, *J* = 23,8, 12,0 Гц, 1H).

Стадия 2: Синтез (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-128) и

(21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона (I-129):

[00564] 130 мг (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,44S,45S,46R,55R)-45,55-

дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентона очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ и полученные эпимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексан:ДХМ:EtOAc:MeOH = 3:3:1:0 до 3:3:1:0,8), в результате чего получали (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43S,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-128**: 28 мг, выход 21,5%) и (21E,23E,25E,26E,34R,35S,36R,37R,39S,41S,43R,44S,45S,46R,55R)-45,55-дигидрокси-43-[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этокси]-44-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метилэтил]-46-метокси-34,35,36,37,47,48-гексаметил-66,67-диокса-56-азатрициклогексатриаконта-21,23,25(47),26(48)-тетраен-49,50,51,52,53-пентон (**I-129**: 22 мг, выход 16,9%), оба в виде твердого вещества белого цвета.

[00565] Способ хирального разделения:

| | | |
|-----------------------|---|------------------------------|
| Колонка | : | CHIRALPAK IC(IC00CE-WF029) |
| Размер колонки | : | 0,46 см I.D. × 25 см L |
| Введение | : | 10,0 мкл |
| Подвижная фаза | : | Гексан/EtOH = 60/40(об./об.) |
| Скорость потока | : | 1,0 мл/мин |
| Длина волны | : | УФ 254 нм |
| Температура | : | 35 °C |
| Оборудование для ВЭЖХ | : | Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-09 |

[00566] **I-128**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,56 – 6,22 (m, 2H), 6,14 (dd, $J = 15,0, 10,3$ Гц, 1H), 6,00 (dd, $J = 17,9, 11,0$ Гц, 1H), 5,61 – 5,46 (m, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 1H), 5,29 – 5,12 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,52 (m, 13H), 3,51 – 3,25 (m, 11H), 3,01 – 2,60 (m, 5H), 2,52 (dd, $J = 16,7, 7,1$ Гц, 2H), 2,39-1,87 (m, 7H), 1,74 (dt, $J = 13,3, 8,7$ Гц, 8H), 1,63 – 1,16 (m, 13H), 1,14 – 0,78 (m, 18H), 0,67 (dd, $J = 23,8, 12,0$ Гц, 1H).

[00567] **I-129**: ИЭР-МС (EI^+ , m/z): 1054,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,46 – 5,89 (m, 4H), 5,60 – 4,93 (m, 5H), 4,15 (dd, $J = 50,5, 20,8$ Гц, 2H), 3,97 – 3,15 (m, 25H), 3,06 – 2,43 (m, 8H), 2,39 – 1,69 (m, 16H), 1,54 – 1,19 (m, 10H), 1,13 – 0,79 (m, 18H), 0,66 (dd, $J = 23,6, 11,7$ Гц, 1H).

Пример 53: Исследование AlphaLISA Ultra pS6K1

[00568] *Протокол исследования*

1. Клетки MCF-7 высевают в планшет Corning 3701 и инкубируют в течение 20~24 часов. Высевают 12000~16000 клеток в 36 мкл среды на одну лунку.
2. Среду для культивирования заменяют свежей средой и инкубируют еще 2 часа.
3. В планшет с клетками вносят 12 мкл (4X) с помощью системы HAMILTON. Конечная концентрация ДМСО составляет 0,5%. Инкубируют в течение 90 минут.
4. Отбирают 38 мкл с помощью системы HAMILTON, в каждой лунке оставляют по 10 мкл.
5. Добавляют по 10 мкл 2X лизирующего буфера с помощью системы HAMILTON; общий объем в лунках составляет 20 мкл. Клетки оставляют перемешиваться в течение 30 мин. Планшет закрывают полимерной пленкой и выдерживают планшет при -80 °C для анализа.
6. Лизат клеток размораживают при комнатной температуре и 10 мкл лизата переносят в планшет для анализа (Optiplate-384).
7. В планшет для анализа добавляют 5 мкл акцепторных гранул и инкубируют в течение 2 часов.
8. Добавляют 5 мкл донорных гранул и инкубируют в течение 2 часов.
9. Проводят подсчет с помощью ридера EnSpire Multimode Plate Reader.

Таблица 2: Ключевые реагенты/поставщики

| Реагенты/материалы | Поставщик | № по каталогу | № партии |
|--|------------|---------------|----------|
| MCF-7 | ATCC | HTB-22 | 5105360 |
| DMEM | Invitrogen | 12430-054 | 1677193 |
| ФБС | Invitrogen | 10099-141 | 1660516 |
| 0,25% трипсин-ЭДТА | Invitrogen | 25200-072 | 1638603 |
| Обработанный 384-луночный для культур тканей | Corning | CLS3701 | 29214010 |
| 384-луночные планшеты Corning для хранения | Corning | CLS3656 | 29514036 |

| Реагенты/материалы | Поставщик | № по каталогу | № партии |
|--|-------------|----------------|------------|
| Торин 1 | Selleck | S2827 | 01 |
| Рапамицин | SELLECK | S1039 | 08 |
| 384-луночный микропланшет с белыми непрозрачными лунками OptiPlate-384 | PerkinElmer | 6007299 | 8210-14501 |
| Набор для исследования AlphaLISA SureFire Ultra p-p70 S6 Kinase (Thr389) Assay Kit | PerkinElmer | ALSU-PP70-A10K | U0381 |

Пример 54: Исследование AlphaLISA Ultra pAKT

[00569] Протокол исследования:

1. Клетки MCF-7 высевают в планшет Corning 3701 и инкубируют в течение 20~24 часов. Высевают 16000~20000 клеток в 36 мкл среды на одну лунку.
2. Среду для культивирования заменяют свежей средой и инкубируют еще 90 минут.
3. В планшет с клетками вносят 12 мкл (4X) соединения с помощью системы HAMILTON. Конечная концентрация ДМСО составляет 0,5%. Инкубируют в течение 2 часов.
4. Отбирают 38 мкл с помощью системы HAMILTON, в каждой лунке оставляют по 10 мкл.
5. Добавляют по 10 мкл 2X лизирующего буфера с помощью системы HAMILTON; общий объем в лунках составляет 20 мкл. Клетки оставляют перемешиваться в течение 30 мин. Планшет закрывают полимерной пленкой и выдерживают планшет при -80 °C для анализа.
6. Лизат клеток размораживают при комнатной температуре и 10 мкл лизата переносят в планшет для анализа (Optiplate-384).
7. В планшет для анализа добавляют 5 мкл акцепторных гранул и инкубируют в течение 2 часов.
8. Добавляют 5 мкл донорных гранул и инкубируют в течение 2 часов.
9. Проводят подсчет с помощью ридера EnSpire Multimode Plate Reader.

Таблица 3: Ключевые реагенты/поставщики

| Реагенты/материалы | Поставщик | № по каталогу | № партии |
|--------------------|-----------|---------------|----------|
| MCF-7 | ATCC | HTB-22 | 5105360 |

| Реагенты/материалы | Поставщик | № по каталогу | № партии |
|--|------------------|----------------------|-----------------|
| DMEM | Invitrogen | 12430-054 | 1677193 |
| ФБС | Invitrogen | 10099-141 | 1660516 |
| 0,25% трипсин-ЭДТА | Invitrogen | 25200-072 | 1638603 |
| Обработанный 384-луночный планшет для культур тканей | Corning | CLS3701 | 29214010 |
| 384-луночные планшеты Corning для хранения | Corning | CLS3656 | 29514036 |
| Торин 1 | Selleck | S2827 | 01 |
| Рапамицин | SELLECK | S1039 | 08 |
| 384-луночный микропланшет с белыми непрозрачными лунками OptiPlate-384 | PerkinElmer | 6007299 | 8210-14501 |
| Наборы для исследования AlphaLISA SureFire Ultra p-Akt 1/2/3 (Ser473) Assay Kits | PerkinElmer | ALSU-PAKT-B10K | U0329 |

Пример 55: Основанное на вестерн-блоттинге исследование pS6K1 и pAKT в моменты времени 24 и 48 часов

[00570] Протокол исследования

1. В шестилуночные планшеты высевают клетки РС3 в количестве 500000 клеток на лунку и инкубируют в течение 20~24 часов.
2. В каждую ячейку планшета добавляют соединения. Инкубируют в течение 24~48 часов.
4. Планшет помещают в лед и удаляют среду с помощью насоса. Лунки промывают 1 мл 1х ФСБ и затем его полностью удаляют с помощью насоса.
5. Добавляют 110 мкл лизирующего буфера с 1% Тритона и каждую лунку интенсивно прочищают.
6. Гомогенаты клеток переносят в 1,5 мл пробирки Эппендорфа во льду и центрифугируют при 4 °C в течение 10 минут со скоростью 10000 об./мин.
7. Определяют концентрацию белка в полученных клеточных лизатах по методу Бредфорда и анализируют образцы с помощью вестерн-блоттинга с гелями 4-12% Bis/Tris с 1х буфером MES.
8. Гели переносят на мембраны при 50V на 100 минут, блокируют с помощью блокирующего буфера Odyssey в течение 30 минут и затем инкубируют в течение ночи с первичным антителом (pS6K1 T389 Rabbit или pAkt S473 Rabbit) в течение ночи при 4°C на качалке.
9. Мембраны промывают 3 раза с помощью TBS-T с 5-минутным инкубированием между каждой промывкой и затем инкубируют со вторичным антителом (LiCor IRDye 800 Donkey Anti Rabbit) по меньшей мере 30 минут.
10. Мембраны промывали 3 раза с помощью TBS-T с 5-минутным инкубированием между каждой промывкой.
11. Гели затем инкубировали в течение 5 минут с ФСБ при комнатной температуре, а затем проводили визуализацию, используя Li-Cor.

[00571] Результаты для иллюстративного вестерн-блоттинга приведены на **ФИГ. 1**. Клетки РС3 обрабатывали рапамицином (0,1 мкМ и 0,01 мкМ) или **I-40** (1 мкМ, 0,1 мкМ, 0,01 мкМ и 0,001 мкМ) в течение 24 и 48 часов. Блоты четко демонстрируют

значительное снижение pS6K1 как в случае рапамицина, так и в случае **I-40** через 24 и 48 часов, что является показателем ингибирования пути mTORC1. Важно отметить, что **I-40** не снижал уровни через 24 или 48 часов. В противоположность этому, рапамицин демонстрировал ингибирование фосфорилирования S6K1 (S⁴⁷³) как через 24, так и через 48 часов, что является показателем ингибирования пути mTORC2.

[00572] Результаты дополнительных иллюстративных анализов методом вестерн-блоттинга и соединения, оцененные таким образом, приведены на **ФИГ. 2 – ФИГ. 42**. Примененные Способы были по существу аналогичными описанным выше. Оценку соединений проводили на клетках PC3, клетках Jurkat, клетках фибробластов эмбрионов мыши (MEF) дикого типа, отрицательных по туберозному склерозу 2 типа (TSC2) (TSC -/-) клетках MEF и положительных по туберозному склерозу 2 типа (TSC2) (TSC +/+) клетках MEF. Клетки инкубировали с соединениями согласно настоящему изобретению в течение различных периодов времени (например, 5 минут, 15 минут, 30 минут, 90 минут, 24 часа или 48 часов) и проводили оценку в соответствии с известными методиками, такими как описаны в настоящем документе.

[00573] В **таблице 4** представлена ингибирующая активность (IC₅₀) выбранных соединений согласно настоящему изобретению в исследованиях pS6K1 и pAKT и их растворимость в 100 мМ фосфатном буфере (pH 7,4). Номера соединений соответствуют номерам соединений в **таблице 1**.

[00574] Соединения согласно настоящему изобретению, которые селективно ингибировали mTORC1 по сравнению с mTORC2 и сохраняли свою селективность по меньшей мере 24 часа отмечены словом «ДА» в столбце «селективно в отношении mTORC1 через 24 ч» **таблицы 4**. Соединения, которые не обладают селективностью через 24 ч, отмечены словом «НЕТ» в столбце «селективно в отношении mTORC1 через 24 ч» **таблицы 4**. Соединения, которые частично сохраняют свою селективность в отношении ингибирования mTORC1 по сравнению с mTORC2, отмечены словом «Частично» в столбце «селективно в отношении mTORC1 через 24 часа» **таблицы 4**. «Н/О» означает «не определяли».

[00575] Соединения, обозначенные «+», демонстрируют растворимость менее 30 мкМ ($x < 30$ мкМ). Соединения, обозначенные «++», демонстрируют растворимость, большую или равную 30 мкМ и меньшую 60 мкМ ($30 \text{ мкМ} \leq x < 60 \text{ мкМ}$). Соединения, обозначенные «+++», демонстрируют растворимость, большую или равную 60 мкМ ($60 \text{ мкМ} \leq x$).

[00576] Соединения, обозначенные «А», демонстрировали IC₅₀ менее 0,1 нМ ($x < 0,1$

нМ). Соединения, обозначенные «В», демонстрировали IC₅₀, большую или равную 0,1 нМ и меньшую 1 нМ ($0,1 \text{ нМ} \leq x < 1,0 \text{ нМ}$). Соединения, обозначенные «С», демонстрировали IC₅₀, большую или равную 1,0 нМ и меньшую 10 нМ ($1,0 \text{ нМ} \leq x < 10 \text{ нМ}$). Соединения, обозначенные «D», демонстрировали IC₅₀, большую или равную 10 нМ и меньшую 100 нМ ($10 \text{ нМ} \leq x < 100 \text{ нМ}$). Соединения, обозначенные «Е», демонстрировали IC₅₀, большую или равную 100 нМ ($100 \text{ нМ} \leq x$).

Таблица 4: Результаты исследования для отдельных соединений

| Номер соединения | рS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC ₅₀ | рАКТ в MCF7 через 90 мин: IC ₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|------------------|---|--|--|---------------------------------------|
| I-1 | В | Е | ДА | ++ |
| I-2 | В | Е | ДА | ++ |
| I-3 | В | Е | ДА | ++ |
| I-4 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-5 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-6 | С | Е | ДА | Н/О |
| I-7 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-8 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-9 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-10 | А | Е | ДА | Н/О |
| I-11 | С | Е | ДА | Н/О |
| I-12 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |

| Номер соединения | pS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | pAKT в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|-------------------------|---|--|---|--|
| I-13 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-14 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-15 | С | Е | ДА | ++ |
| I-16 | В | Е | ДА | ++ |
| I-17 | В | Е | ДА | ++ |
| I-19 | А | Е | ДА | ++ |
| I-20 | В | Е | ДА | ++ |
| I-21 | А | Е | ДА | + |
| I-22 | В | Е | ДА | Н/О |
| I-23 | А | Е | ДА | Н/О |
| I-24 | А | Е | ДА | + |
| I-25 | В | Е | ДА | Н/О |
| I-26 | В | Е | ДА | +++ |
| I-27 | В | Е | ДА | ++ |
| I-30 | В | Е | ДА | +++ |
| I-31 | В | Е | ДА | +++ |

| Номер соединения | pS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | pAKT в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|-------------------------|---|--|---|--|
| I-32 | В | Е | ДА | +++ |
| I-33 | С | Е | ДА | +++ |
| I-34 | В | Е | НЕТ | ++ |
| I-35 | В | Е | ДА | +++ |
| I-36 | С | Е | ДА | +++ |
| I-37 | С | Е | ДА | ++ |
| I-38 | А | Е | НЕТ | ++ |
| I-39 | С | Е | ДА | Н/О |
| I-40 | А | Е | ДА | ++ |
| I-57 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-58 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-59 | Е | Н/О | ДА | Н/О |
| I-60 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-61 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-62 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-63 | Е | Н/О | ДА | Н/О |

| Номер соединения | pS6K1
в
MCF7
через
90
мин:
IC₅₀ | pAKT в
MCF7
через 90
мин:
IC₅₀ | Селективно
в
отношении
mTORC1
через 24 ч | Растворимость
в воде при pH
7,4 (мкМ) |
|-------------------------|---|--|---|--|
| I-64 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-65 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-66 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-67 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-68 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-69 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-70 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-71 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-72 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-73 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-74 | В | Н/О | НЕТ | Н/О |
| I-75 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-76 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-77 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-78 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-79 | С | Н/О | ДА | Н/О |

| Номер соединения | pS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | pAKT в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|-------------------------|---|--|---|--|
| I-80 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-81 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-82 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-83 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-84 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-85 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-86 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-87 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-88 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-89 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-90 | | Н/О | ДА | Н/О |
| I-91 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-92 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-93 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-94 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |
| I-95 | Н/О | Н/О | ДА | Н/О |

| Номер соединения | pS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | pAKT в MCF7 через 90 мин: IC₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|-------------------------|---|--|---|--|
| I-96 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-97 | C | H/O | ДА | H/O |
| I-98 | C | H/O | ДА | H/O |
| I-99 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-100 | C | H/O | ДА | H/O |
| I-101 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-102 | D | H/O | ДА | H/O |
| I-103 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-104 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-105 | A | H/O | ДА | H/O |
| I-106 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-107 | E | H/O | ДА | H/O |
| I-108 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-109 | C | H/O | ДА | H/O |
| I-110 | B | H/O | ДА | H/O |
| I-111 | C | H/O | ДА | H/O |

| Номер соединения | pS6K1 в MCF7 через 90 мин: IC ₅₀ | pAKT в MCF7 через 90 мин: IC ₅₀ | Селективно в отношении mTORC1 через 24 ч | Растворимость в воде при pH 7,4 (мкМ) |
|------------------|---|--|--|---------------------------------------|
| I-112 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-113 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-114 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-115 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-116 | В | Н/О | ДА | Н/О |
| I-117 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-118 | С | Н/О | ДА | Н/О |
| I-119 | А | Н/О | ДА | Н/О |
| I-120 | А | Н/О | ДА | Н/О |

Пример 56: Фармакокинетические свойства

[00577] Фармакокинетические свойства соединений согласно настоящему изобретению оценивали на мышах C57Bl/6 и сравнивали со свойствами рапамицина. Животным не давали пищу в течение ночи перед введением **I-40** или рапамицина (1 мг/кг внутривенно, 10 мг/кг перорально или 2 мг/кг внутрибрюшинно). У животных брали кровь с определенными временными интервалами в течение 48 часов после введения соединения. Цельную кровь каждой мыши индивидуально собирали в полипропиленовые пробирки и сразу же центрифугировали. Аликвоты отделенной плазмы быстро готовили для анализа методом ВЭЖХ. Результаты фармакокинетических исследований приведены в **таблице 5**. Соединение **I-40** демонстрирует улучшенную пероральную биодоступность по сравнению с рапамицином, а также сниженный клиренс, увеличенный период полувыведения,

повышенную C_{max} и повышенную AUC по сравнению с рапамицином.

Таблица 5: Сравнение фармакокинетических свойств рапамицина и I-40 у мышей

| | | I-40 | Рапамицин |
|---------------------|--|--------------|------------------|
| 1 мг/кг в/в | CL (л/ч/кг) | 0,054 | 0,276 |
| | V_{ss} (л/кг) | 0,863 | 1,73 |
| | Конечный $T_{1/2}$ (ч) | 14,7 | 8,35 |
| | AUC_{last} (ч•нг/мл) | 17591 | 3616 |
| | AUC_{INF} (ч•нг/мл) | 18393 | 3627 |
| | MRT_{INF} (ч) | 15,9 | 6,27 |
| 10 мг/кг п/о | T_{max} (ч) | 0,25 | 3 |
| | C_{max} (нг/мл) | 3287 | 52,8 |
| | Конечный $T_{1/2}$ (ч) | 11 | Н/О |
| | AUC_{last} (ч•нг/мл) | 31236 | 292 |
| | AUC_{INF} (ч•нг/мл) | 31726 | Н/О |
| | F (%) | 17,2 | 0,8 |
| 2 мг/кг в/б | T_{max} (ч) | 0,25 | 0,25 |
| | C_{max} (нг/мл) | 2590 | 614 |
| | Конечный $T_{1/2}$ (ч) | 12,6 | 4,8 |
| | AUC_{last} (ч•нг/мл) | 16607 | 2481 |
| | AUC_{INF} (ч•нг/мл) | 16937 | 2544 |
| | F (%) | 46 | 35,1 |

Пример 57: Оценка влияния длительного лечения с помощью I-40 на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину на линии мышей C57Bl/6 [00578] Мышей C57Bl/6 ($n = 12$; возраст – 8 недель) случайным образом разделяли на группы и проводили измерения исходных параметров (масса тела, содержание глюкозы и инсулина натощак) за четыре (4) дня до введения соединений или носителя. Далее животным вводили **I-40** (10 мг/кг п/о), рапамицин (10 мг/кг в/б) или носитель (п/о или в/б) в течение 19 суток. На 7 и 14 сутки животных взвешивали и определяли содержание глюкозы и инсулина натощак. Животным не давали пищу в течение ночи и на 14 и 15 сутки определяли содержание инсулина и проводили тест на определение толерантности

к глюкозе при внутрибрюшинном введении (ipGTT). На 19 сутки животных умерщвляли через один (1) час после введения соединения или носителя. Ткани собирали для оценки содержания соединений и фармакодинамики. Результаты исследования в зависимости от времени приведены на **ФИГ. 43**.

[00579] Результаты ipGTT приведены на **ФИГ. 44** и **ФИГ. 45**. Если говорить коротко, длительное лечение рапамицином в течение 15 суток индуцировало нарушение толерантности к глюкозе у мышей C57Bl/6 мышам, характеризуемое повышенным содержанием глюкозы по сравнению с Vh R. С другой стороны, **I-40** не вызывает нарушения толерантности к глюкозе.

Пример 58: Оценка влияния I-40, I-117 и эверолимуса в модели острого заболевания почек/хронического заболевания почек (AKI/CKD) на мышах

[00580] Мышей C57Bl/6 (n = 15; самцы; возраст – 10 недель) случайным образом разделяли на группы. Через 7 суток приспособления проводили IR или имитацию операции. Мышам позволяли восстановиться в течение одних (1) суток и, начиная со 2 суток, животным с операцией IR вводили носитель, эверолимус (10 мг/кг п/о), **I-40** (10 мг/кг п/о) или **I-117** (10 мг/кг п/о). На 9 сутки удаляли одну почку (Unx) или проводили имитацию операции. На 29 сутки животных умерщвляли.

[00581] Проводили гистологическую оценку почек с помощью PAS-реакции, окрашивания трихромом по Массону или сириусом красным. Результаты окрашивания сириусом красным приведены на **ФИГ. 46** и **ФИГ. 47**. Если говорить коротко, **I-40** продемонстрировало значительное снижение фиброза почек по сравнению с носителем.

[00582] мРНК ткани почек анализировали на маркеры воспаления и фиброза (кПЦР для определения TGF β , коллагена I, коллагена III, CCCTC-связывающего фактора (CTCF), фибронектина (FN) и альфа-гладкомышечного актина (α -SMA)).

[00583] Проводили иммуногистохимический анализ для оценки коллагена I, коллагена IV, α -SMA, 4-гидроксинаоненаля (4-HNE) и F4/80 макрофага.

[00584] В плазме определяли содержание соединения, а ткани почек оценивали в отношении фармакодинамики.

[00585] Результаты экспрессии маркеров фиброза и инфильтрации макрофагов в почках приведены на **ФИГ. 48** – **ФИГ. 51**. Если говорить коротко, **I-40** значительно снижало экспрессию мРНК коллагена I, коллагена III и фибронектина. Кроме того, **I-40** значительно снижало инфильтрацию макрофагов в почке.

Пример 59: Оценка влияния на выработку ИФН- γ в аллогенной реакции смешанных лимфоцитов

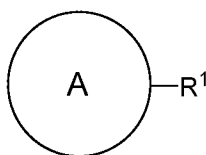
[00586] Влияние рапамицина, эверолимуса, **I-40** и **I-117** на выработку ИФН- γ оценивали в аллогенной реакции смешанных лимфоцитов (например, Eleftheriadis, T. *et al.*, Int. J. Mol. Med., 37(5): 1412-20 (2016) <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2547>). Значения IC₅₀ приведены ниже в **таблице 6** и на **ФИГ. 52**. Если говорить коротко, **I-40** и **I-117** не ингибировали выработку ИФН- γ , в то время как рапамицин и эверолимус значительно ингибировали выработку IFN- γ .

Таблица 6: Ингибирование ИФН- γ

| | Рапамицин | Эверолимус | I-40 | I-117 |
|-----------------------------|------------------|-------------------|-------------|--------------|
| IC₅₀ (нМ) | 2,4 | 15,2 | > 3000 | > 3000 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



I

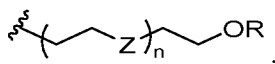
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо **A** представляет собой моновалентное производное рапамицина или его аналога;

где R^1 присоединен к нему по положению C7-гидроксила рапамицина или его аналога;

R^1 представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C_{3-30} углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в R^1 необязательно и независимо заменены на $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-P(O)(R)_2$; или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^1 выбран из формулы **P-0**:



P-0

где:

~~~~~ означает место присоединения к кольцу **A**;

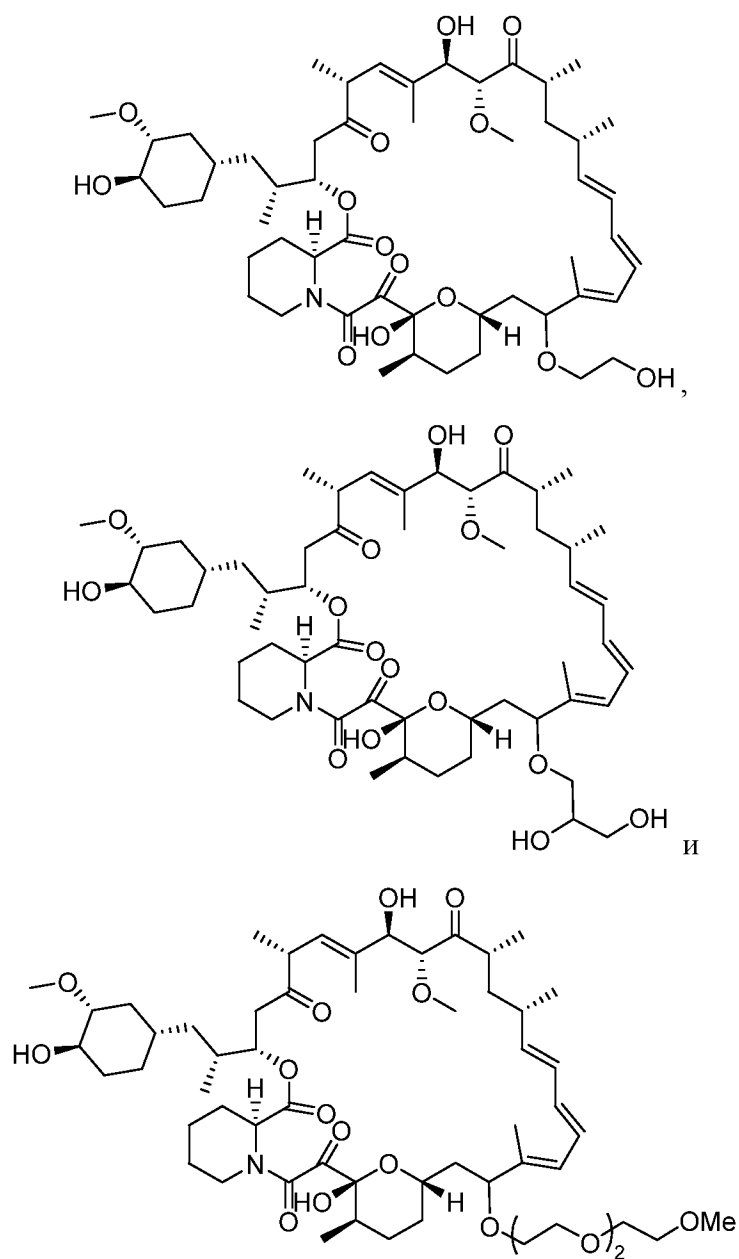
каждый **Z** независимо представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR-$  или  $-SO_2-$ ;

**n** составляет от примерно 2 до примерно 300; и

каждый **R** независимо представляет собой водород или необязательно замещенную  $C_{1-6}$  алифатическую группу,

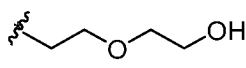
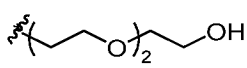
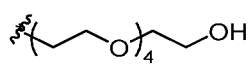
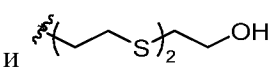
при условии, что указанное соединение не является:





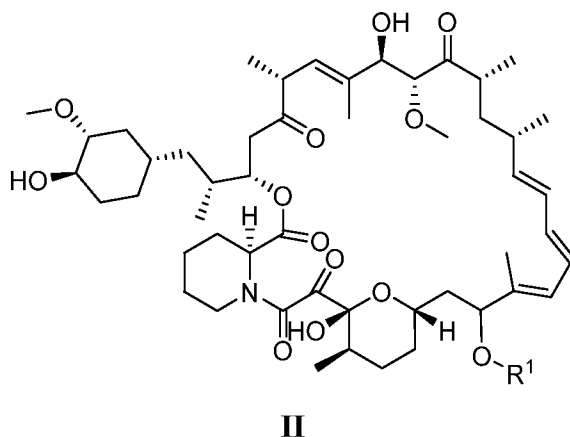
2. Соединение по п. 1, где кольцо А выбрано из рапамицина и эверолимуса.
3. Соединение по пп. 1 или 2, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную  $C_{3-30}$  углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в  $R^1$  необязательно и независимо заменены на  $-N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-P(O)(R)_2-$ .

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную  $C_{3-30}$  углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в  $R^1$  необязательно и независимо заменены на  $-O-$  или  $-S-$ .

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R^1$  выбран из , , , и .

6. Соединение по п. 1 или п. 2, где  $R^1$  представляет собой 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

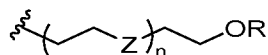
7. Соединение формулы **II**:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную  $C_{3-30}$  углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в  $R^1$  необязательно и независимо заменены на  $-N(R)-$ ,  $-N(R)C(O)-$ ,  $-C(O)N(R)-$ ,  $-N(R)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  или  $-P(O)(R)_2$ ; или 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

$R^1$  выбран из формулы **P-0**:



## P-0

где:

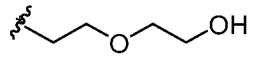
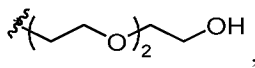
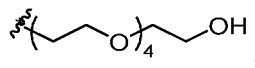
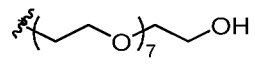
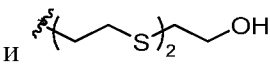
 означает место присоединения по положению C-7-гидроксила;  
каждый Z независимо представляет собой -O-, -S-, -NR- или -SO<sub>2</sub>-;

n составляет от примерно 2 до примерно 300; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C<sub>1-6</sub> алифатическую группу.

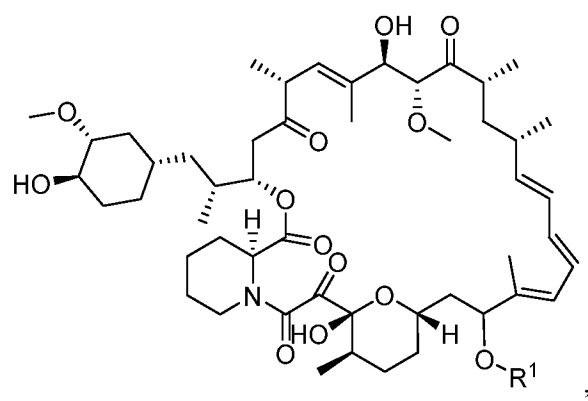
8. Соединение по п. 7, где R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C<sub>3-30</sub> углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в R<sup>1</sup> необязательно и независимо заменены на -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- или -P(O)(R)<sub>2</sub>.

9. Соединение по любому из пп. 7 или 8, где R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенную неразветвленную или разветвленную насыщенную или ненасыщенную моновалентную C<sub>3-30</sub> углеводородную цепь, где одно или более метиленовых звеньев в R<sup>1</sup> необязательно и независимо заменены на -O- или -S-.

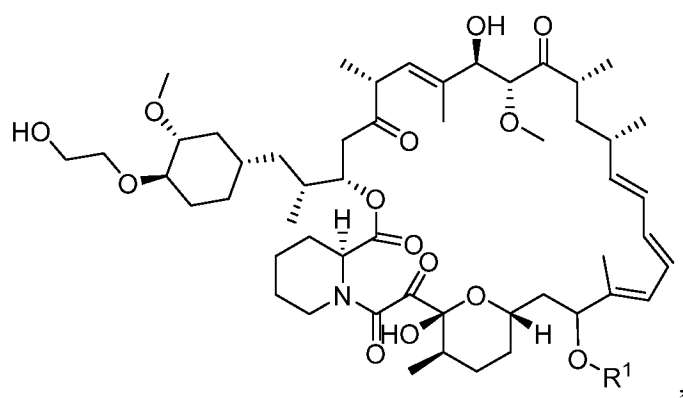
10. Соединение по любому из пп. 7-9, где R<sup>1</sup> выбран из , , ,  и .

11. Соединение по п. 7, где R<sup>1</sup> представляет собой 6-18-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

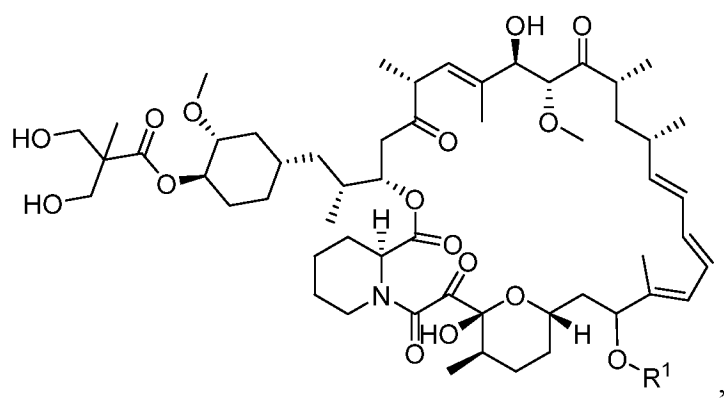
12. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул II, III, IV, V, VI, VII и VIII:



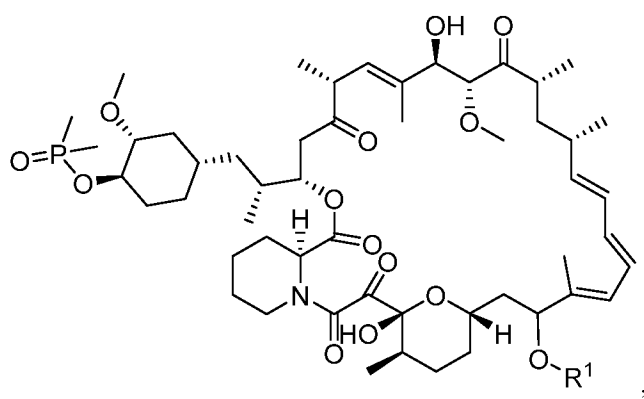
II



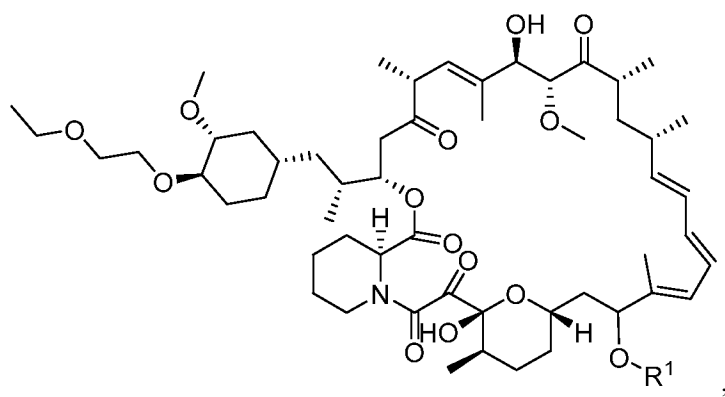
III



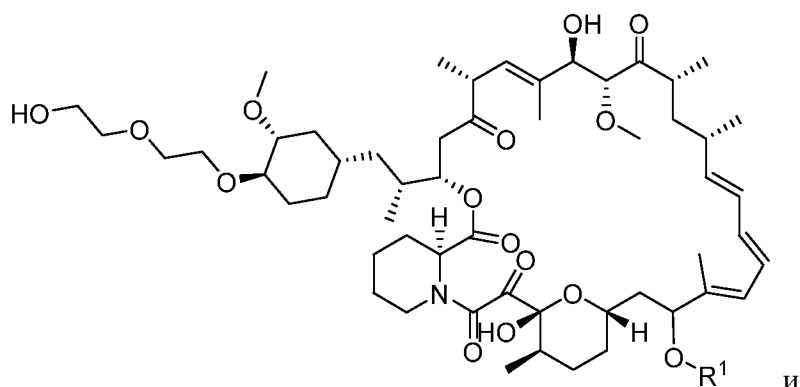
IV



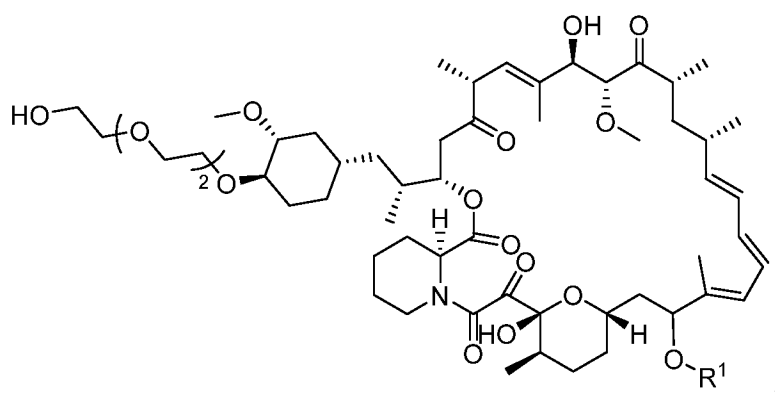
V



VI



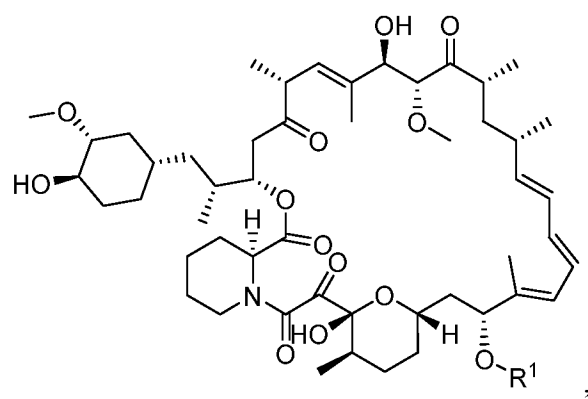
VII



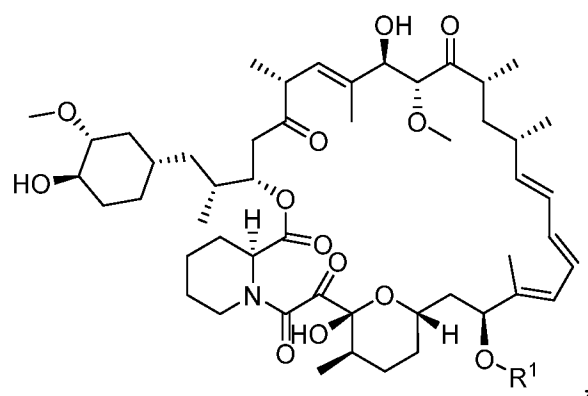
VIII

или его фармацевтически приемлемая соль.

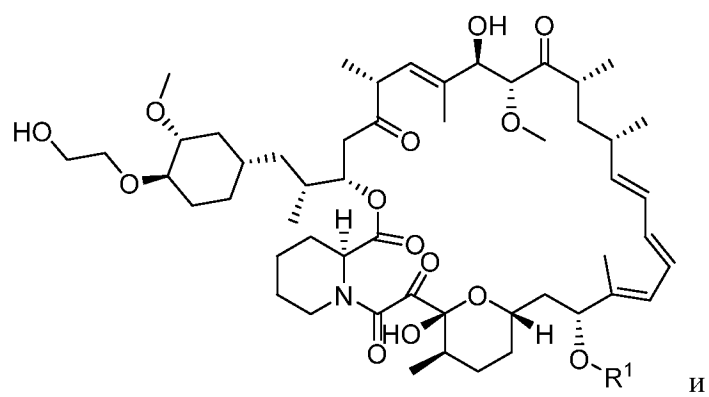
13. Соединение по п. 1 или п. 12, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любой из формул II-a, II-b, III-a и III-b:



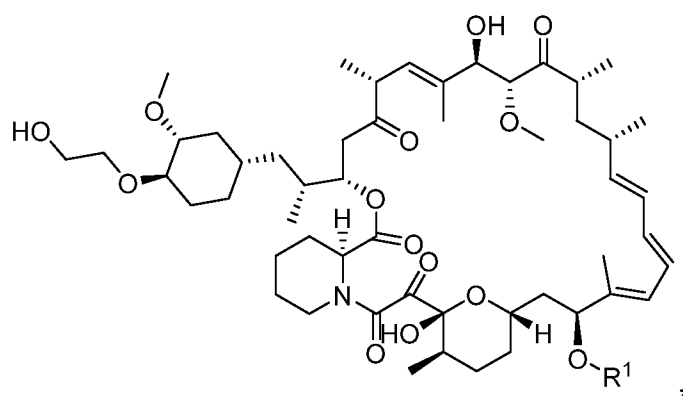
II-a



II-b



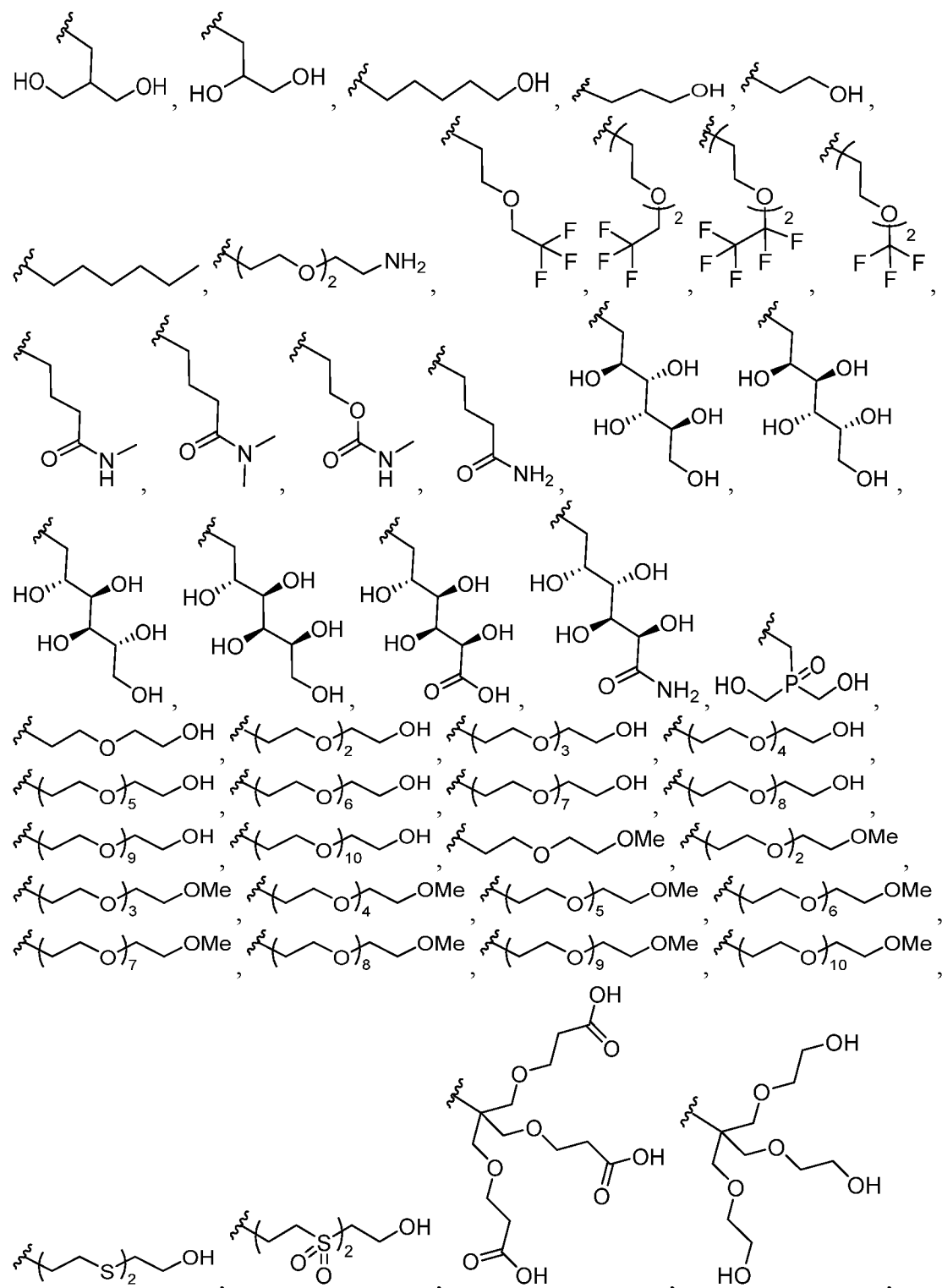
III-a

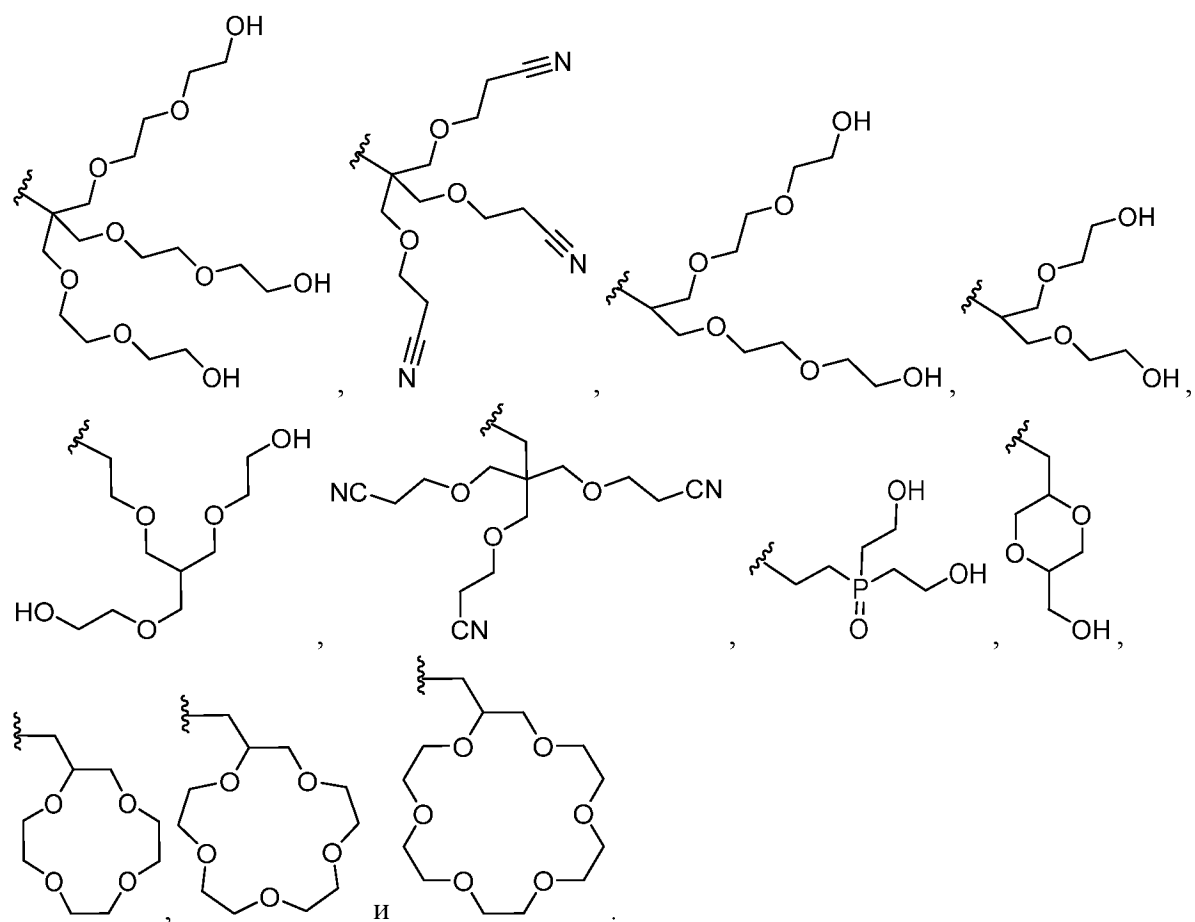


III-b

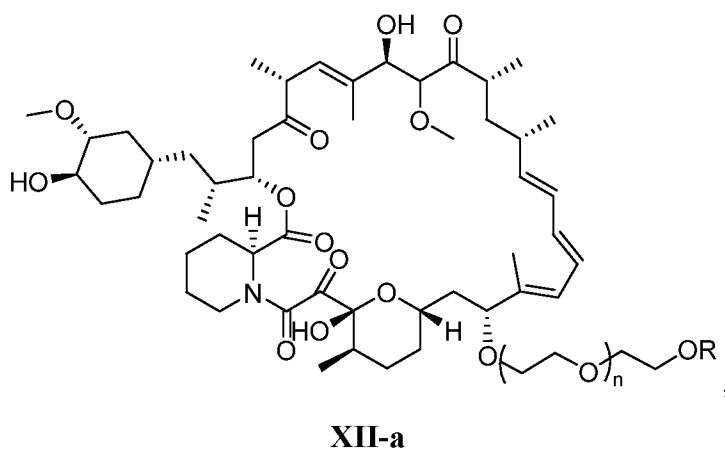
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по любому из пп. 1, 7, 12 или 13, где  $R^1$  выбран из:

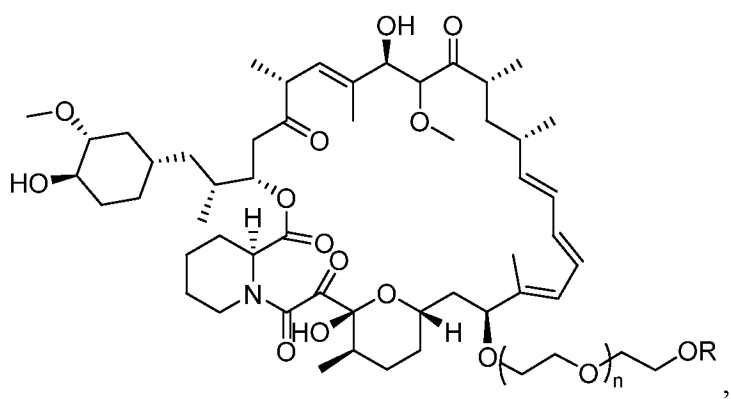




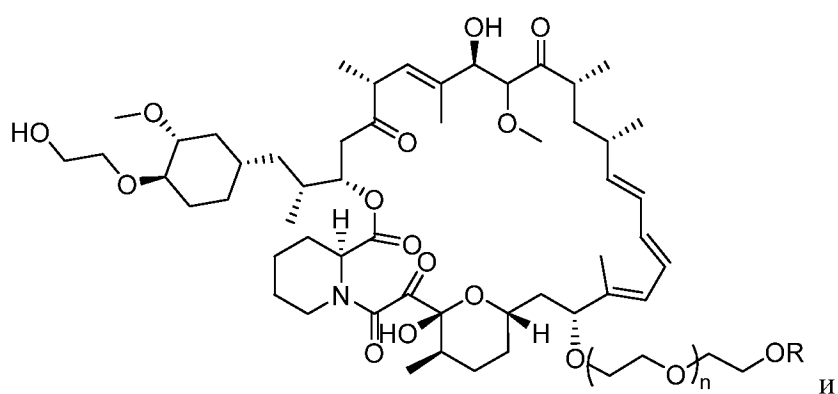
15. Соединение по п. 1 или п. 12, где указанное соединение выбрано из соединений согласно любым из формул **XII-a**, **XII-b**, **XIII-a** и **XIII-b**:



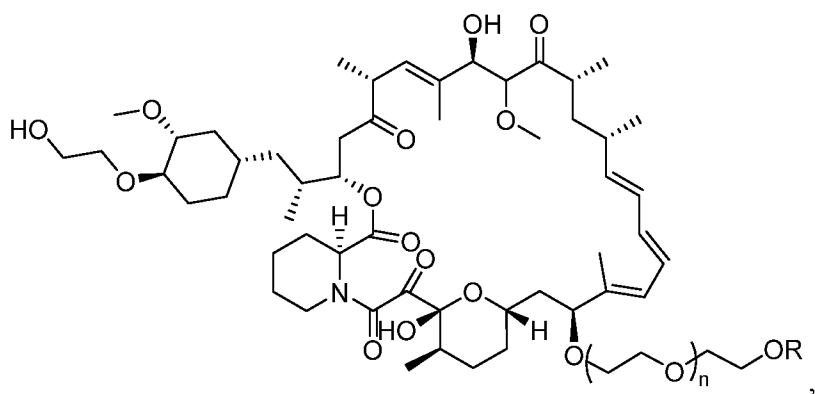




**XII-b**



**XIII-a**



**XIII-b**

или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п. 1, где указанное соединение выбрано из соединений, приведенных в **таблице 1**.

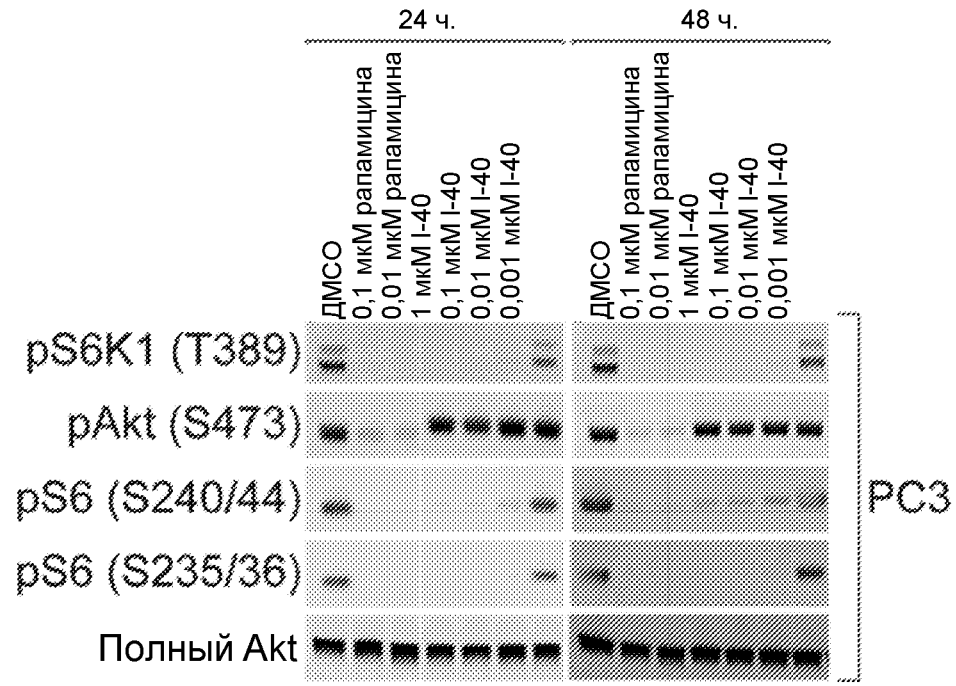
17. Фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-16 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

18. Способ лечения опосредованного mTORC заболевания, расстройства или состояния у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-16 или фармацевтической композиции на его основе.

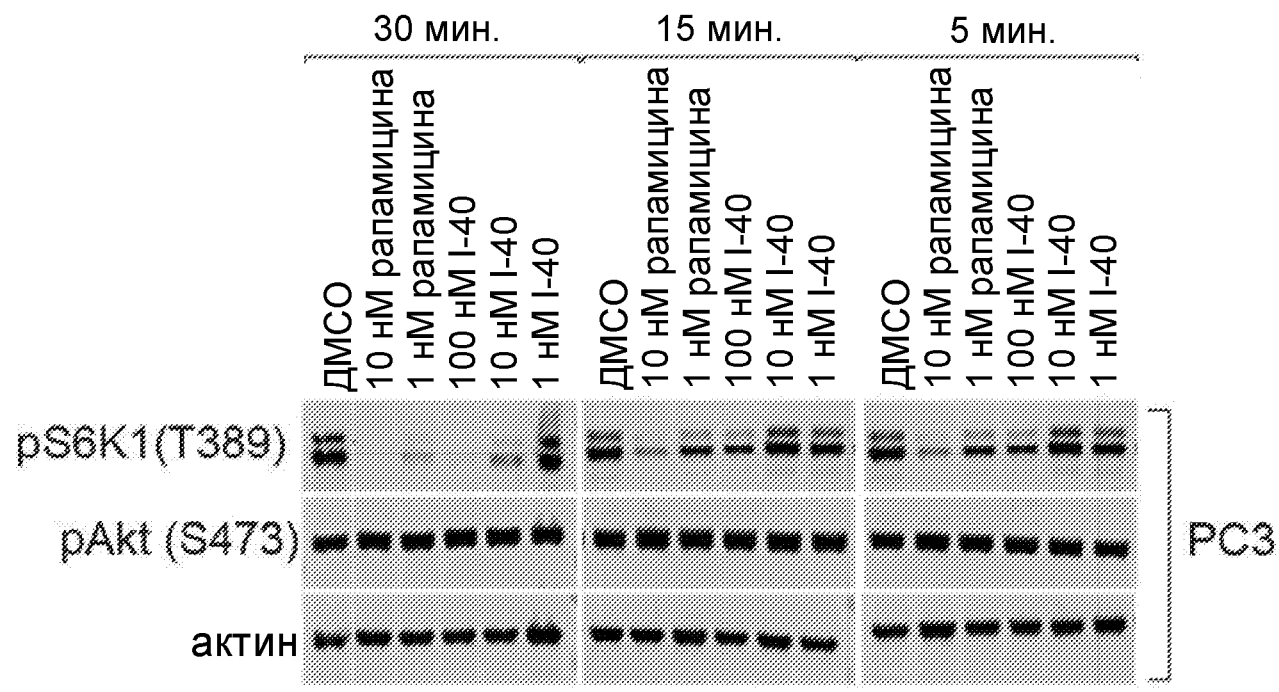
19. Способ по п. 18, где указанное опосредованное mTORC заболевание, расстройство или состояние выбрано из диабетической нефропатии, связанных с почками осложнений диабета 1 типа и диабета 2 типа, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП), аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек (АРПБП), заболеваний почек, связанных с образованием кист или кистогенезом, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и других заболеваний, связанных со склерозом почек, ламинопатий, возрастной макулярной дегенерации (ВМД), диабетического макулярного отека, диабетической ретинопатии, глаукомы, возрастного заболевания сетчатки, старения иммунной системы, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, сердечной недостаточности, остеоартрита, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

20. Способ по пп. 18 или 19, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического агента в комбинации с указанным соединением.

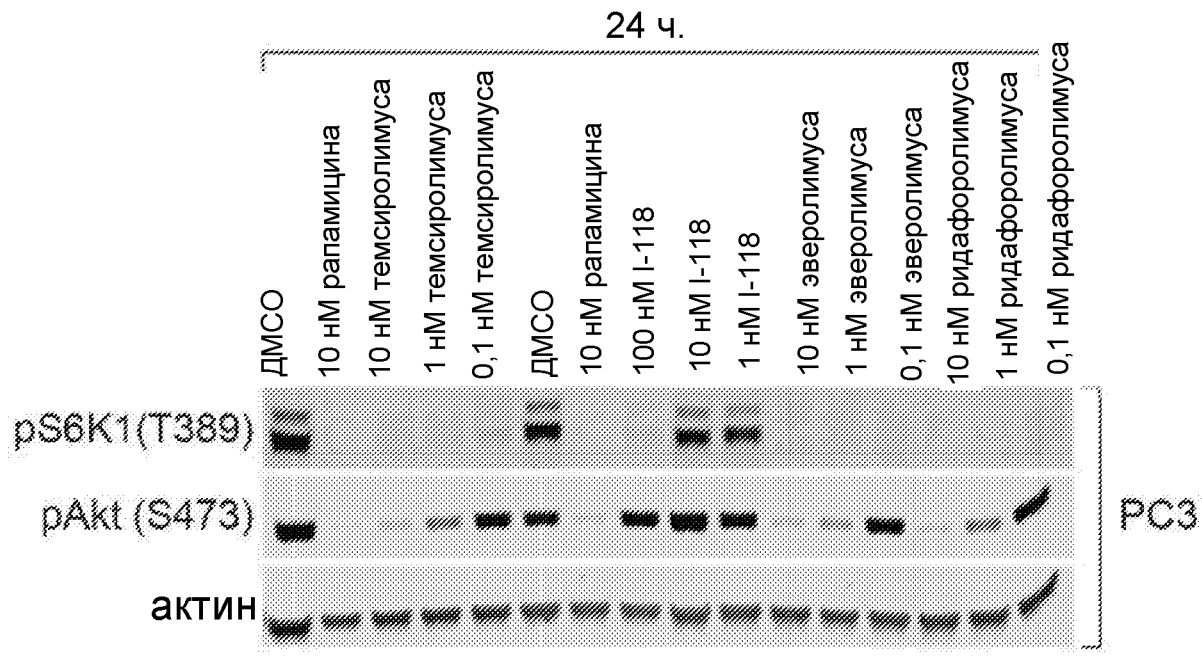
21. Применение соединения или композиции по любому из пп. 1-16 для получения лекарственного средства для лечения опосредованного mTORC расстройства у нуждающегося в этом пациента.



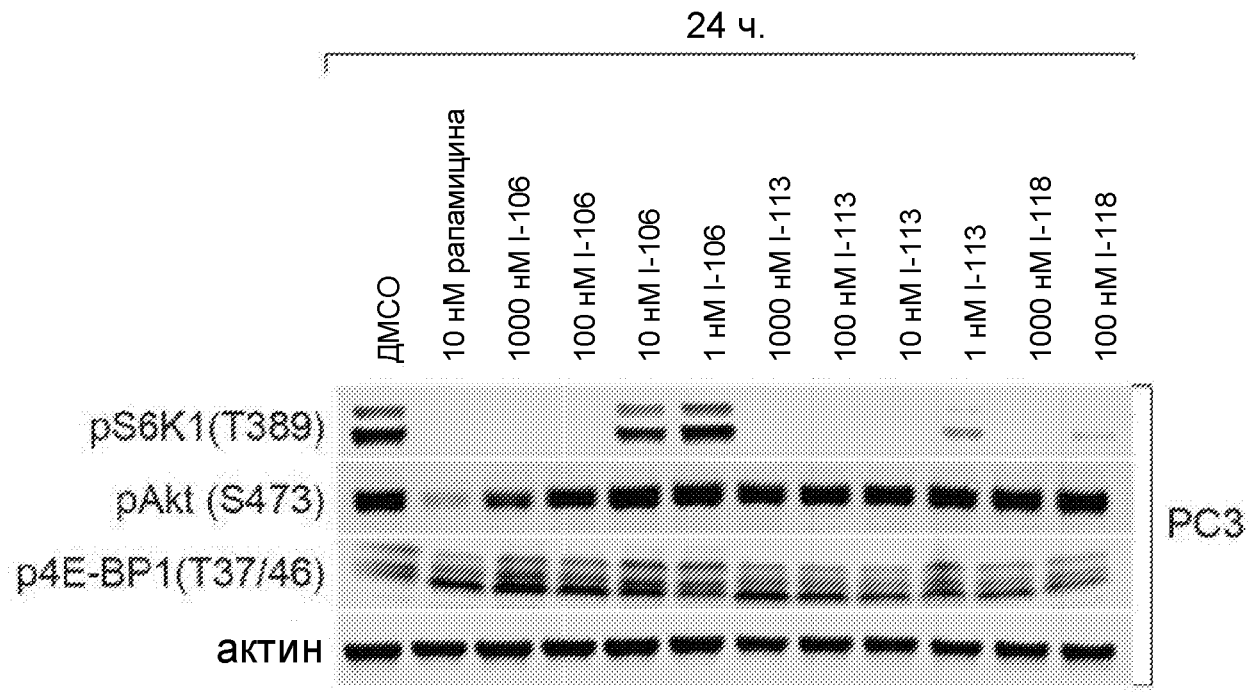
ФИГ. 1



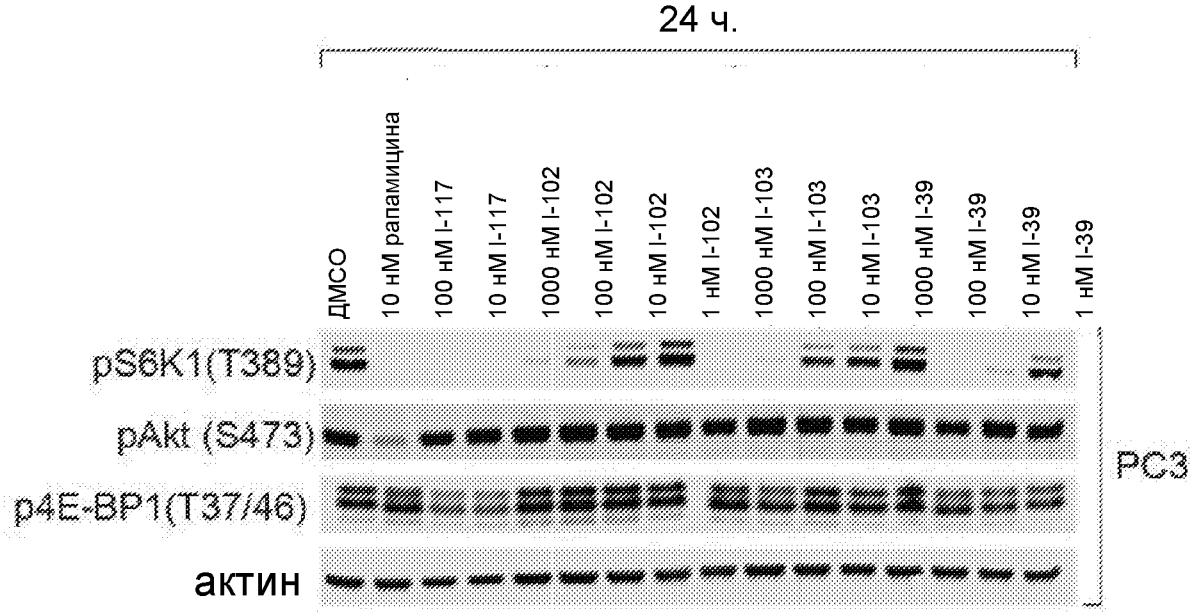
ФИГ. 2



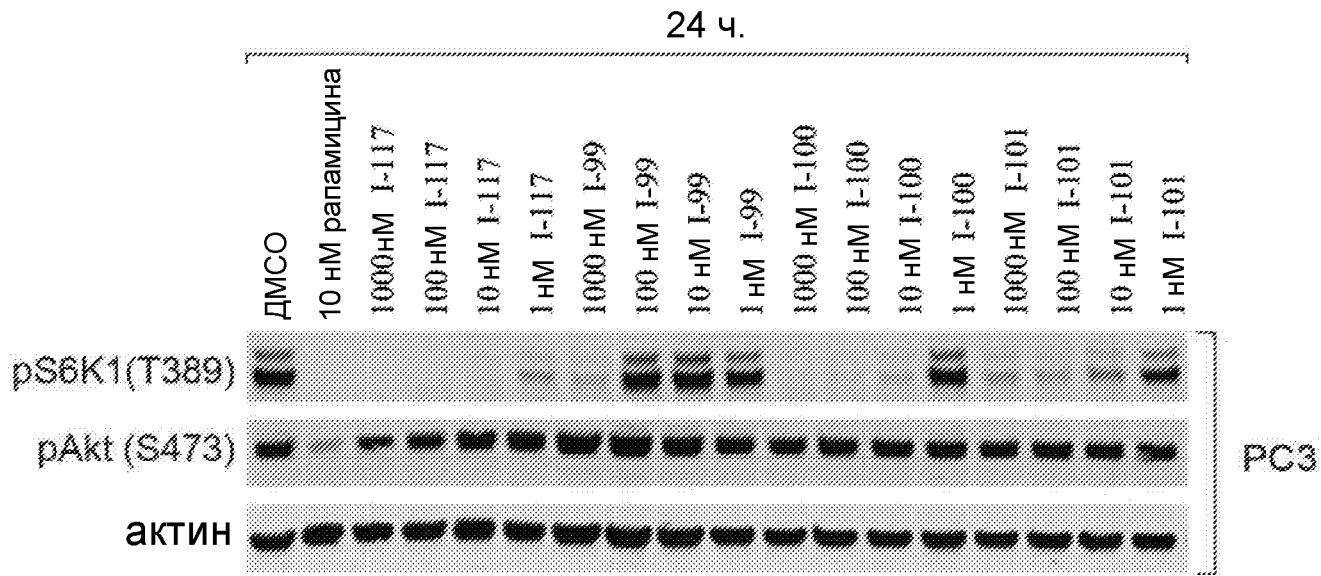
**ФИГ. 3**



**ФИГ. 4**

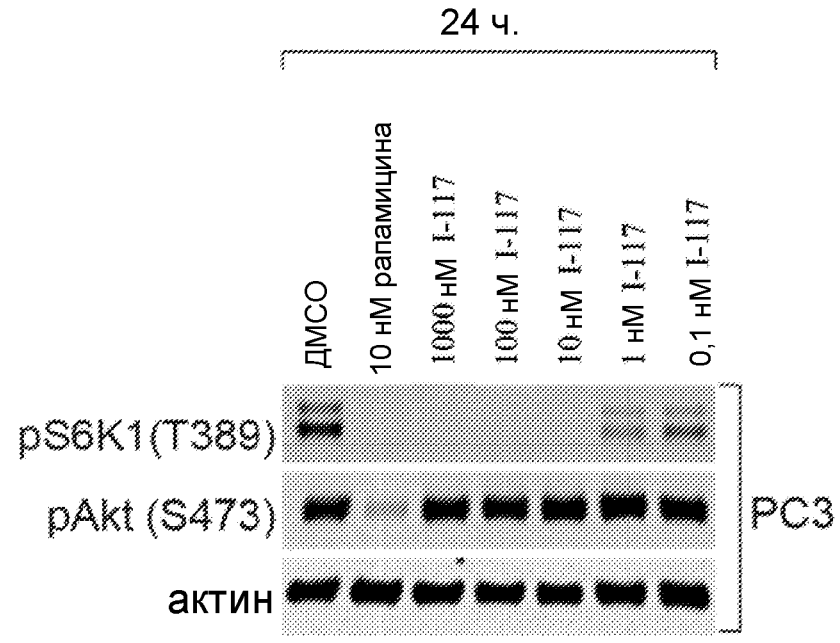


ФИГ. 5

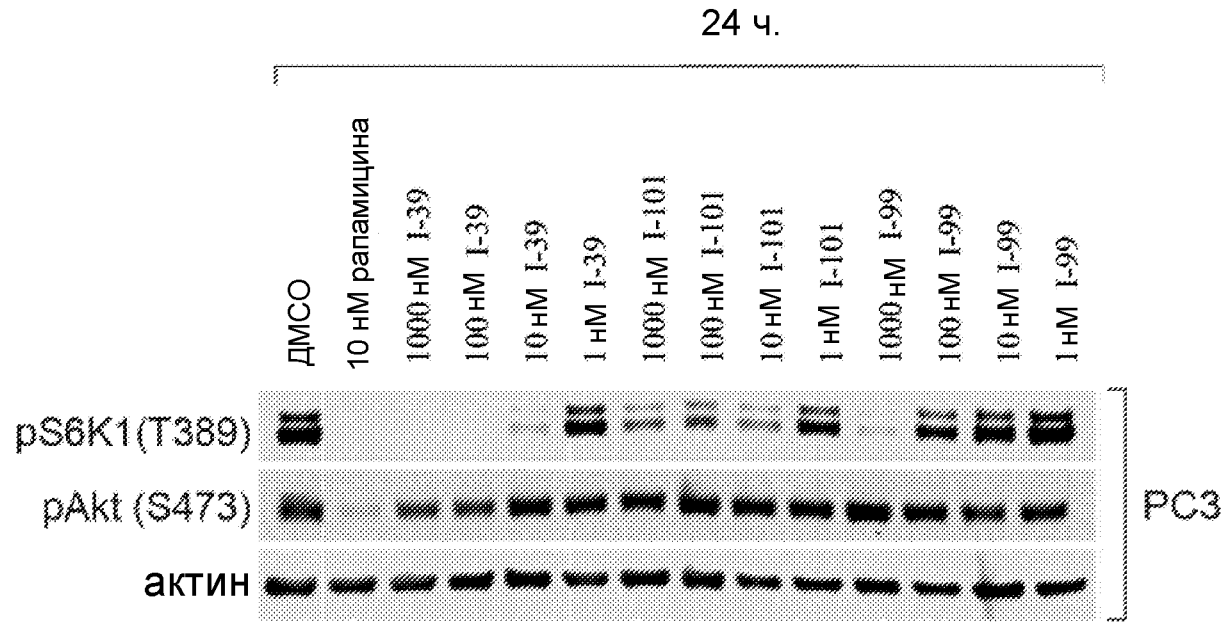


ФИГ. 6

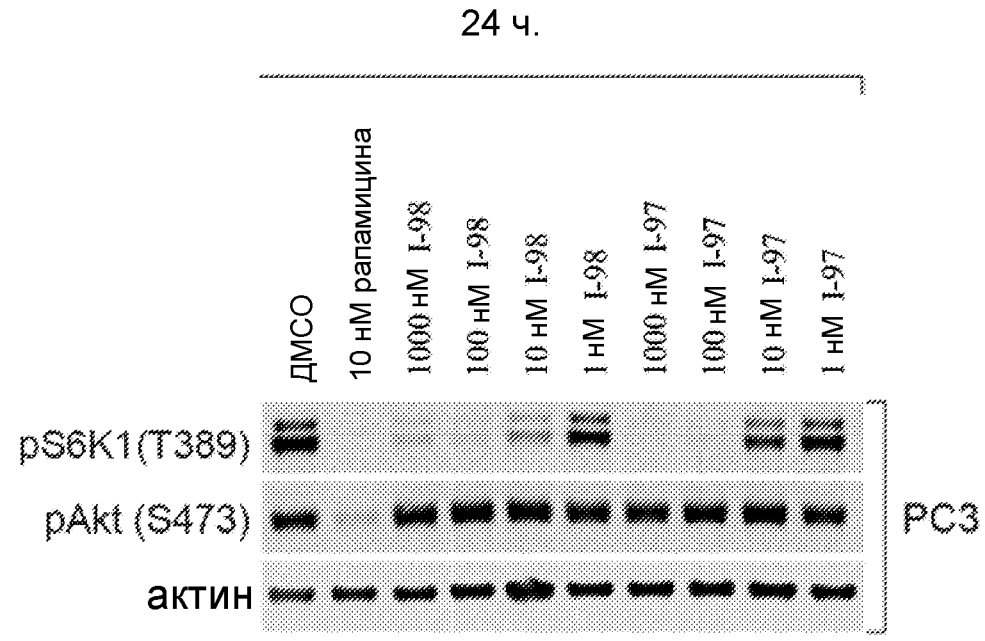




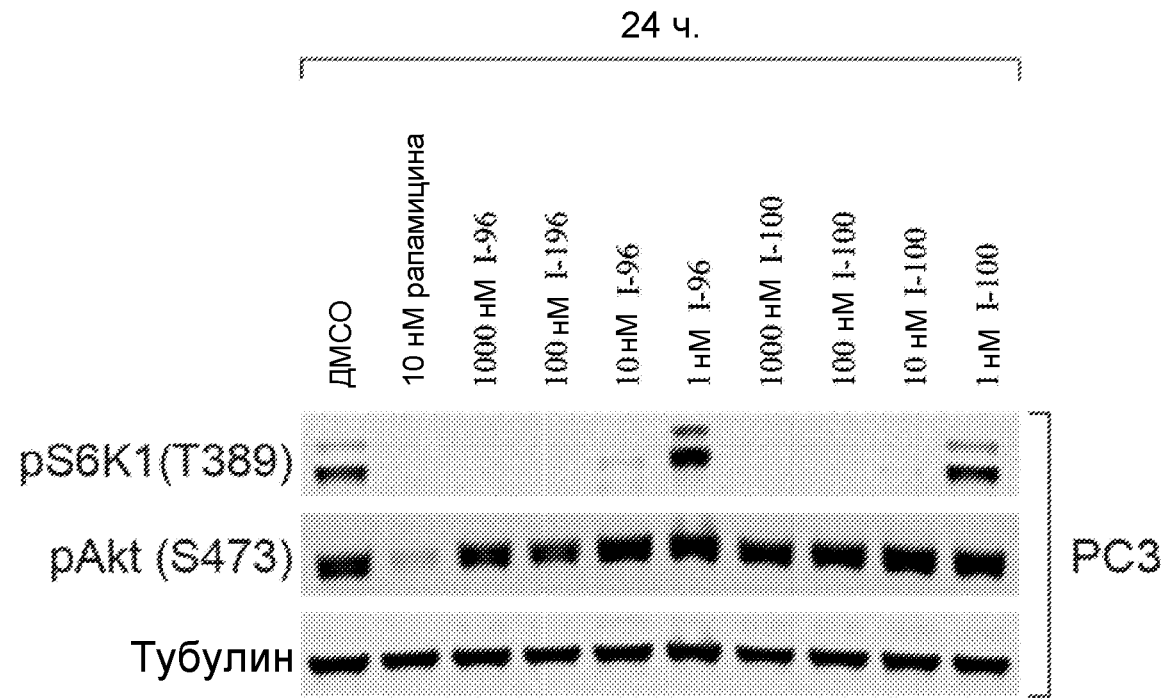
ФИГ. 7



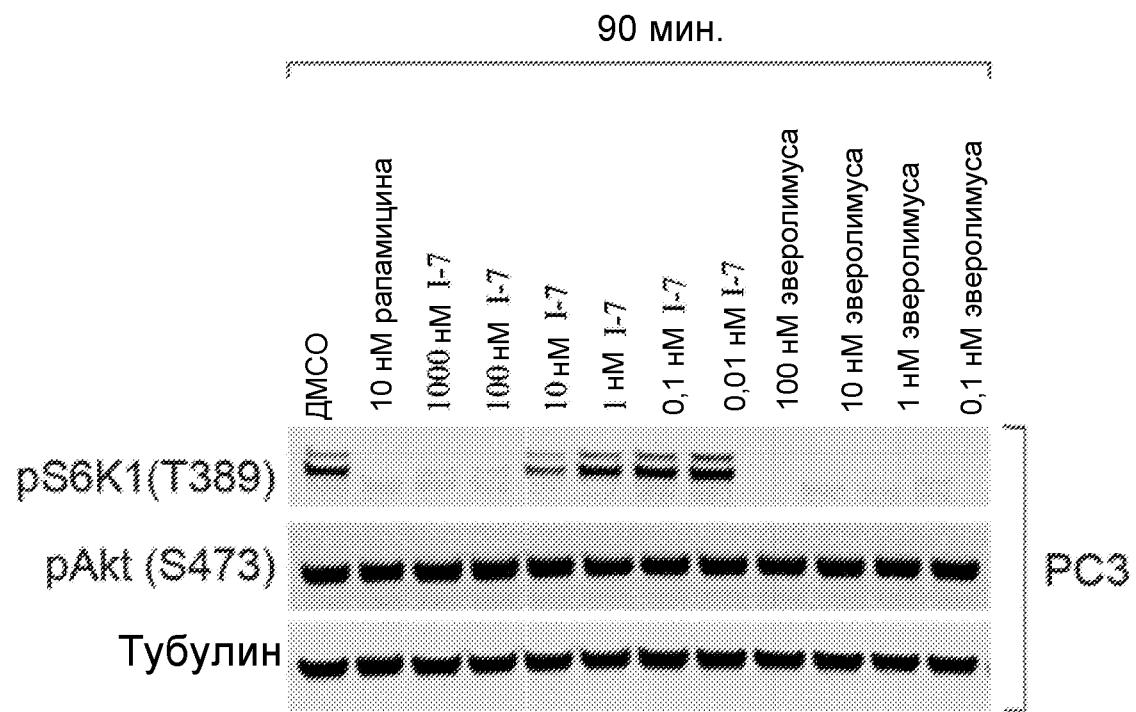
ФИГ. 8



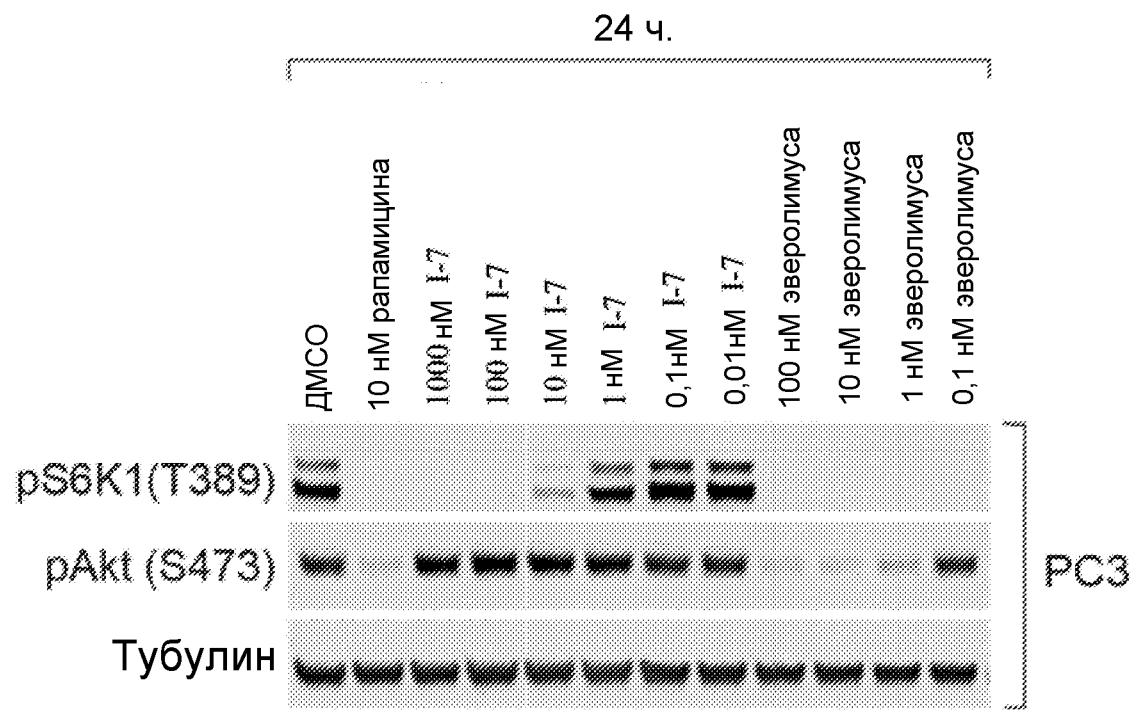
ФИГ. 9



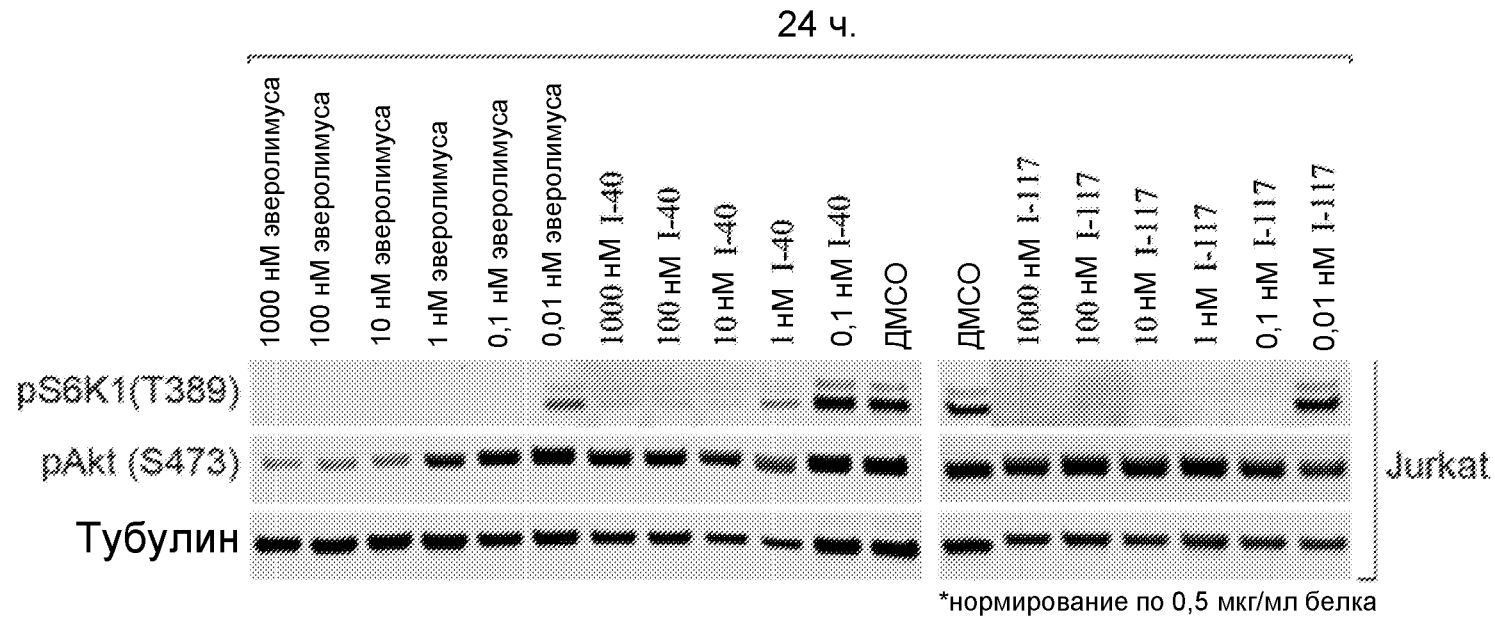
ФИГ. 10



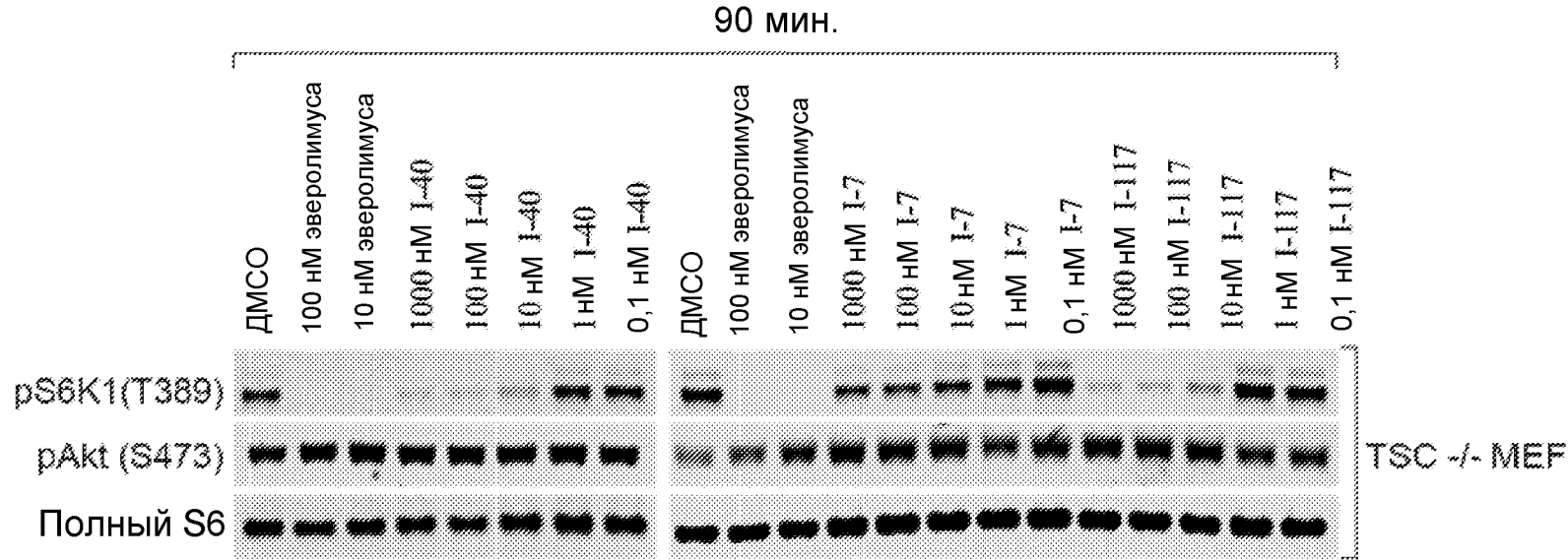
ФИГ. 11



ФИГ. 12

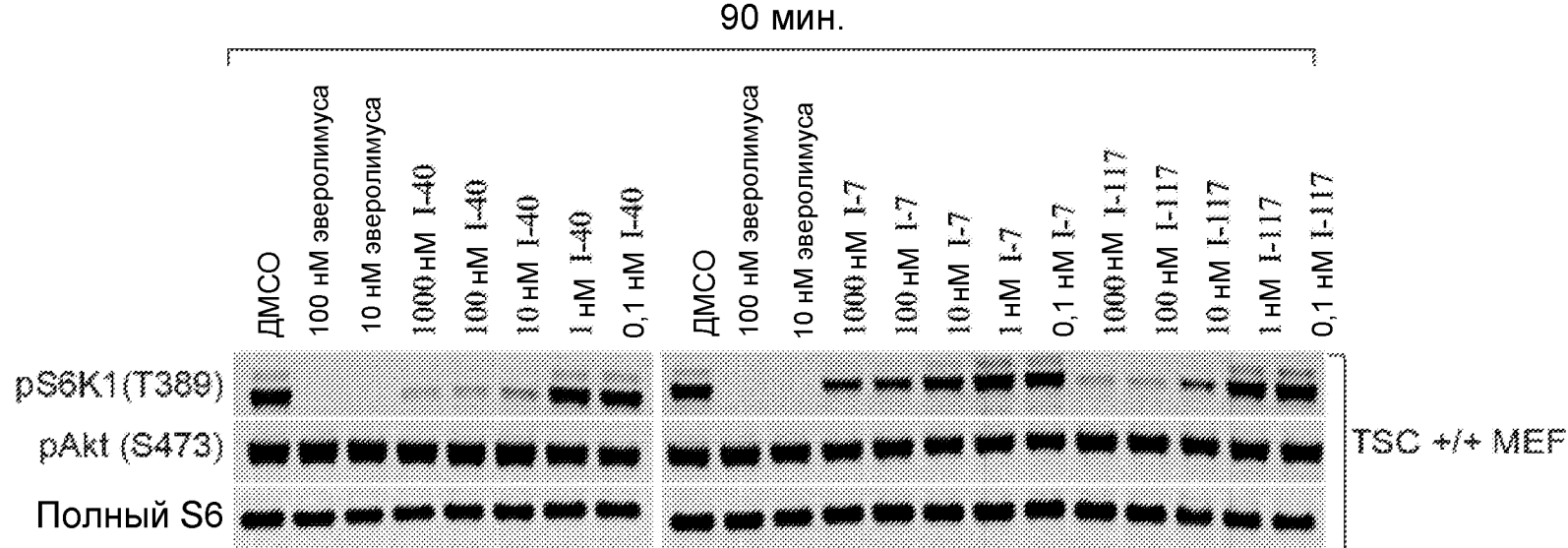


ФИГ. 13

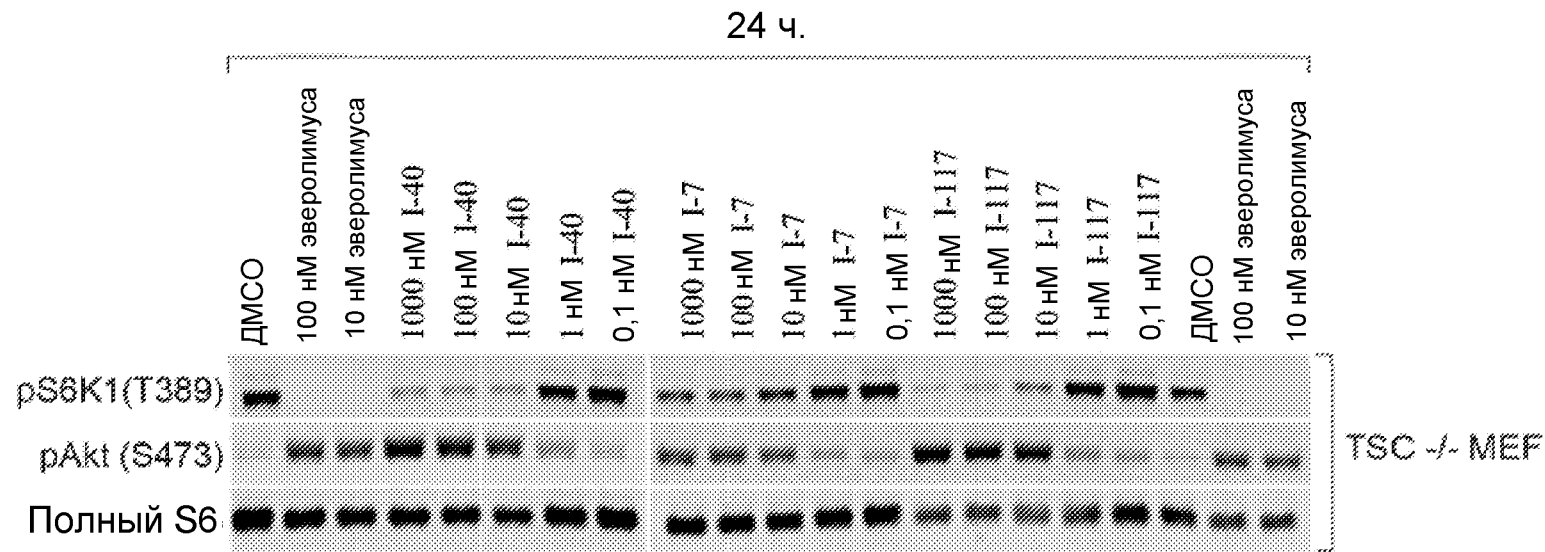


ФИГ. 14

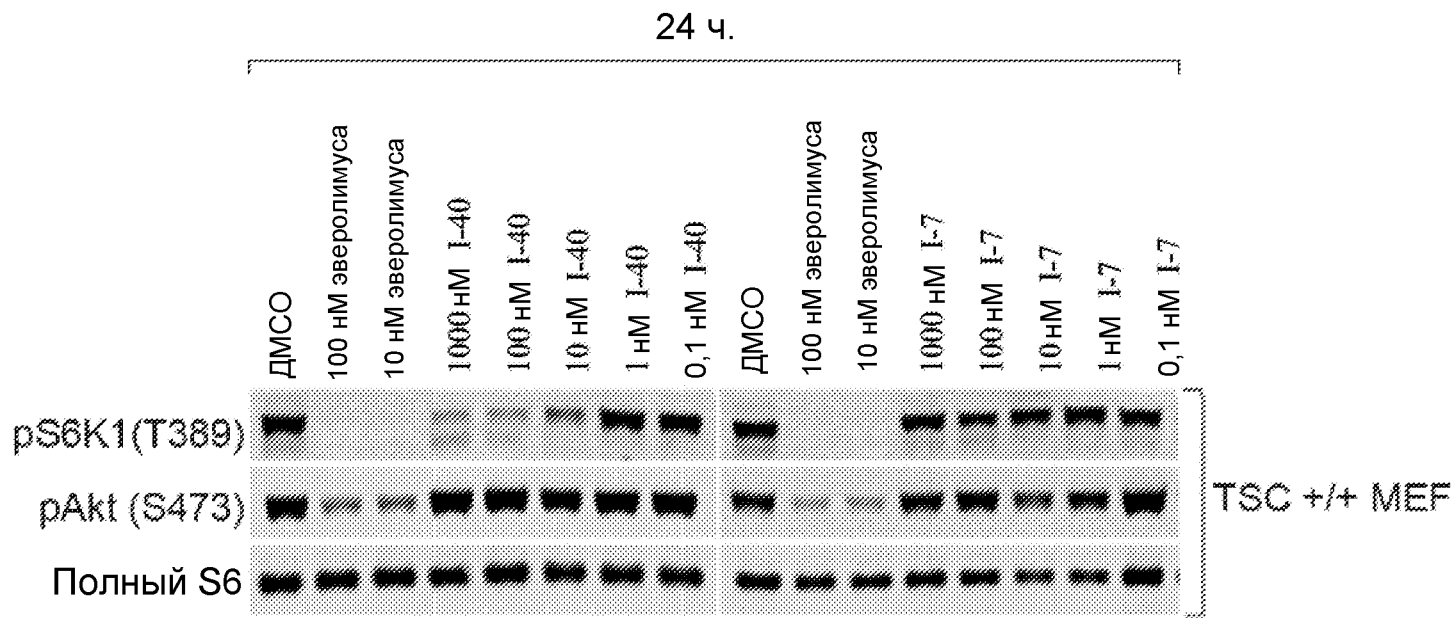




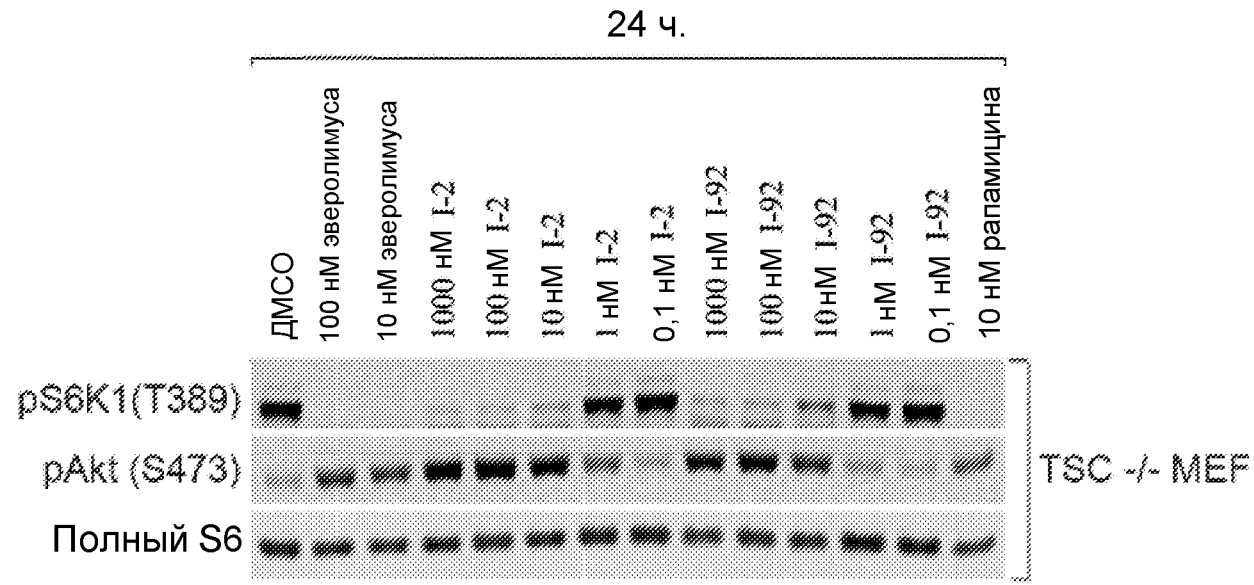
ФИГ. 15



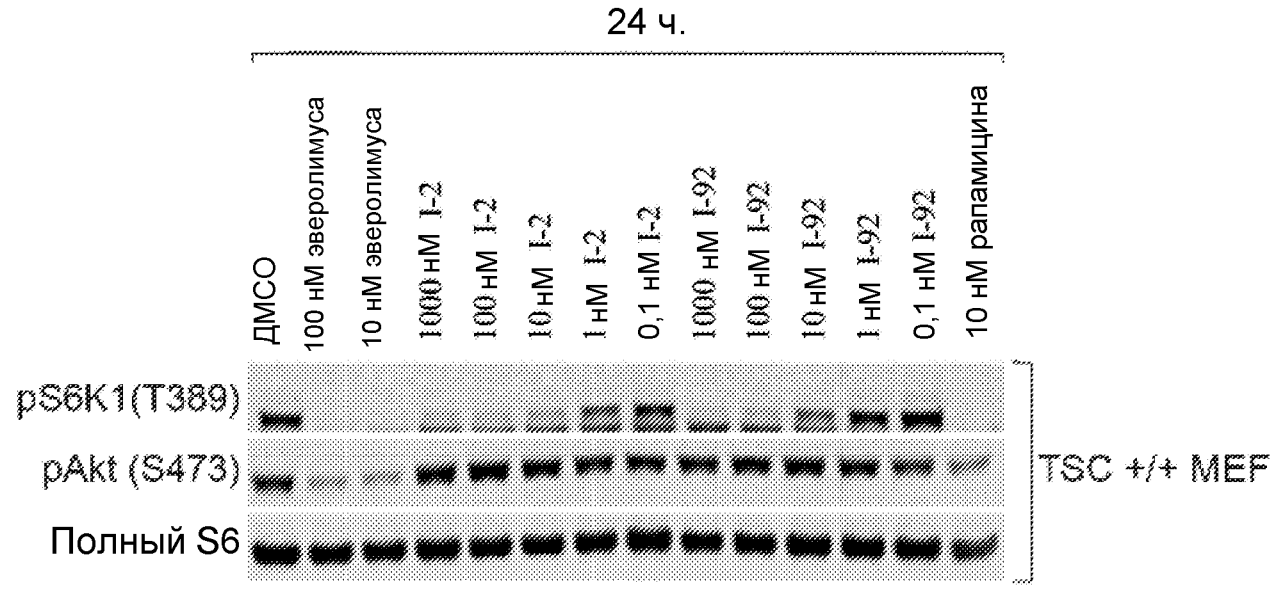
ФИГ. 16



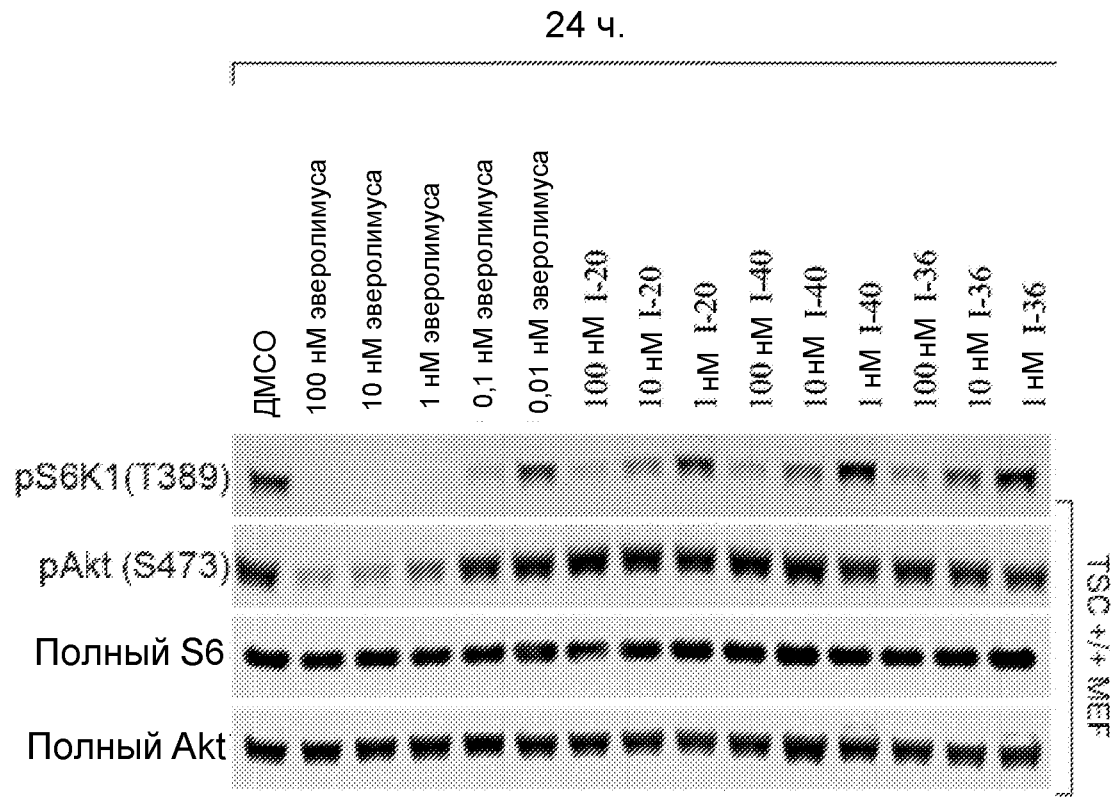
ФИГ. 17



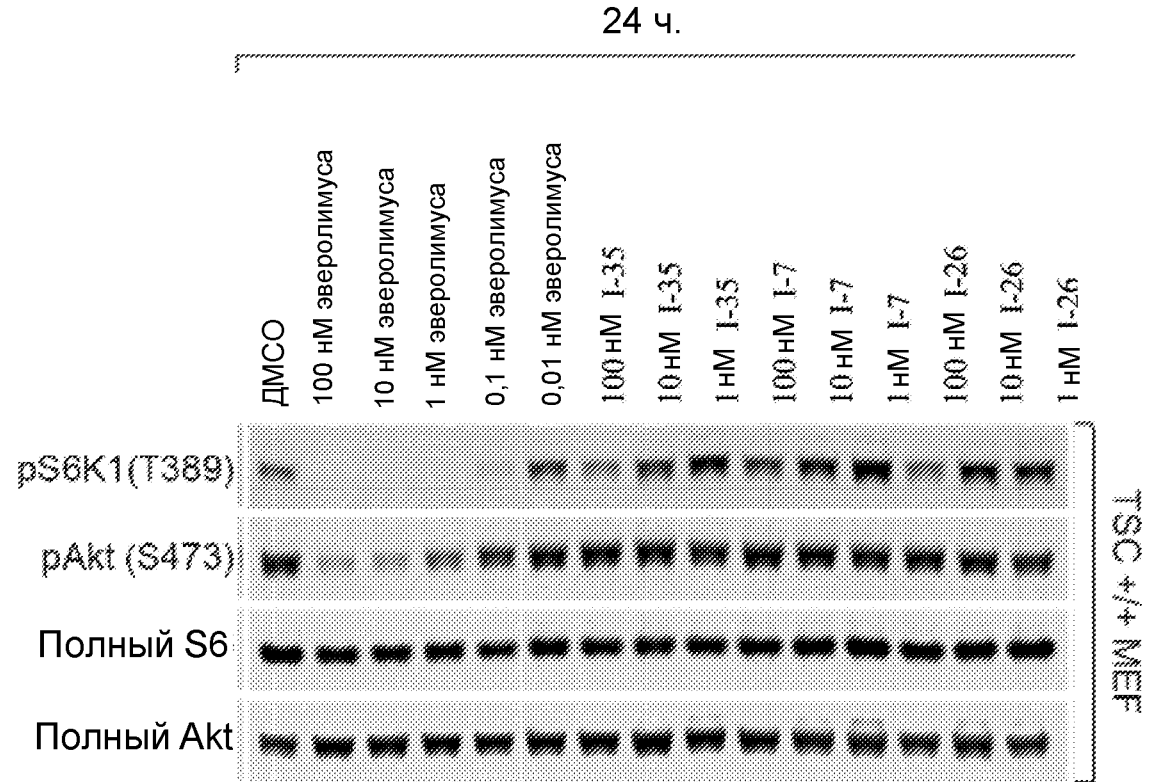
ФИГ. 18



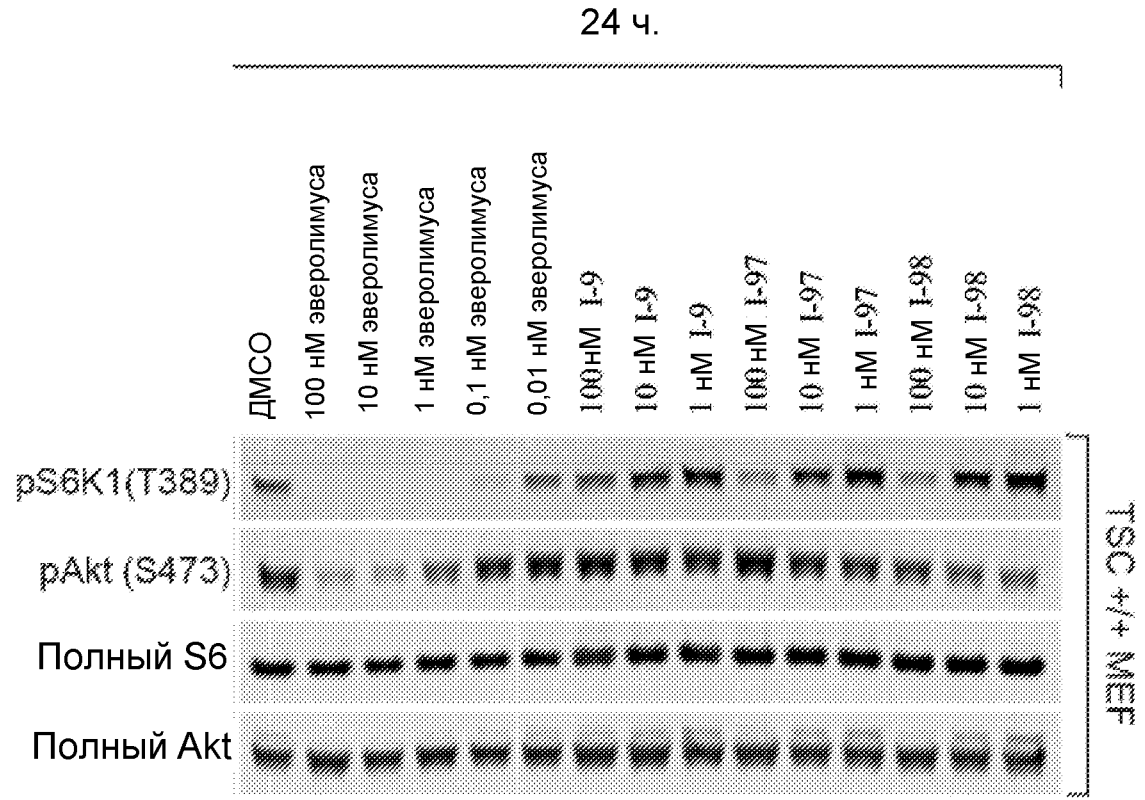
ФИГ. 19



ФИГ. 20

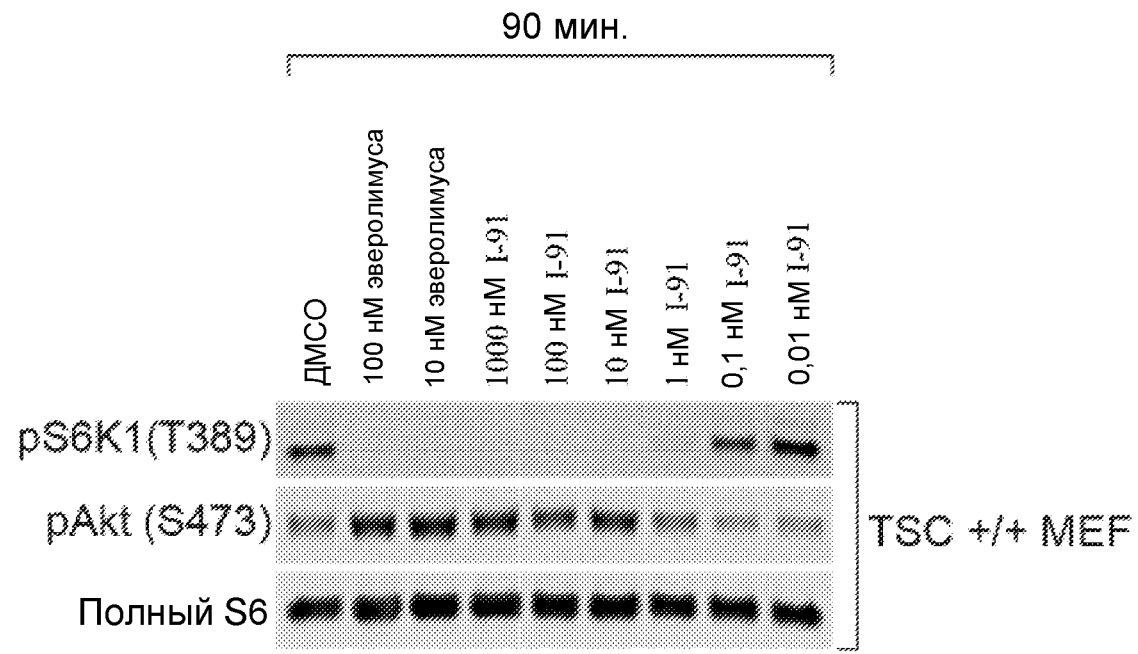


ФИГ. 21

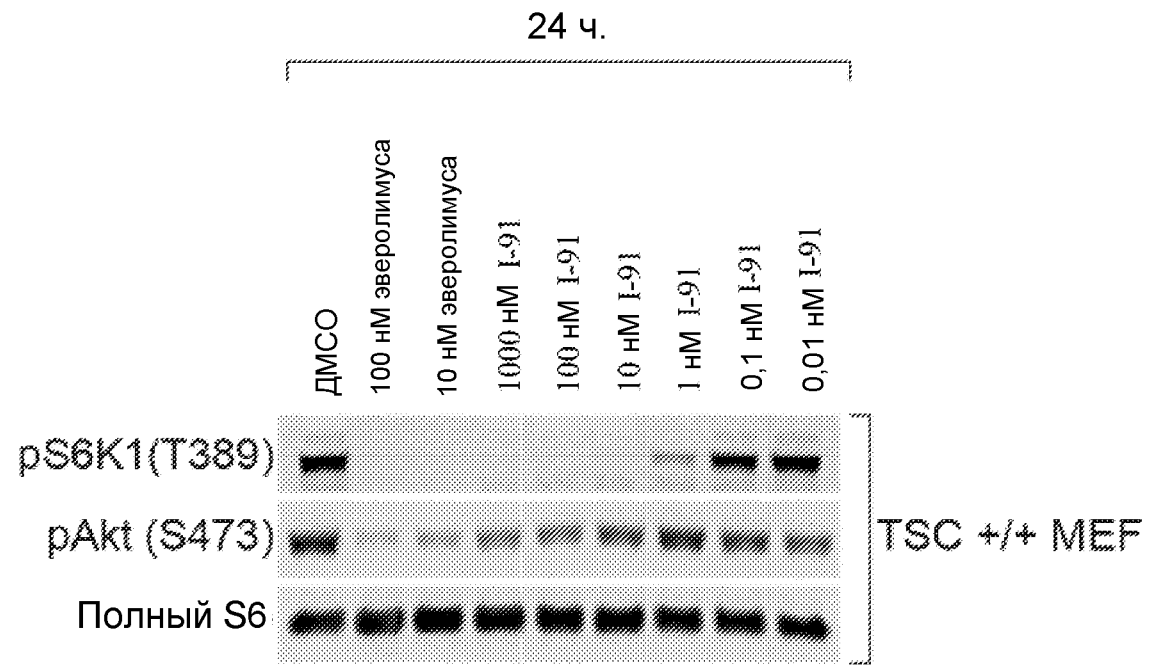


ФИГ. 22

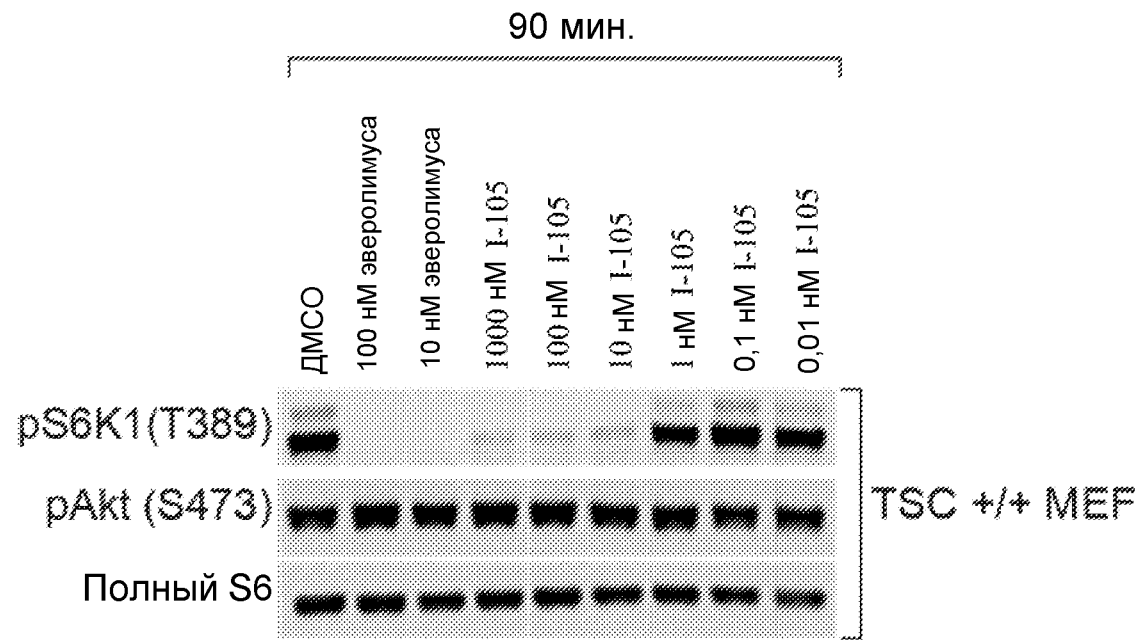




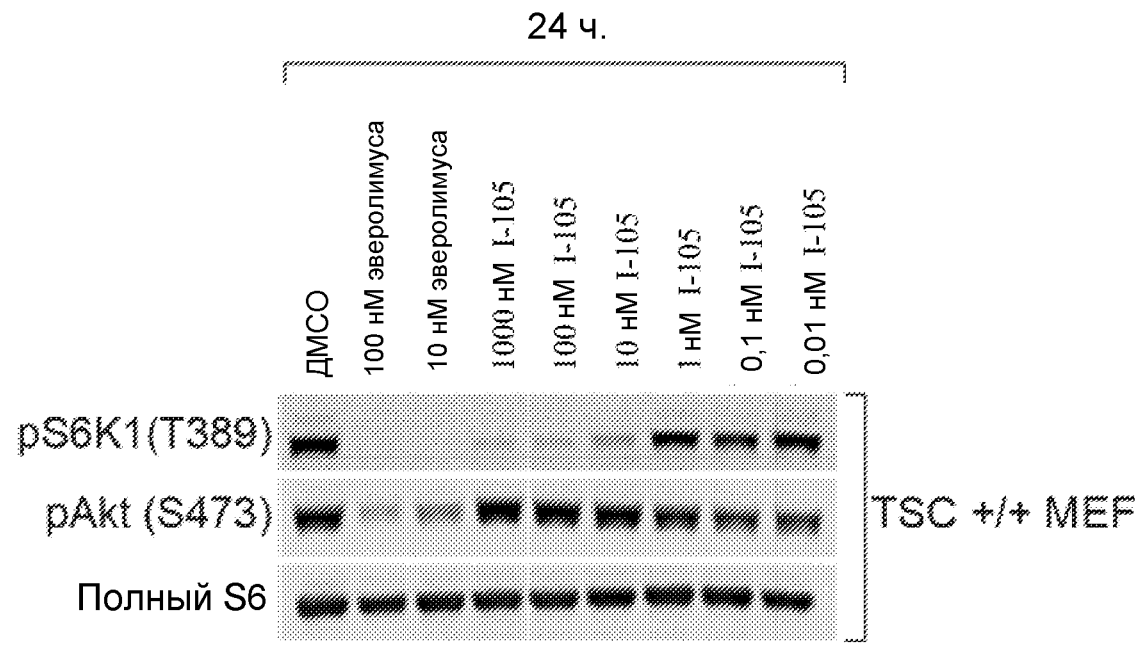
ФИГ. 23



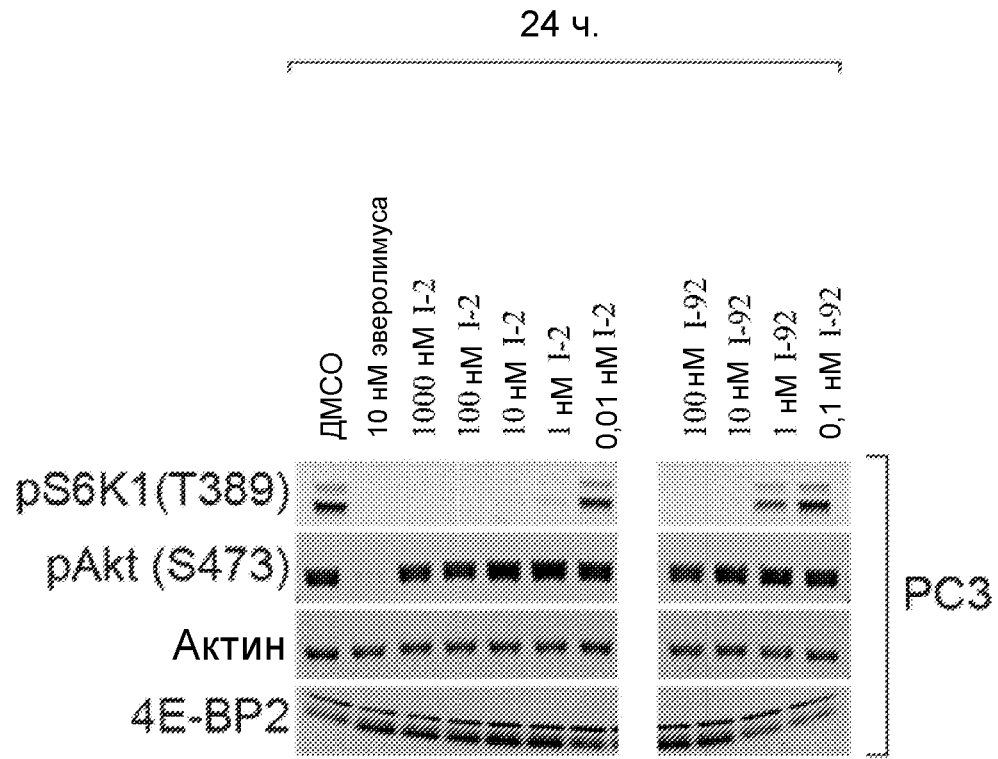
ФИГ. 24



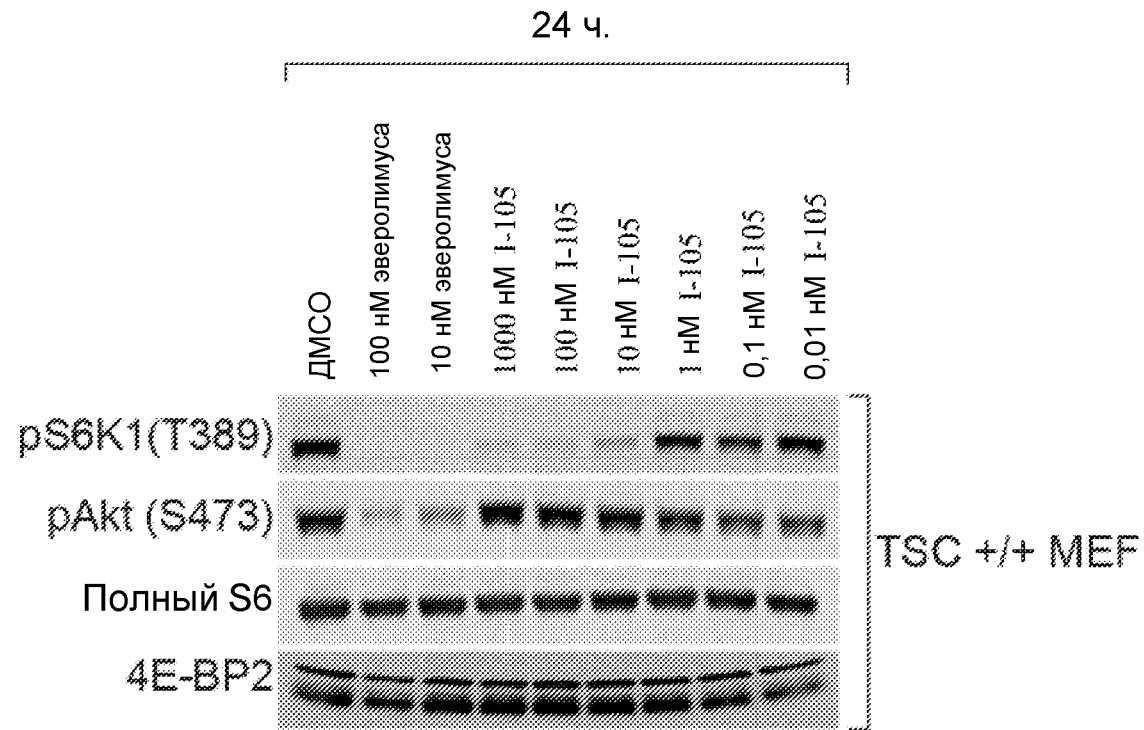
ФИГ. 25



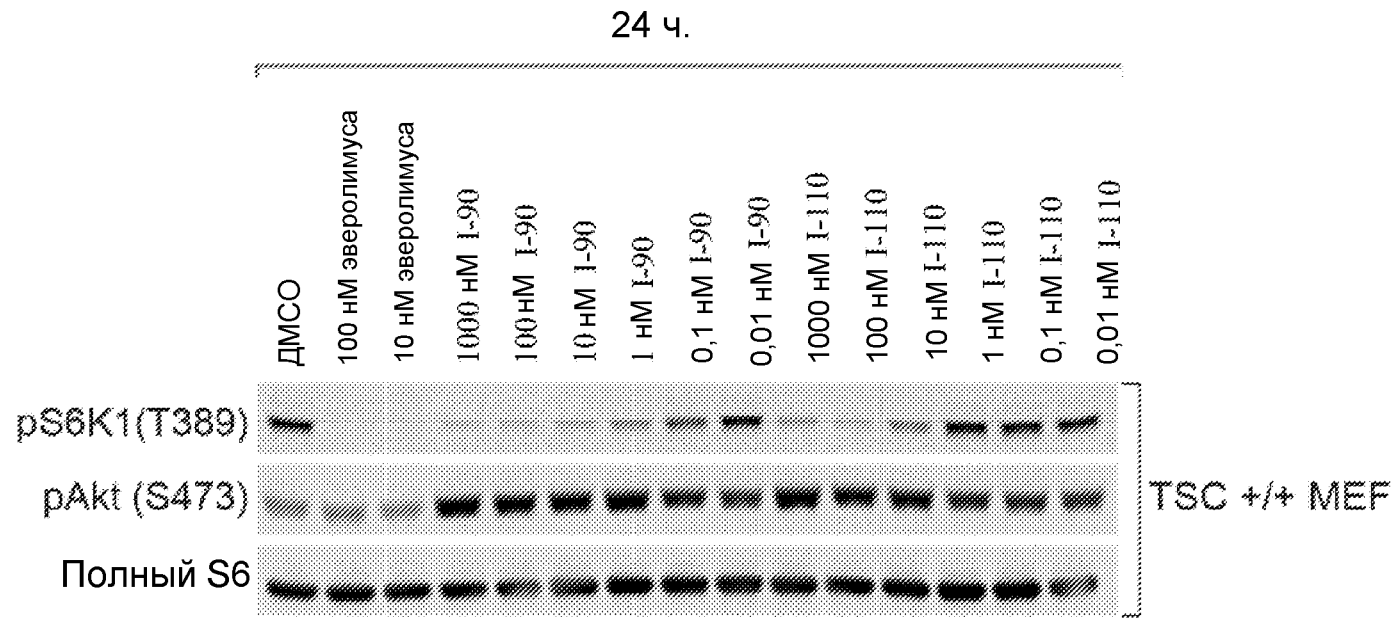
ФИГ. 26



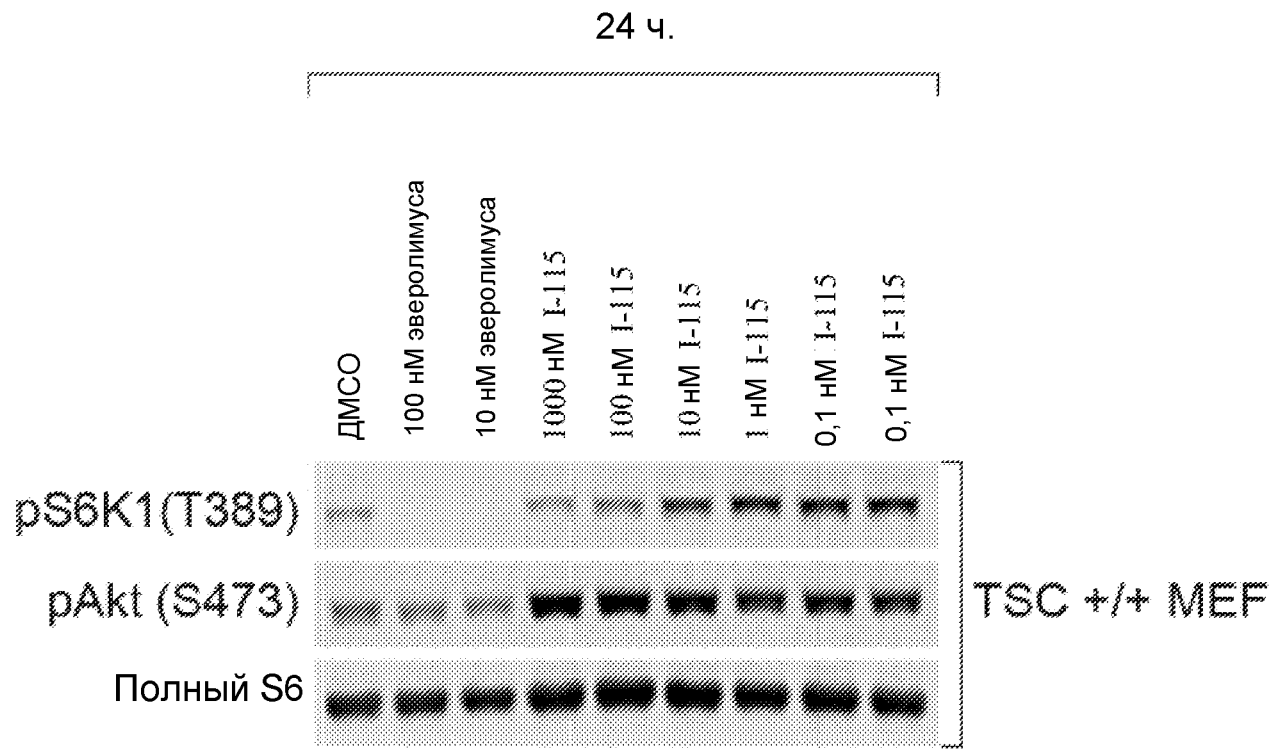
ФИГ. 27



ФИГ. 28

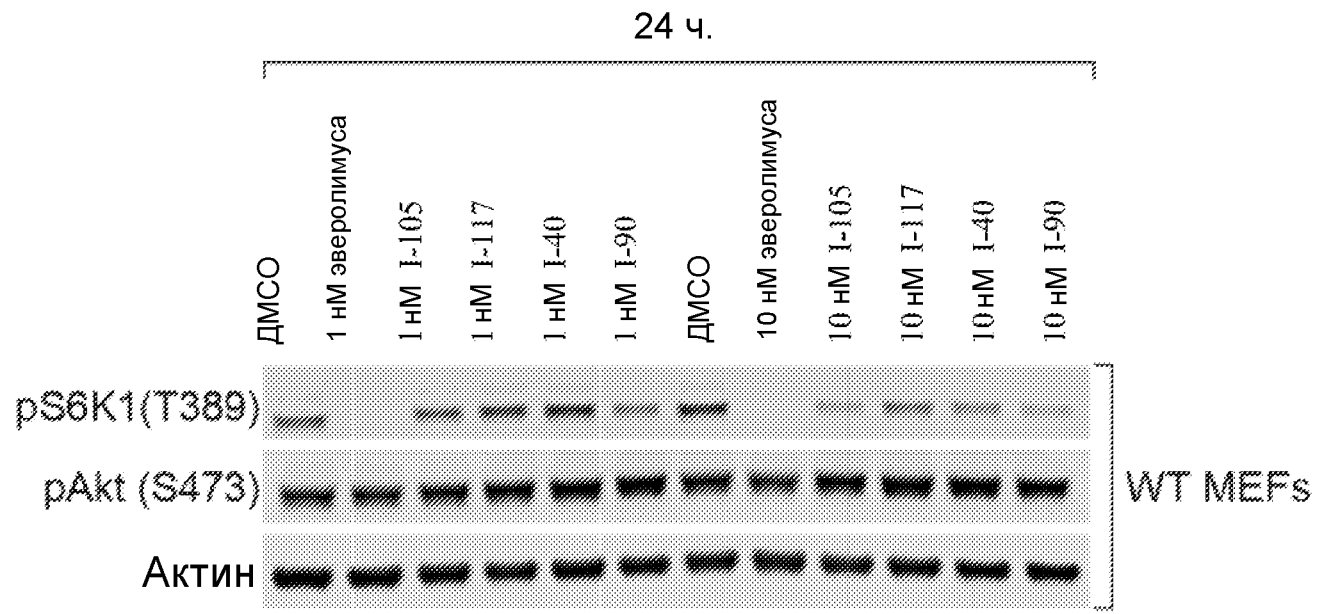


ФИГ. 29

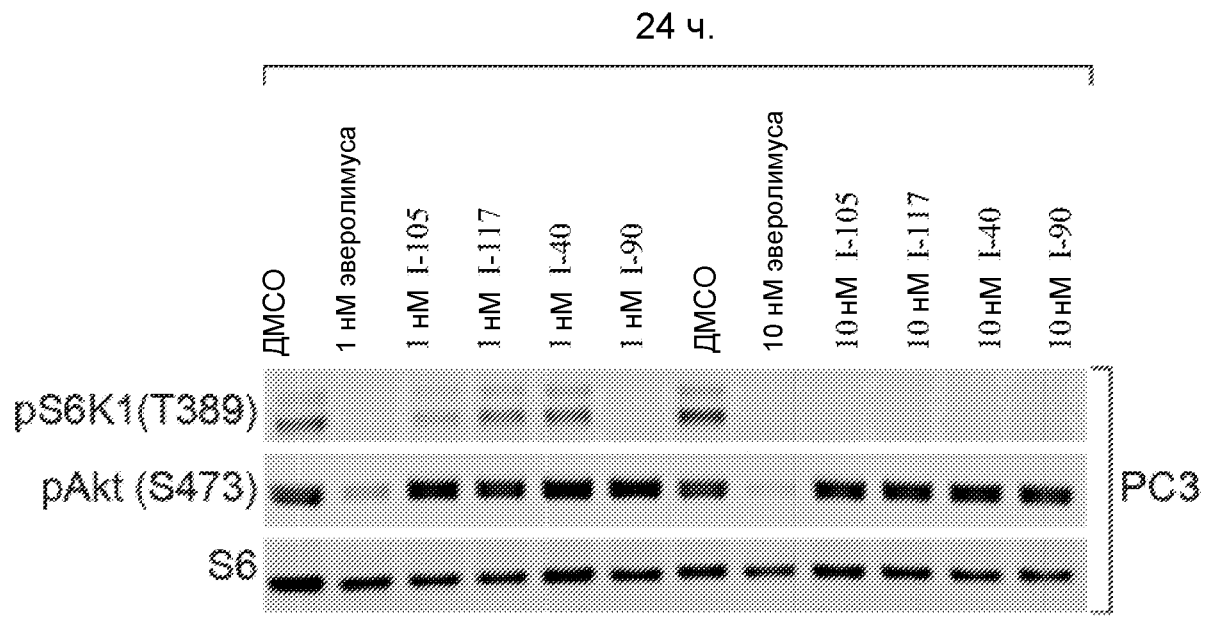


ФИГ. 30

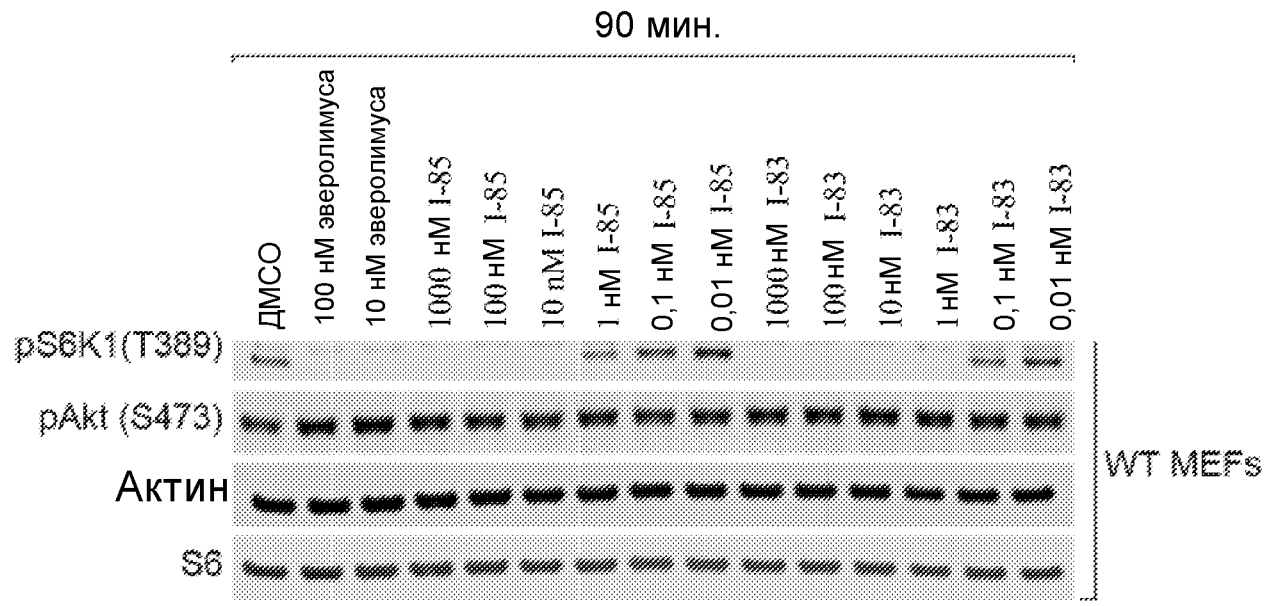




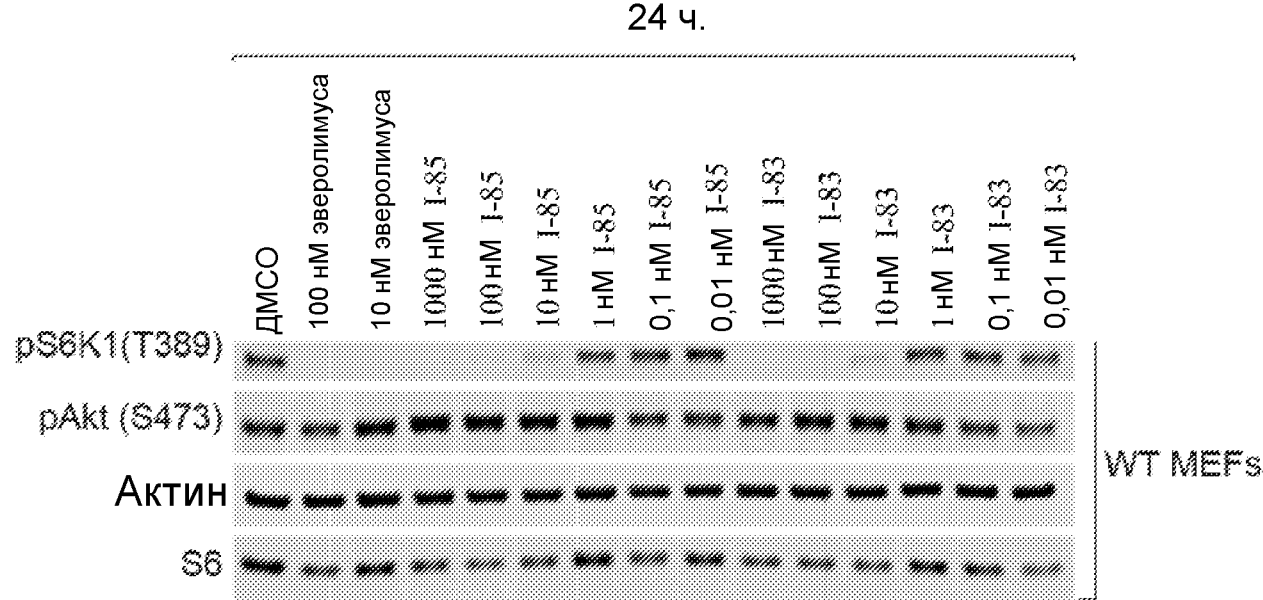
ФИГ. 31



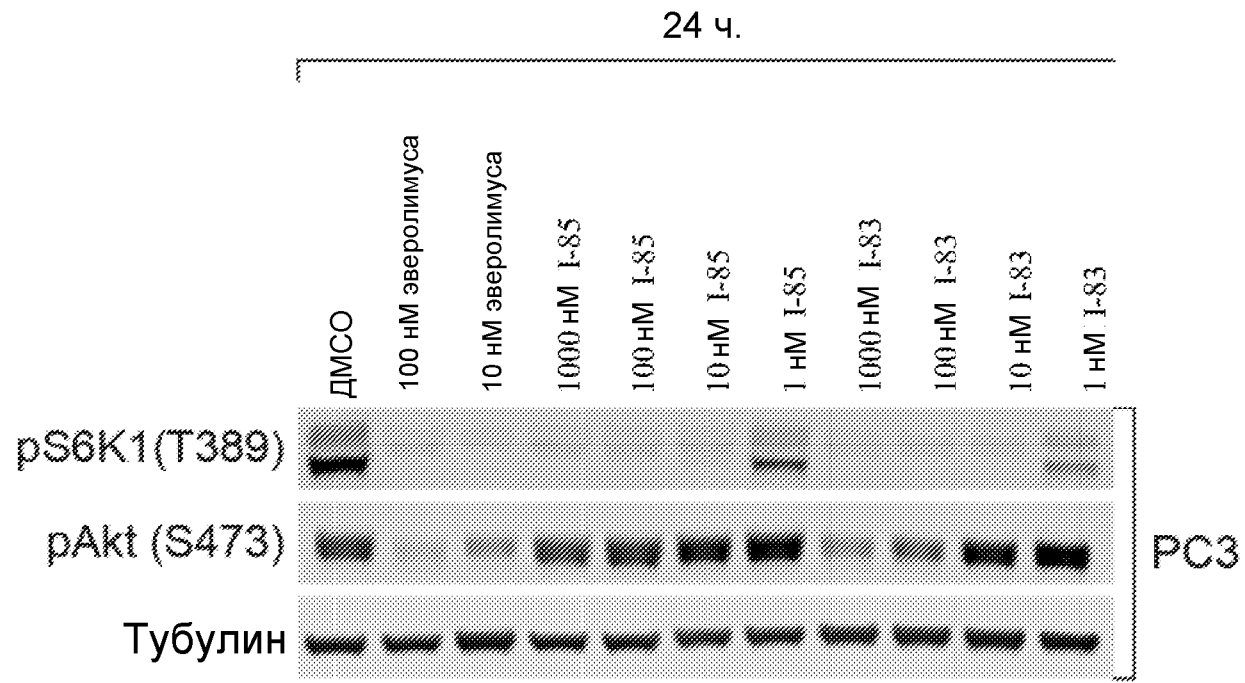
ФИГ. 32



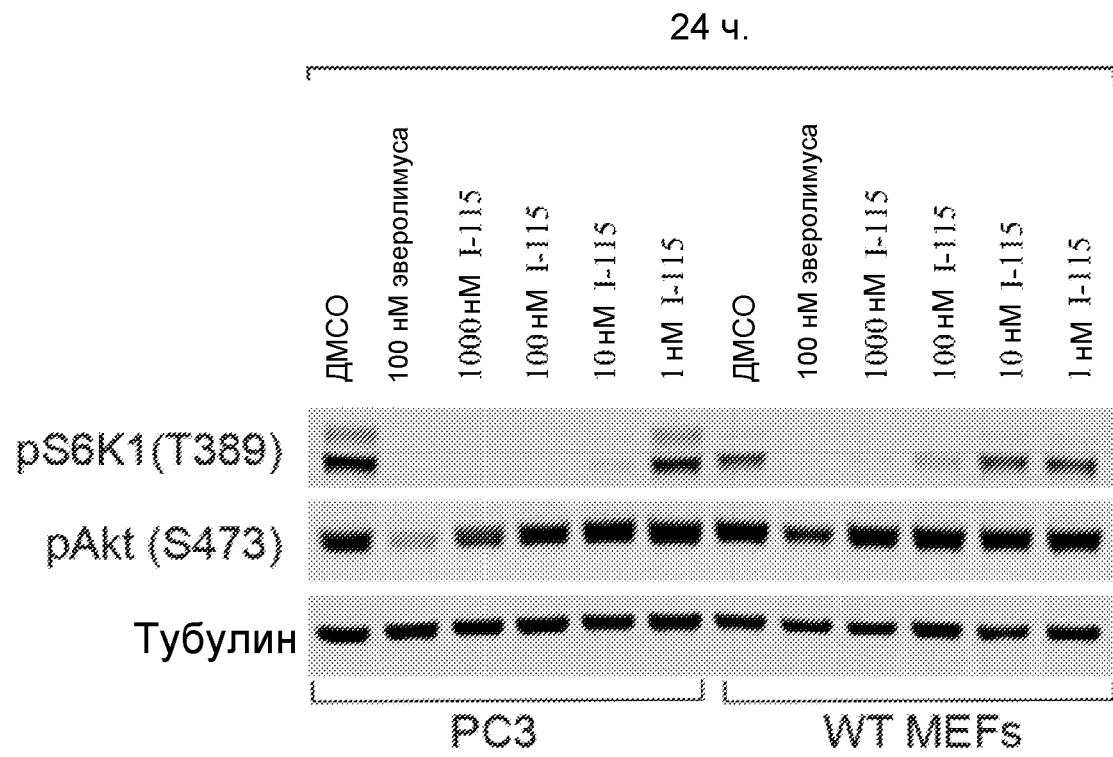
**ФИГ. 33**



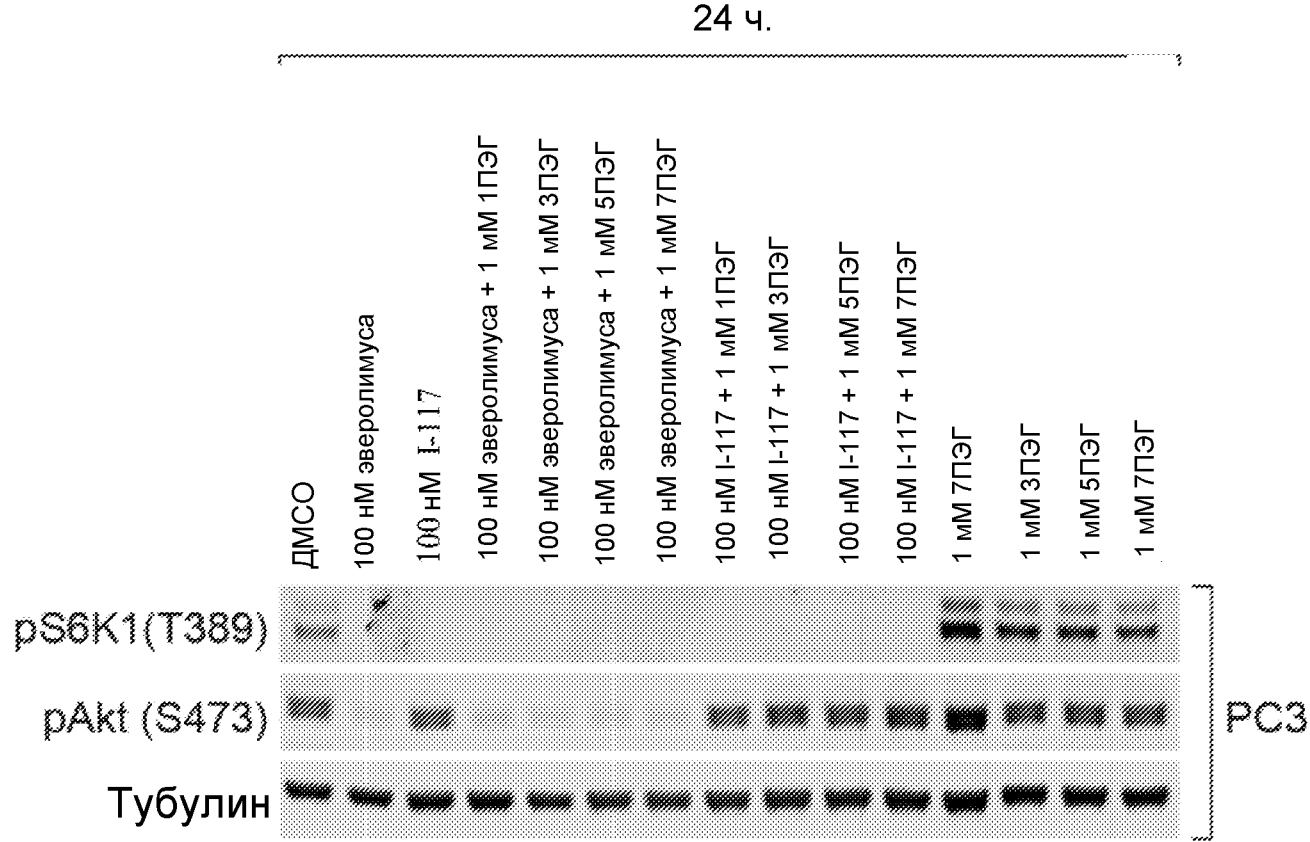
ФИГ. 34



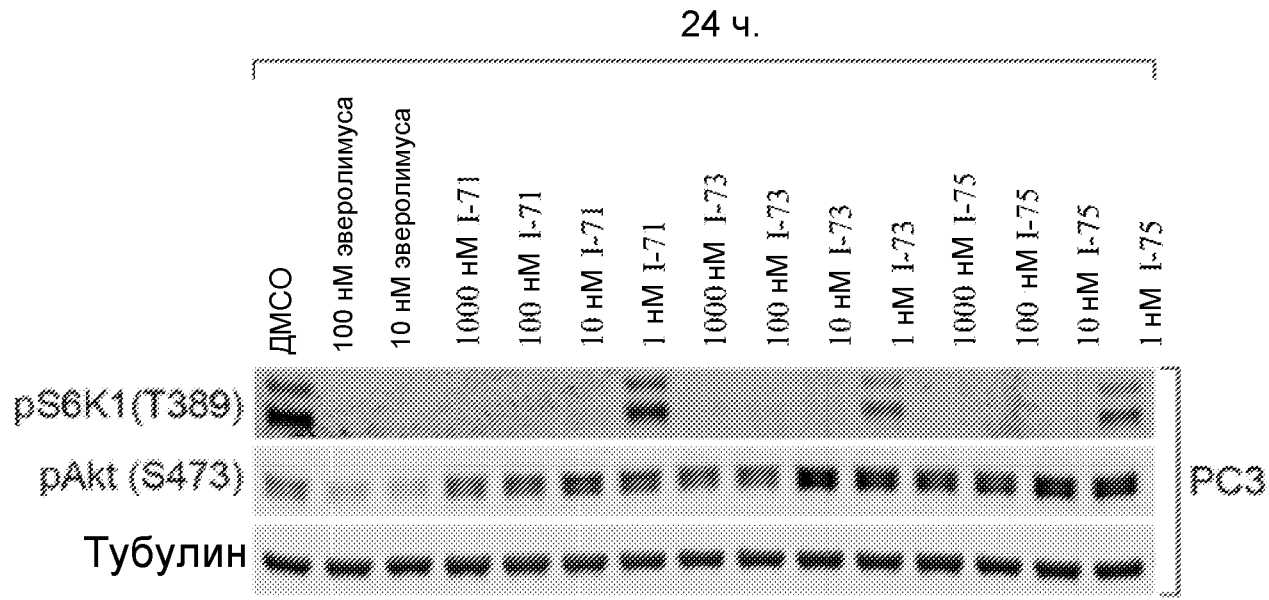
ФИГ. 35



ФИГ. 36

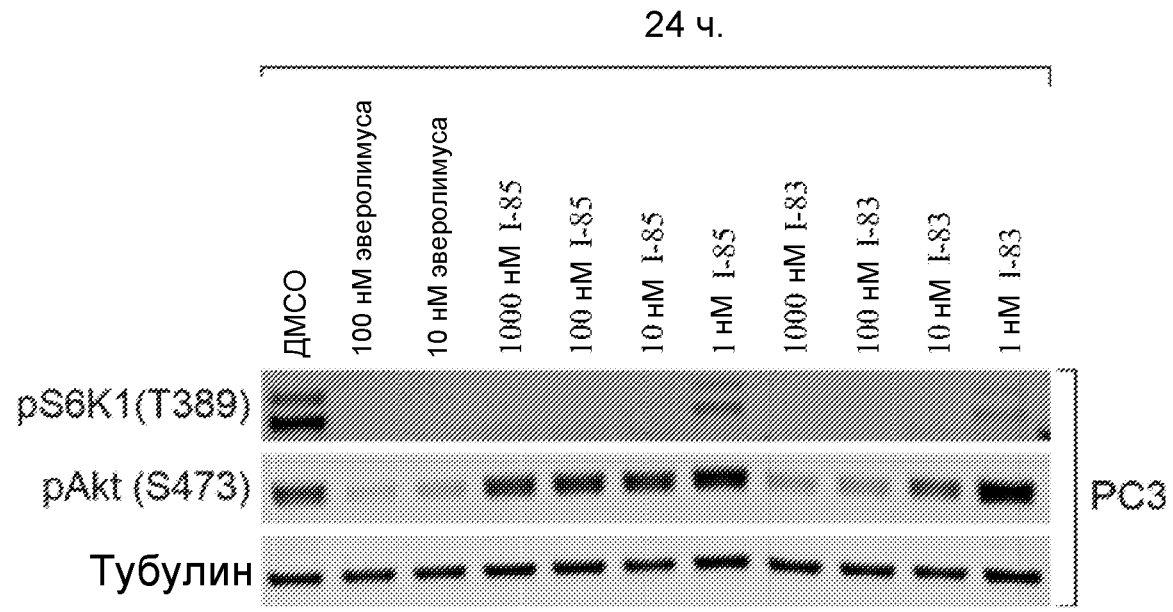


ФИГ. 37

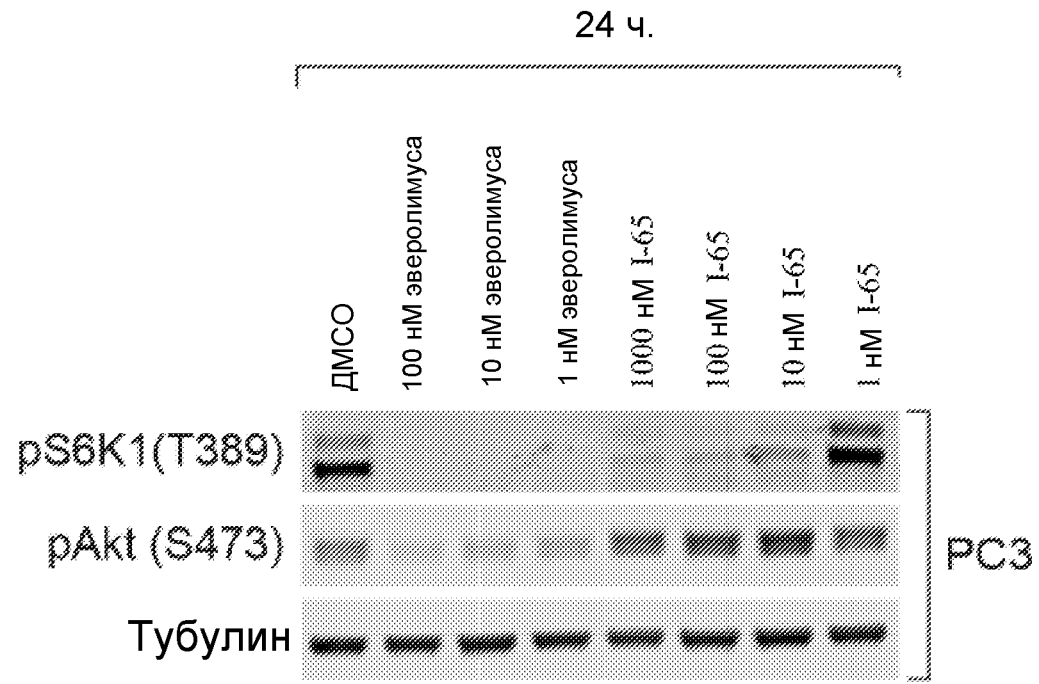


ФИГ. 38

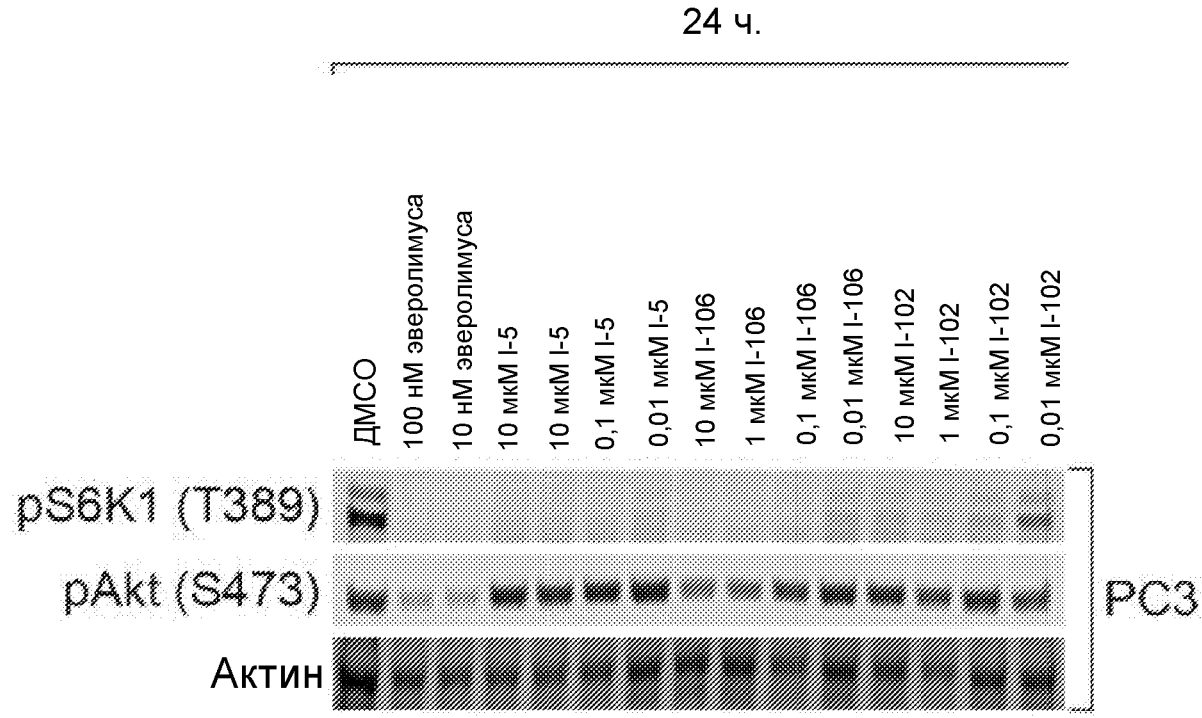




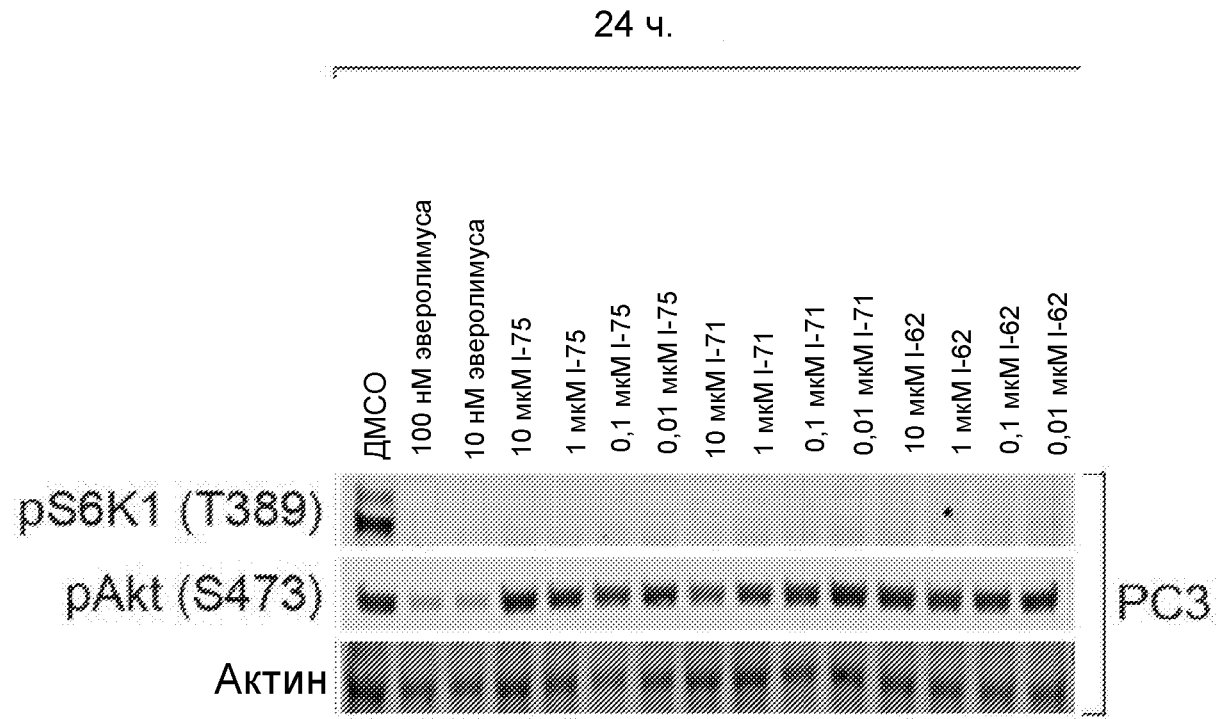
ФИГ. 39



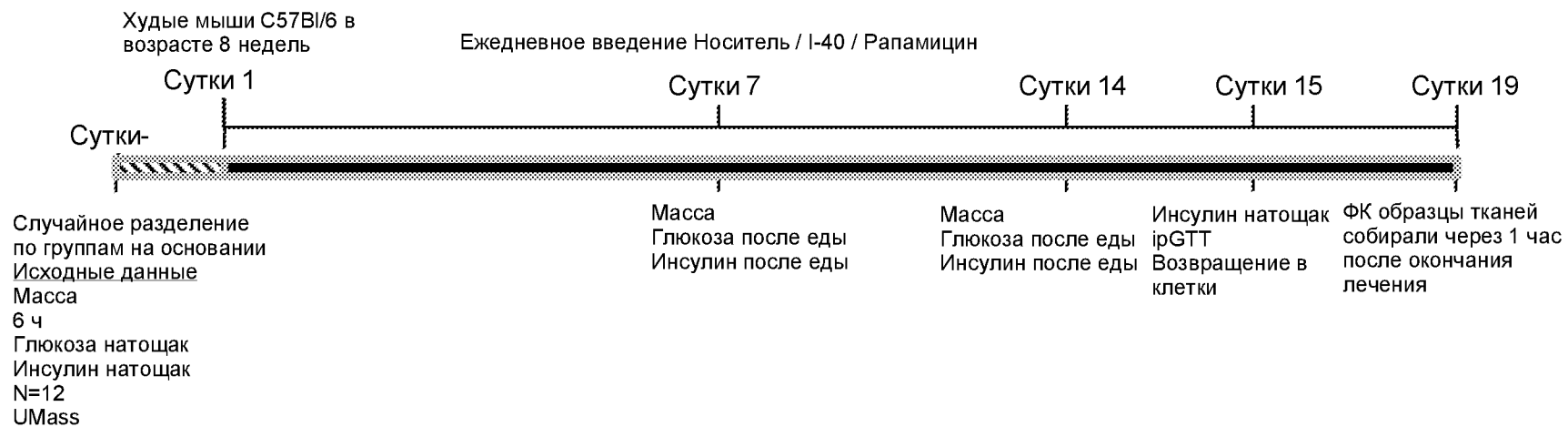
ФИГ. 40



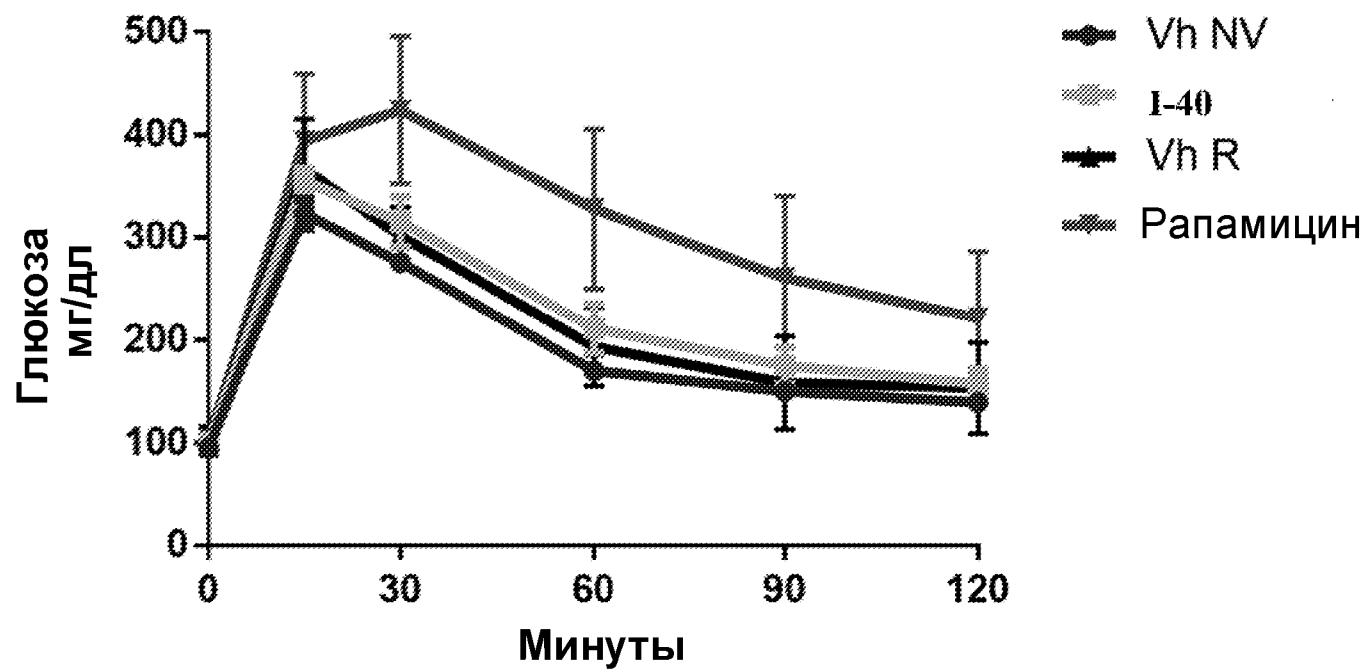
ФИГ. 41



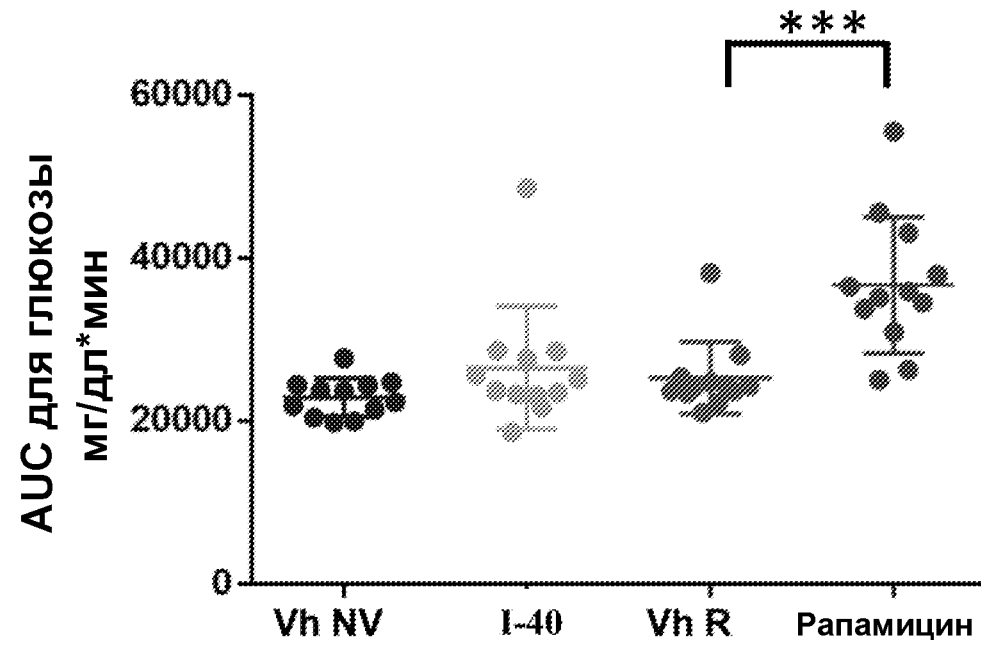
ФИГ. 42



ФИГ. 43



ФИГ. 44



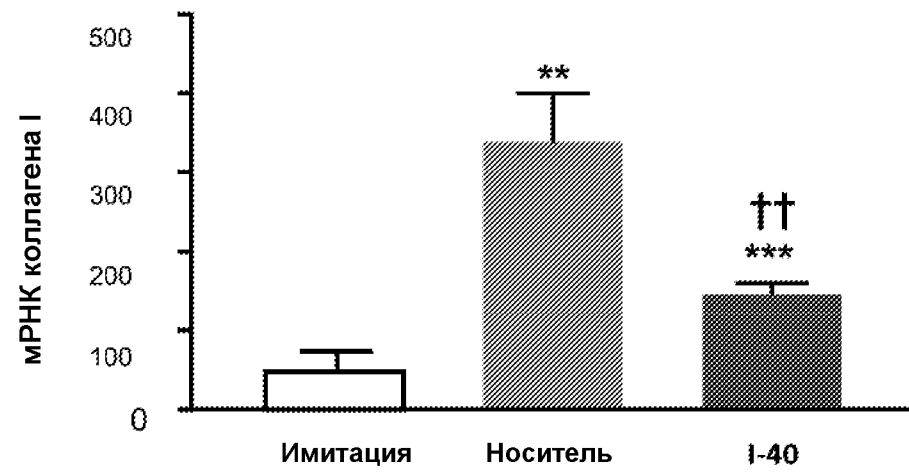
ФИГ. 45

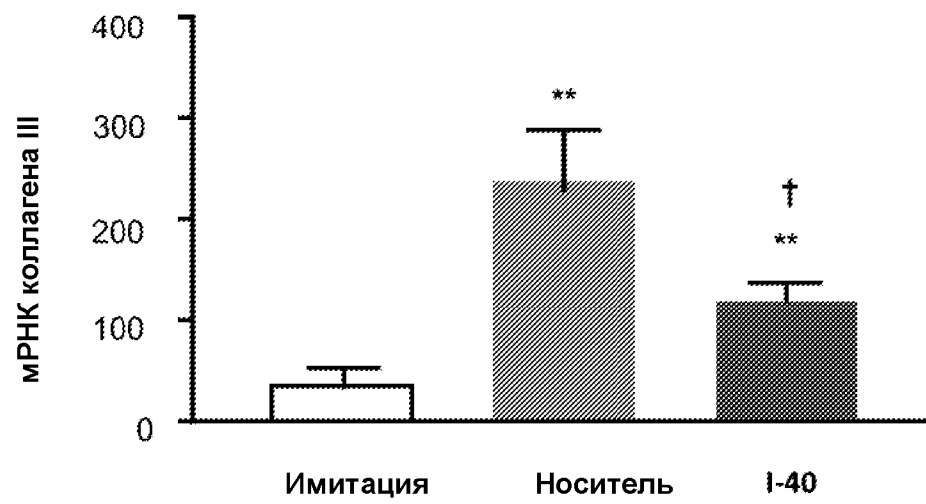


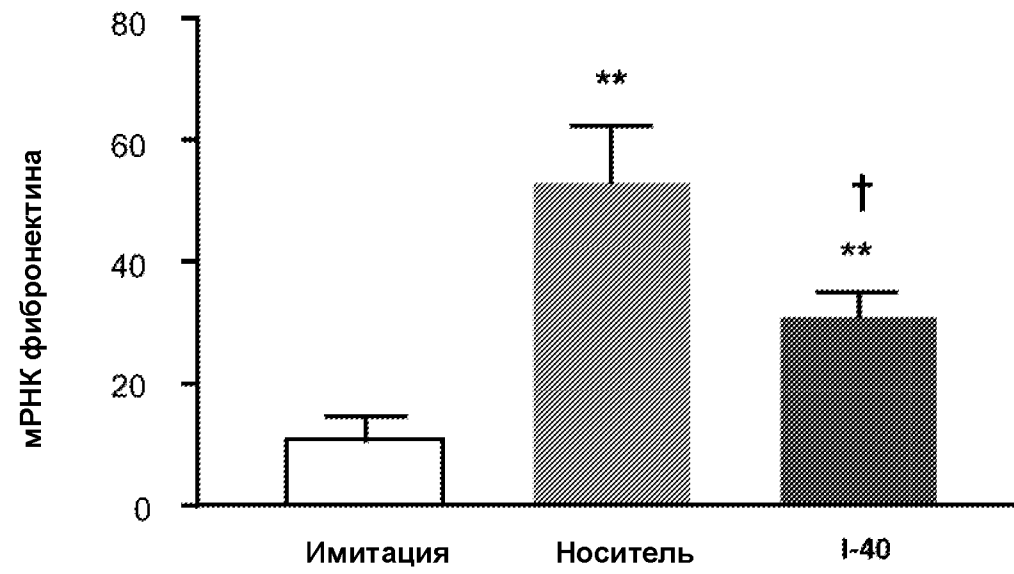
**ФИГ. 46**

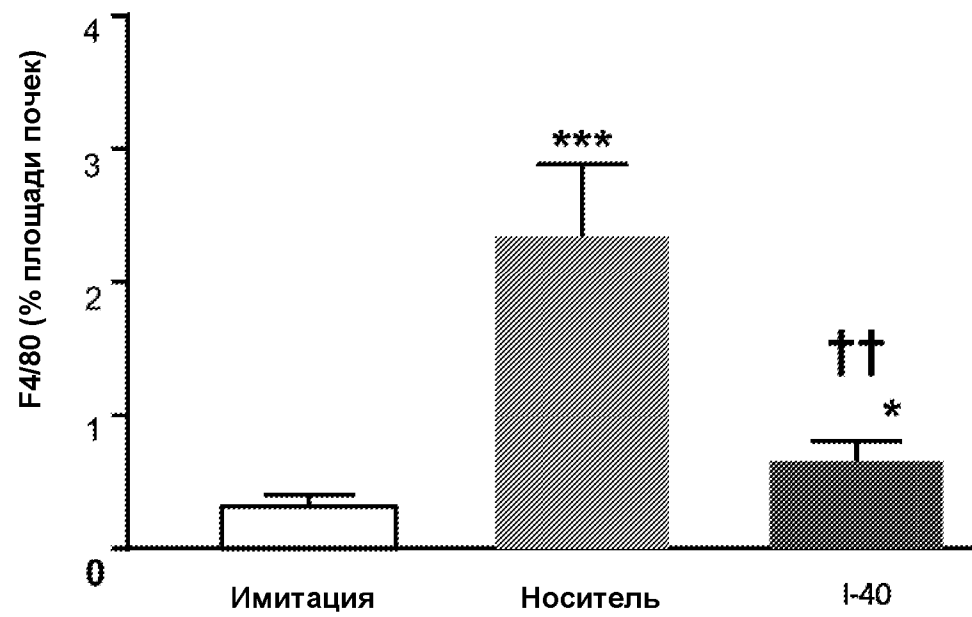


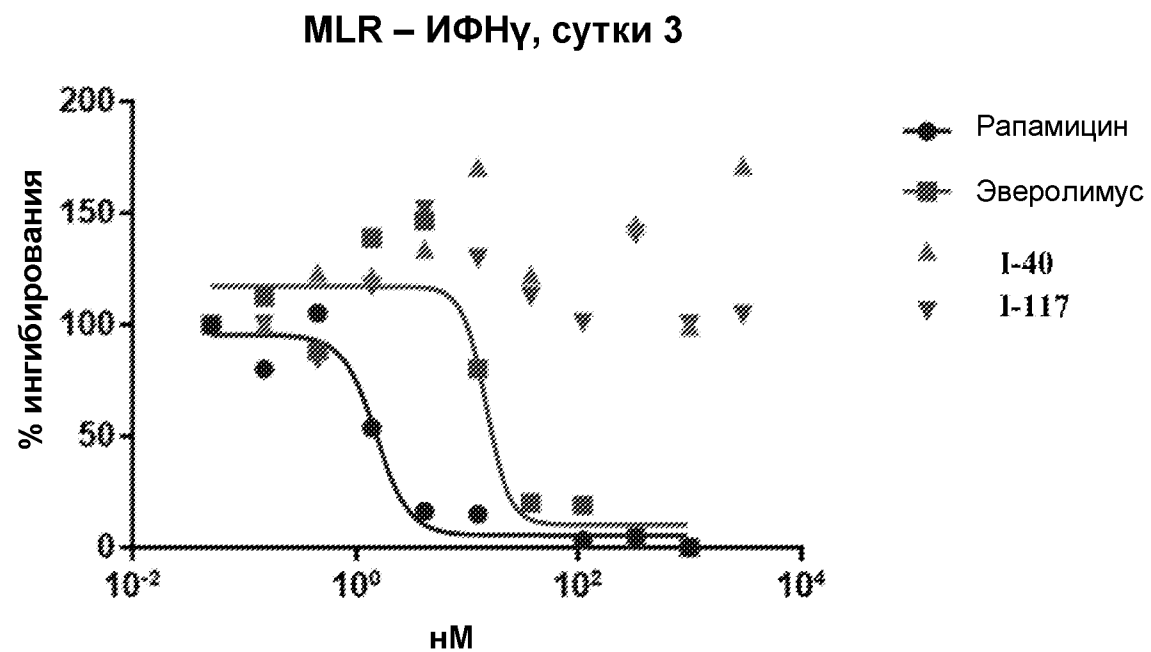


**ФИГ. 48**

**ФИГ. 49**

**ФИГ. 50**

**ФИГ. 51**



ФИГ. 52