

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191983** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.12.01

(51) Int. Cl. *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.01.22

(54) **МОДУЛЯТОРЫ mTORC И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 62/795,482

(32) 2019.01.22

(33) US

(86) PCT/US2020/014671

(87) WO 2020/154447 2020.07.30

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

(72) Изобретатель:

Цаннис Стелиос Т., Массей Иэн Дж.,
Фройдбизе Александре, Еппе Гийом
(US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Новые аналоги рапамицина и их применение раскрыты в данном документе. Аналоги рапамицина по настоящему изобретению демонстрируют повышенную специфичность к mTORC1 и пониженную специфичность к mTORC2 относительно рапамицина.

A1

202191983

202191983

A1

PCT/US2020/014671**МПК:****A61K 31/436 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)****A61K 47/26 (2006.01)**

МОДУЛЯТОРЫ mTORC И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Эта заявка имеет приоритет Предварительной заявки на патент США № 62/795,482, поданной 22 января 2019 года, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Терапевтический потенциал рапамицина был установлен при многих хронических заболеваниях, от болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона до диабета и сердечно-сосудистого заболевания. Однако чрезвычайно высокий профиль безопасности рапамицина для длительного лечения ограничен его применением для лечения различных заболеваний. Рапамицин, соединение, разрешенное к применению FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США), ингибирует передачу сигнала mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), что приводит к увеличению продолжительности жизни целого ряда видов, но все же он может вызывать неблагоприятные эффекты, такие как периферический отек, гиперхолестеролемию, изъязвления слизистых оболочек, абдоминальная боль, головная боль, тошнота, диарея, боль, констипация, гипертриглицеридемия, гипертензия, повышенный уровень креатинина, лихорадка, инфекция мочевых путей, анемия, артралгия и тромбоцитопения. Учитывая осложнения, связанные с рапамицином, необходимы новые агенты.

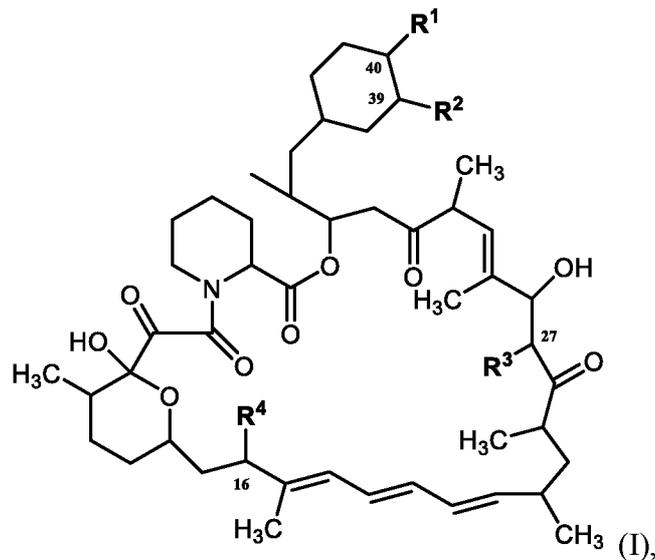
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Считается, что при длительном лечении рапамицин ингибирует mTORC1 (комплекс 1 mTOR) напрямую, а mTORC2 (комплекс 2 mTOR) опосредованно. Последние данные показали, что ингибирование mTORC1 является ответственным за эффекты, связанные с увеличением продолжительности жизни, в то время как ингибирование mTORC2 не связано с продолжительностью жизни и является ответственным за несколько неблагоприятных эффектов рапамицина, таких как нарушение чувствительности к инсулину, гомеостаз глюкозы и нарушение регуляции липидного обмена.

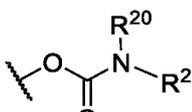
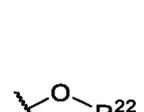
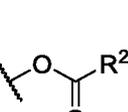
Соединения, описанные в данном документе, были получены путем синтеза библиотеки уникальных аналогов рапамицина (рапалогов) и скрининга этой библиотеки в клетках РС3 для идентификации рапалогов, которые демонстрируют различные степени селективного ингибирующего действия на mTORC1 (по сравнению с рапамицином). Выбрали подмножество этих рапалогов и исследовали зависимость доза-ответ их ингибирующего действия на mTORC1 и mTORC2 с целью идентификации соединений, которые ингибируют mTORC1 и демонстрируют минимальное ингибирование mTORC2.

В некоторых аспектах изобретения предложен аналог рапамицина, где этот аналог рапамицина может быть модифицированным по одному или обоим положениям C16 и C40 относительно рапамицина. Аналог рапамицина может иметь pIC50 9,0 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и pIC50 6,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего.

Аналог рапамицина может быть представлен структурой формулы I:



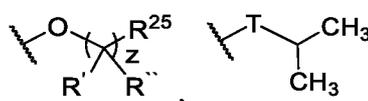
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ может быть выбран из гидроксигруппы, , , ,  и возможно замещенного гетероарила;

R² может быть выбран из водорода, возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый,

возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси и алкоксилалкила;

R^3 может быть выбран из водорода, возможно замещенной группы C_1-C_6 алкокси, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы C_2-C_6 алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый, возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси и алкоксилалкила; и

R^4 может быть выбран из метокси,  или возможно замещенного гетероарила;

где возможно замещенный гетероарил R^1 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкоксигруппы- C_1-C_6 алкила;

где возможно замещенный гетероарил R^4 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидроксигруппы- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкоксигруппы- C_1-C_6 алкила;

R^{20} может быть выбран из водорода и возможно замещенного C_1-C_6 алкила;

R^{21} может быть выбран из возможно замещенного C_1-C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{22} может быть выбран из возможно замещенного C_2-C_6 алкила, возможно замещенного бензила, $-Si(R^{24})_3$ и $-P(=O)(R^{24})_2$;

R^{23} может быть выбран из возможно замещенного C_1-C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{24} может представлять собой возможно замещенный C_1-C_6 алкил;

где заместители на R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} независимо могут быть выбраны в каждом случае из галогена, $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)-W$, $-SR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-P(O)(OR^{30})_2$, $-OP(O)(OR^{30})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{30})$ и $-CN$; C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{30})_2$,

$-N(R^{30})C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-P(O)(OR^{30})_2$, $-OP(O)(OR^{30})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{30})$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-C(O)R^{30}$, $-C(O)N(R^{30})_2$, $-N(R^{30})C(O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-P(O)(OR^{30})_2$, $-OP(O)(OR^{30})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{30})$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- R^{30} , C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый r может быть выбран из 1 или 2;

n может быть выбран из 1-4;

W может быть выбран из $-OH$ и $-CH_3$,

R^{30} независимо может быть выбран в каждом случае из водорода, группы $-Si(C_{1-6}алкил)_3$; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, группы $-OSi(C_{1-6}алкил)_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, C_{1-10} алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила, группы $-O-C_{1-10}$ алкил, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла и галогеналкила;

z может быть равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R' и R'' независимо могут быть выбраны из водорода, галогена, $-OR^{31}$ и C_{1-3} алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и $-OR^{31}$;

T может представлять собой S или O ;

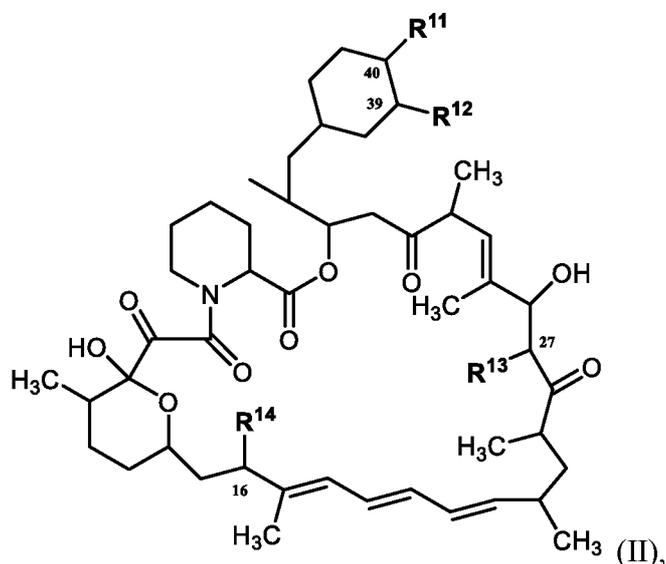
R^{25} может быть выбран из $-OR^{31}$, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла;

где заместители на R^{25} независимо могут быть выбраны в каждом случае из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-P(O)(OR^{31})_2$, $-OP(O)(OR^{31})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{31})$ и $-CN$; C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-P(O)(OR^{31})_2$, $-OP(O)(OR^{31})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{31})$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более

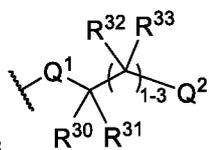
заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{31}$, $-\text{SR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{31})$, $-\text{CN}$, C_1 -алкила, C_2 -алкенила, C_2 -алкинила; и

R^{31} независимо может быть выбран в каждом случае из водорода, группы $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_3$; и C_1 - 10 алкила, C_2 - 10 алкенила, C_2 - 10 алкинила, C_3 - 12 карбоцикла и 3- 12 -членного гетероцикла, каждый из которых возможно может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OH}$, группы $-\text{OSi}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, C_1 - 10 алкила, $-\text{C}_1$ - 10 галогеналкила, группы $-\text{O-C}_1$ - 10 алкил, C_2 - 10 алкенила, C_2 - 10 алкинила, C_3 - 12 карбоцикла и 3- 12 -членного гетероцикла.

Соединение по изобретению может быть представлено структурой формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

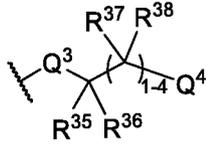


R^{11} выбран из R^{30} , R^{31} и $-\text{OCH}_3$;

R^{12} выбран из водорода, гидрокси и возможно замещенной группы C_1 - C_6 алкокси, где заместители на группе C_1 - C_6 алкокси независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, группы C_2 - C_6 алкокси, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на карбоцикле или гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила;

R^{13} выбран из водорода, гидрокси и возможно замещенной группы C_1 -

С₆алкокси, где заместители на группе С₁-С₆алкокси независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галоген, циано, нитро, группы С₂-С₆алкокси, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на карбоцикле или гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;



R¹⁴ выбран из , -O-(CH₂)₀₋₁T и -O-CH(CH₃)₂;

T представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;

Q¹ и Q³ независимо выбраны из -O-, -OC(=O)NR⁴¹-, -S- и -NR⁴⁰-;

Q² выбран из возможно замещенного С₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла, -OR³⁴, -(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W и -N(R³⁹)₂, где заместители на С₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;

Q⁴ выбран из возможно замещенного С₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и -OR⁴², где заместители на С₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;

R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из водорода, гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;

каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкоксид и алкоксид-С₁-С₆алкила;

каждый R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного С₁-С₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на С₁-С₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкоксид, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R³⁹ выбран из водорода, С₁-С₆алкила, галогеналкила и алкоксид-С₁-С₆алкила;

каждый R^{40} выбран из водорода и возможно замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы C_2 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

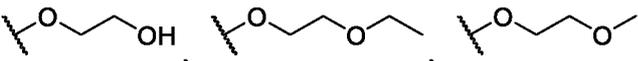
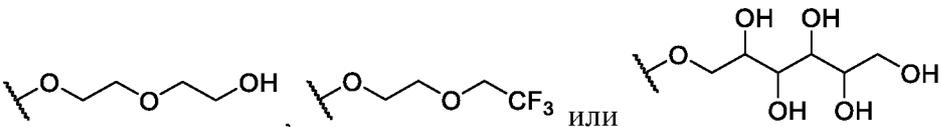
каждый R^{41} выбран из водорода и возможно замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы C_2 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R^{42} выбран из водорода, возможно замещенного C_1 - C_6 алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C_1 - C_6 алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый p выбран из 1 или 2;

n выбран из 2-4;

W выбран из $-OH$ и $-OCH_3$;

где, когда R^{11} представляет собой  или , тогда R^{14} не представляет собой .

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий введение соединения с pIC_{50} 9,0 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и pIC_{50} 6,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий введение соединения с pIC_{50} 9,5 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и pIC_{50} 5,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, включающий длительное введение описанного в данном документе аналога рапамицина или соединения нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, где заболевание выбрано из хронического заболевания. Хроническое заболевание может быть выбрано из заболевания, при котором mTORC1 гиперактивирован.

Хроническое заболевание может быть выбрано из заболевания, при котором полезно ингибирование mTORC1. В некоторых воплощениях хроническое заболевание может быть выбрано из нейродегенеративного заболевания, нейрокутанного заболевания, нарушения развития нервной системы, mTORопатий, таупатий, когнитивных расстройств, эпилепсий, расстройств аутистического спектра, аутоиммунных заболеваний, метаболических заболеваний, рака, заболеваний, связанных с нарушением аутофагии, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, мышечной атрофии, воспалительных заболеваний, глазных болезней или возрастных заболеваний, которые приводят к гиперактивации mTORC1, включающих снижение иммунной активности у пожилых людей. Хроническое заболевание может представлять собой mTORопатию, например туберозный склероз.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, где соединение может представлять собой аналог рапамицина.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании изобретения, включены в него посредством ссылки в той степени, как если бы каждая индивидуальная публикация, каждый патент или каждая патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки. В той мере, в какой публикации, патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, находятся в противоречии с раскрытием изобретения, содержащимся в описании изобретения, данное описание изобретения превалирует и/или имеет приоритет над любым таким противоречащим материалом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя предпочтительные воплощения настоящего изобретения показаны и описаны в данном документе, специалистам в данной области будет очевидно, что такие воплощения приведены только в качестве примера. Многочисленные варианты, изменения и замены теперь будут осуществляться специалистами в данной области без отклонения от изобретения. Следует иметь в виду, что при практическом осуществлении изобретения могут быть использованы различные альтернативы воплощениям изобретения, описанным в данном документе. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем изобретения, и что тем самым охвачены способы и структуры в пределах объема формулы изобретения и их эквиваленты.

Определения

Если не дано иного определения, все использованные технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены в него посредством ссылки.

Используемая в описании и в формуле изобретения форма единственного числа включает в себя понятия во множественном числе, если контекст четко не диктует иное.

Термин “соль” или “фармацевтически приемлемая соль” относится к солям, образуемым различными органическими и неорганическими противоионами, известными в данной области. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пирувиновую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Органические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., конкретно такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых воплощениях фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Фармацевтически приемлемая соль также относится к любой соли, которая

может образовывать *in vivo* в результате введения кислоты другую соль или пролекарство, которое превращается в кислоту или соль. Соль содержит одну или более ионных форм соединения, таких как конъюгированная кислота или основание, ассоциированная(ое) с одним или более соответствующими противоионами. Соли могут образовывать или включать в себя одну или более депротонированных кислотных групп (например, карбоновых кислот), одну или более протонированных основных групп (например, аминов) или и тех, и других (например, цвиттерионы).

Используемый в данном документе термин "по существу в чистой форме" означает, что соединение получено в форме, которая по существу не содержит других соединений (в частности, поликетидов или других аналогов рапамицина) при получении в процессах ферментации, особенно в процессе ферментации, включающем подачу стартовой кислоты, как описано в данном документе, в штамм-производитель рапамицина, который был генетически изменен с целью удаления или инактивации гена *garK* или его гомолога. Например, чистота соединения составляет по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% относительно содержания поликетидов в форме, в которой он присутствует. Следовательно, как до, так и после приготовления в виде фармацевтического продукта в различных воплощениях соединения, описанные в данном документе, соответственно составляют по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% содержания поликетидов в композиции или продукте.

В некоторых воплощениях композиции по изобретению могут содержать два или более энантиомеров соединения, где на долю единственного энантиомера приходится по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс., по меньшей мере примерно 98% масс., или по меньшей мере примерно 99% масс. или более от общей массы всех стереоизомеров. Способы получения по существу чистых энантиомеров известны специалистам в данной области. Например, единственный стереоизомер, например энантиомер, по существу не содержащий его стереоизомера, может быть получен путем разделения рацемической смеси с использованием такого метода, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений могут быть разделены и выделены любым подходящим методом, включая,

но без ограничения: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими методами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров напрямую в хиральных условиях. Другой подход для разделения энантиомеров заключается в применении хиральной колонки Diacel и элюировании с использованием органической подвижной фазы, такой как фаза, изготавливаемая компанией Chiral Technologies (www.chiraltech.com) на платной основе.

“Изомеры” представляют собой разные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. “Стереоизомеры” представляют собой изомеры, которые различаются только расположением атомов в пространстве. “Энантиомеры” представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не накладываются друг на друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является “рацемической” смесью. Термин “(±)” используется для обозначения рацемической смеси, где это подходит. “Диастереоизомеры” или “диастереомеры” являются стереоизомерами, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютную стереохимию конкретно указывают согласно R-S системе Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, тогда стереохимия по каждому хиральному атому углерода может быть конкретно указана либо символом R, либо символом S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация не известна, могут быть обозначены символами (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризации света при длине волны натриевой D-линии. Некоторые соединения, описанные в данном документе, содержат один или более асимметрических центров и могут, таким образом, приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, асимметрические центры которых могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Настоящие химические вещества, фармацевтические композиции и способы включают в себя все такие возможные стереоизомеры, в том числе рацемические смеси, оптически чистые формы, смеси диастереомеров и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть

разделены стандартными методами. Оптическая активность соединения может быть проанализирована любым подходящим методом, включая, но без ограничения, хиральную хроматографию и поляризацию, и степень преобладания одного стереоизомера по сравнению с другим изомером может быть определена.

Когда стереохимия конкретно не указана, тогда некоторые молекулы, описанные в данном документе, включают в себя изомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, смеси энантиомеров, в том числе рацематы, смеси диастереомеров и другие их смеси, в той степени, в какой они могут быть получены специалистом в данной области путем рутинного экспериментирования. В некоторых воплощениях единственные энантиомеры или диастереомеры, т.е. оптически активные формы, могут быть получены в результате асимметрического синтеза или разделения рацематов или смесей диастереомеров. Разделение рацематов или смесей диастереомеров, если возможно, может быть осуществлено, например, стандартными методами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента или хроматография с использованием, например, хиральной колонки для жидкофазной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Кроме того, смесь двух энантиомеров, обогащенная одним из двух, может быть очищена с получением дополнительной оптически обогащенной формы основного энантиомера путем перекристаллизации и/или растирания.

Термин “C_{x-y}” при использовании в сочетании с химической группировкой, такой как алкил, алкенил или алкинил, означает, что группы содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин “C₁₋₆алкил” относится к насыщенным углеводородным группам, включая прямоцепочечные алкильные группы и разветвленные алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. Термин -C_{x-y}алкилен- относится к замещенной или незамещенной алкиленовой цепи, имеющей от x до y атомов углерода в алкиленовой цепи. Например -C₁₋₆алкилен- может быть выбран из метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена и гексилена, каждый из которых является возможно замещенным.

Термины “C_{x-y}алкенил” и “C_{x-y}алкинил” относятся к ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно. Термин -C_{x-y}алкенилен- относится к замещенной или незамещенной алкениленовой цепи, имеющей от x до y атомов углерода в алкениленовой цепи. Например, -C₂₋₆алкенилен- может быть выбран из этенилена,

пропенилена, бутенилена, пентенилена и гексенилена, каждый из которых является возможно замещенным. Алкениленовая цепь может иметь одну двойную связь или более чем одну двойную связь в алкениленовой цепи. Термин $-C_{x-y}$ алкинилен- относится к замещенной или незамещенной алкиниленовой цепи, имеющей от x до y атомов углерода в алкиниленовой цепи. Например, $-C_{2-6}$ алкинилен- может быть выбран из этинилена, пропинилена, бутинилена, пентинилена и гексинилена, каждый из которых является возможно замещенным. Алкиниленовая цепь может иметь одну тройную связь или более чем одну тройную связь в алкиниленовой цепи.

"Алкилен" относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой-радикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщения и предпочтительно имеющей от одного до двенадцати атомов углерода атомы, например метилен, этилен, пропилен, бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к группе-радикалу посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к группе-радикалу находятся на концевых атомах углерода соответственно. В других воплощениях алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (т.е. C_1-C_5 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (т.е. C_1-C_4 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (т.е. C_1-C_3 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (т.е. C_1-C_2 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит один атом углерода (т.е. C_1 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит пять-восемь атомов углерода (т.е. C_5-C_8 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит два-пять атомов углерода (т.е. C_2-C_5 алкилен). В других воплощениях алкилен содержит три-пять атомов углерода (т.е. C_3-C_5 алкилен). Алкиленовая цепь возможно может быть замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

"Алкенилен" относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой-радикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к группе-радикалу посредством одинарной связи. Точки

присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к группе-радикалу находятся на концевых атомах углерода соответственно. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к группе-радикалу находятся на концевых атомах углерода соответственно. В других воплощениях алкенилен содержит два-пять атомов углерода (т.е. C₂-C₅алкенилен). В других воплощениях алкенилен содержит два-четыре атома углерода (т.е. C₂-C₄алкенилен). В других воплощениях алкенилен содержит два-три атома углерода (т.е. C₂-C₃алкенилен). В других воплощениях алкенилен содержит два атома углерода (т.е. C₂алкенилен). В других воплощениях алкенилен содержит пять-восемь атомов углерода (т.е. C₅-C₈алкенилен). В других воплощениях алкенилен содержит три-пять атомов углерода (т.е. C₃-C₅алкенилен). Алкениленовая цепь возможно может быть замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

"Алкинилен" относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с группой радикалом, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к группе-радикалу посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к группе-радикалу находятся на концевых атомах углерода соответственно. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к группе-радикалу находятся на концевых атомах углерода соответственно. В других воплощениях алкинилен содержит два-пять атомов углерода (т.е. C₂-C₅алкинилен). В других воплощениях алкинилен содержит два-четыре атома углерода (т.е. C₂-C₄алкинилен). В других воплощениях алкинилен содержит два-три атома углерода (т.е. C₂-C₃алкинилен). В других воплощениях алкинилен содержит два атома углерода (т.е. C₂алкинилен). В других воплощениях алкинилен содержит пять-восемь атомов углерода (т.е. C₅-C₈алкинилен). В других воплощениях алкинилен содержит три-пять атомов углерода (т.е. C₃-C₅алкинилен). Алкиниленовая цепь возможно может быть замещена одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

Термин "карбоцикл" в данном документе относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Карбоцикл может включать в себя 3-10-членные

моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В некоторых воплощениях карбоцикл представляет собой арил. В некоторых воплощениях карбоцикл представляет собой циклоалкил. В некоторых воплощениях карбоцикл представляет собой циклоалкенил. В иллюстративном воплощении ароматическое кольцо, например фенил, может представлять собой конденсированное насыщенное или ненасыщенное кольцо, например циклогексан, циклопентан или циклогексен. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если валентность позволяет, охвачена определением карбоцикла. Иллюстративные карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Карбоцикл возможно может быть замещен одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе. Бициклические карбоциклы могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы.

Термин “гетероцикл” в данном документе относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов. Иллюстративные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают в себя 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, если валентность позволяет, такой как атом углерода или азота гетероцикла. В некоторых воплощениях гетероцикл представляет собой гетероарил. В некоторых воплощениях гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В иллюстративном воплощении гетероцикл, например пиридил, может быть конденсированным с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Иллюстративные гетероциклы включают пирролидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиперидинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиофенил, оксазолил, триазолил, морфолинил, индазолил, индолил и хинолинил. Гетероцикл возможно может быть замещен одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе. Бициклические гетероциклы могут представлять собой конденсированные,

мостиговые или спиро-кольцевые системы.

Термин “гетероарил” охватывает ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают в себя по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термин “гетероарил” также охватывает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим; например, другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими, карбоциклическими или гетероциклическими. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п.

Термин “замещенный” относится к группировкам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода или замещаемых гетероатомах, например NH или NH₂ соединения. Следует иметь в виду, что “замещение” или “замещенный” охватывает подразумеваемое условие, что такое замещение согласуется с допустимой валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, т.е. соединения, не подвергающегося спонтанной трансформации, такой как трансформация в результате перегруппировки, циклизации, элиминации и т.д. В некоторых воплощениях “замещенный” относится к группировкам, имеющим заместители, заменяющие два атома водорода на одном и том же атоме углерода, например замещающие два атома водорода на единственном атоме углерода группой оксо, имино или тиоксо. Предполагается, что используемый в данном документе термин “замещенный” охватывает все допустимые заместители органических соединений. В широком смысле допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут присутствовать в количестве один или более и могут быть одинаковыми или разными для подходящих органических соединений.

В некоторых воплощениях заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например галоген, гидроксильный, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-NH₂),

$-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$,
 $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$,
 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$
(где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2); и алкил, алкенил, алкинил,
арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил,
гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, каждый из которых возможно
может быть замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом,
галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро
(-NO₂), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=N-NH₂), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$,
 $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$,
 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно
1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и
 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1 или 2); где каждый R^a независимо выбран из водорода,
алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила,
гетероциклоалкилалкила, гетероарила или гетероарилалкила, где каждый R^a , если
валентность позволяет, возможно может быть замещен алкилом, алкенилом,
алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо
(=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=N-H), оксимо (=N-OH),
гидразином (=N-NH₂), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$,
 $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$,
 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$
(где t равно 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равно 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равно 1
или 2); и где каждый R^b независимо выбран из прямой связи или прямой или
разветвленной алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи, и каждый R^c
представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или
алкиниленовую цепь. Специалистам в данной области будет понятно, что заместители
сами могут быть замещенными, если это подходит.

Как правило, ссылка на определенный элемент, такой как водород или Н, включает в себя все изотопы этого элемента. Например, если группа R определена как включающая водород или Н, то она также включает дейтерий и тритий. Соответственно, меченные изотопом соединения входят в объем данного изобретения. Соединения, описанные в данном документе, могут демонстрировать их естественный изотопный состав, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены

конкретным изотопом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нерадиоактивные, охвачены в объеме настоящего изобретения. Например, водород имеет три встречающихся в природе изотопа, обозначаемые ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Протий является самым распространенным изотопом водорода в природе. Обогащение дейтерием может давать некоторые терапевтические преимущества, такие как увеличенный период полувыведения и/или воздействия *in vivo*, или может обеспечивать получение соединения, полезного для исследования *in vivo* путей выведения и метаболизма лекарственного средства. Обогащенные изотопом соединения могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области.

Фразы “парентеральное введение” и “вводят парентерально” в данном документе означают способы введения, иные, чем энтеральное и местное введение, обычно инъекцией и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, интраартикулярную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию или инфузию.

Фраза “фармацевтически приемлемый” в данном документе относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках разумного медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, согласующихся с разумным соотношением польза/риск.

Фраза “фармацевтически приемлемый эксципиент” или “фармацевтически приемлемый носитель” в данном документе означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть “приемлемым” в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не наносящим вред пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как

кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и суппозиторные воски; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический физиологический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Термины "субъект", "индивидуум" и "пациент" могут быть использованы взаимозаменяемым образом и относятся к людям, а также не являющимся людьми млекопитающим (например, приматам, псовым, лошадиным, кошачьим, свинообразным, бычьим, копытным, зайцеобразным и т.п.). В различных воплощениях субъектом может быть человек (например, взрослый мужчина, взрослая женщина, юноша, девушка, ребенок мужского пола, ребенок женского пола) под наблюдением врача или другого медицинского работника в госпитале, в качестве амбулаторного пациента или в другой клинической ситуации. В некоторых воплощениях субъект может не находиться под наблюдением или по предписанию врача или другого медицинского работника.

Используемая в данном документе фраза "нуждающемуся в этом субъекту" относится к субъекту, как он описан выше, страдающему патологией или имеющему риск развития патологии, которому требуется профилактическое или терапевтическое лечение соединением или солью, описанным в данном документе.

Используемый в данном документе термин "агент" или "биологически активный агент" относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому веществу. Не ограничивающие примеры включают органическую или неорганическую молекулу, пептид, белок, пептидную нуклеиновую кислоту (PNA), олигонуклеотид (в том числе, например, аптамер и полинуклеотиды), антитело, производное антитела, фрагмент антитела, производное витамина, углевод, токсин, аминокислоту с разветвленной цепью в форме свободной аминокислоты или ее

метаболит, или химиотерапевтическое соединение. Могут быть синтезированы различные соединения, например небольшие молекулы и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды), и синтетические органические соединения на основе различных структур ядра. Кроме того, различные природные источники могут предоставлять соединения для скрининга, такие как растительные или животные экстракты и т.п. Специалист легко поймет, что нет предела структурной природе агентов.

Термины “вводить”, “вводят”, “лицо, которое вводит” и “введение” определены как предоставление композиции субъекту известным в данной области путем, включая, но без ограничения, внутривенный, внутриартериальный, пероральный, парентеральный, трансбуккальный, местный, трансдермальный, ректальный, внутримышечный, подкожный, внутрикостный, трансмукозальный или интраперитонеальный пути введения. В некоторых воплощениях могут быть использованы пероральные пути введения композиции. Термин “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” относится к количеству описанного в данном документе соединения или соли, которое является достаточным для осуществления предназначенного применения, включая, но без ограничения, для лечения заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предназначенного применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, которое лечат, например массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., и его легко сможет определить специалист в данной области. Этот термин также может быть применен к дозе, которая может вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например снижение пролиферации или понижающая регуляция активности белка-мишени. Конкретная доза может варьироваться в зависимости от выбранного конкретного соединения, режима введения, который необходимо соблюдать независимо от того, вводят ли ее в комбинации с другими соединениями, от времени введения, ткани, в которую ее вводят и физической системы доставки, в которой ее доставляют.

Используемый в данном документе термин “лечение” или “проведение лечения” относится к подходу достижения благоприятных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или медицинского состояния, включая, но без ограничения, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. В некоторых

воплощениях лечение или проведение лечения включает в себя введение описанного(ой) в данном документе соединения или композиции субъекту. Терапевтическая польза может включать ликвидацию или ослабление расстройства, которое подвергают лечению. Также терапевтическая польза может быть достигнута в результате ликвидации или ослабления одного или более физиологических симптомов, связанных с расстройством, например наблюдающегося улучшения у субъекта, несмотря на то, что субъект все еще может быть поражен основным расстройством. В некоторых воплощениях для профилактической пользы композиции вводят субъекту, имеющему риск развития конкретного заболевания, или субъекту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен. Лечение может включать, например, снижение, задержку или ослабление одного или более симптомов заболевания или состояния, или может включать снижение частоты, с которой пациент испытывает симптомы заболевания, нарушения, расстройства или неблагоприятного состояния и т.п. Проведение лечения может относиться здесь к способу, который приводит к некоторому уровню лечения или ослабления заболевания или состояния, и может предполагать диапазон результатов, направленных на эту цель, включая, но без ограничения, полностью предотвращение состояния.

В некоторых воплощениях термин “предупредить” или “предупреждение” по отношению к заболеванию или расстройству, может относиться к соединению, которое в статистическом образце снижает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце относительно необработанного контрольного образца или задерживает начало или снижает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния относительно необработанного контрольного образца.

“Терапевтический эффект”, как термин, использованный в данном документе, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или исключение появления заболевания или состояния, задержку или исключение начала симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или реверсирование прогрессирования заболевания или состояния или любую их комбинацию.

Термин “селективное ингибирование” или “селективно ингибируют” по отношению к биологически активному агенту относится к способности агента преимущественно снижать активность передачи сигнала мишени по сравнению с

активностью передачи сигнала не мишени посредством прямого или опосредованного взаимодействия с мишенью.

Аналоги рапамицина

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен аналог рапамицина, модифицированный по сравнению с рапамицином по одному или обоим положениям C16 и C40 рапамицина. В некоторых воплощениях аналог рапамицина имеет pIC50 9,0 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего (mTORC1) и pIC50 6,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего (mTORC 2).

В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения, селективные в отношении mTORC1 по сравнению с mTORC2. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой селективные в отношении mTORC1 агенты. В некоторых воплощениях изобретения предложен селективный в отношении mTORC1 агент, такой как соединение или соль с pIC50 8,0 или более в отношении mTORC1 и pIC50 6,0 или менее в отношении mTORC2. Соединение может иметь pIC50 8,0 или более, 8,5 или более, 9,0 или более, 9,5 или более, 10,0 или более, 10,5 или более, 11,0 или более в отношении mTORC1 и может иметь pIC50 6,0 или менее, 5,5 или менее, 5,0 или менее, 4,5 или менее, 4,0 или менее в отношении mTORC2. В некоторых воплощениях селективный в отношении mTORC1 агент может представлять собой соединение или соль с pIC50 9,5 или более в отношении mTORC1 и pIC50 5,5 или менее в отношении mTORC2.

В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC1, который может составлять по меньшей мере примерно 6,0, по меньшей мере примерно 6,5, по меньшей мере примерно 7,0, по меньшей мере примерно 7,5, по меньшей мере примерно 8,0, по меньшей мере примерно 8,5, по меньшей мере примерно 9,0, по меньшей мере примерно 9,5, по меньшей мере примерно 10,0, по меньшей мере примерно 10,5, или по меньшей мере примерно 11,0, и pIC50 в отношении mTORC2 примерно 7,0 или менее, примерно 6,5 или менее, примерно 6,0 или менее, примерно 5,5 или менее, примерно 5,0 или менее, примерно 4,5 или менее, или примерно 4,0 или менее.

В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC1, который может составлять по меньшей мере примерно 6,0, по меньшей мере примерно 6,5, по меньшей мере примерно 7,0, по меньшей мере примерно 7,5, по меньшей мере

примерно 8,0, по меньшей мере примерно 8,5, по меньшей мере примерно 9,0, по меньшей мере примерно 9,5, по меньшей мере примерно 10,0, по меньшей мере примерно 10,5 или по меньшей мере примерно 11,0.

В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC1 от примерно 6,0 до 11,0, от 6,0 до 10,0, от 6,0 до 9,0, от 6,0 до 8,0, от 7,0 до 11,0, от 7,0 до 10,0 или от 7,0 до 9,0.

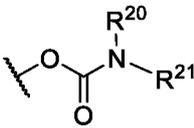
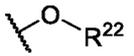
В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC2 примерно 7,0 или менее, примерно 6,5 или менее, примерно 6,0 или менее, примерно 5,5 или менее, примерно 5,0 или менее, примерно 4,5 или менее или примерно 4,0 или менее.

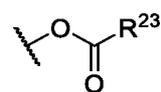
В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC2 примерно 4,0-7,0, примерно 4,0-6,5, примерно 4,0-6,0, примерно 4,0-5,5, примерно 4,0-5,0, примерно 4,0-4,5 или примерно 5,0-7,0.

В некоторых воплощениях соединение имеет pIC50 в отношении mTORC1 от примерно 6,0 до 11,0, от примерно 6,0 до 10,0, от примерно 6,0 до 9,0, от примерно 6,0 до 8,0, от примерно 6,0 до 7,0 и pIC50 в отношении mTORC2 от примерно 4,0 до 7,0, от примерно 4,0 до 6,5, от примерно 4,0 до 6,0 или от примерно 4,0 до 5,5.

В некоторых воплощениях аналог рапамицина модифицирован по одному из положений С16 и С40 относительно рапамицина. В некоторых воплощениях аналог рапамицина модифицирован по обоим положениям С16 и С40 относительно рапамицина. В рапамицине положение С40 замещено группой гидроксидной, и положение С16 замещено группой метокси. В некоторых воплощениях для аналога рапамицина, описанного в данном документе, один или оба заместителя в положениях С16 и С40 замещены другим заместителем.

В некоторых воплощениях в аналоге рапамицина по изобретению С40

гидроксигруппа заменена заместителем, выбранным из , ,



и возможно замещенного гетероарила, где

возможно замещенный гетероарил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксидной, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксидной-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

R^{20} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_6 алкила;

R^{21} выбран из возможно замещенного C_1 - C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{22} выбран из возможно замещенного C_2 - C_6 алкила, возможно замещенного бензила, $-\text{Si}(R^{24})_3$ и $-\text{P}(=\text{O})(R^{24})_2$;

R^{23} выбран из возможно замещенного C_1 - C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{24} представляет собой возможно замещенный C_1 - C_6 алкил;

где заместители на R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} независимо выбраны в каждом случае из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{N}(R^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$ и $-\text{CN}$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{N}(R^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{N}(R^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- R^{30} , C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый p выбран из 1 или 2;

n выбран из 1-4;

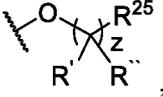
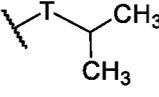
W выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{CH}_3$;

R^{30} независимо выбран в каждом случае из водорода, группы $-\text{Si}(C_{1-6}\text{алкил})_3$; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OH}$, группы $-\text{OSi}(C_{1-6}\text{алкил})_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, C_{1-10} алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила, группы $-\text{O}-C_{1-10}$ алкил, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла и галогеналкила.

В некоторых воплощениях аналог рапамицина может быть модифицирован по положениям, дополнительным к положению С40 и/или положению С16 относительно

рапамицина.

В некоторых воплощениях в аналоге рапамицина по изобретению С16 группа

метокси рапамицина заменена группой, выбранной из ,  или возможно замещенного гетероарила, где

возможно замещенный гетероарил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидрокси, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидрокси-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R' и R'' независимо выбраны из водорода, галогена, -OR³¹ и C₁₋₃алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -OR³¹;

T представляет собой S или O;

R²⁵ выбран из -OR³¹, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, возможно замещенного C₃₋₁₀карбоцикла;

где заместители на R²⁵ независимо выбраны в каждом случае из галогена, -OR³¹, -SR³¹, -N(R³¹)₂, -C(O)R³¹, -C(O)N(R³¹)₂, N(R³¹)C(O)R³¹, -C(O)OR³¹, -OC(O)R³¹, -S(O)R³¹, -S(O)₂R³¹, -P(O)(OR³¹)₂, -OP(O)(OR³¹)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R³¹) и -CN;

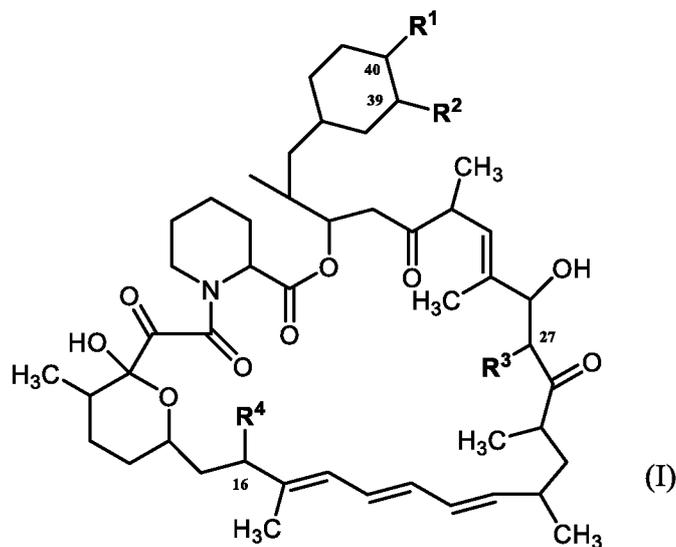
C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR³¹, -SR³¹, -N(R³¹)₂, -C(O)R³¹, -C(O)N(R³¹)₂, -N(R³¹)C(O)R³¹, -C(O)OR³¹, -OC(O)R³¹, -S(O)R³¹, -S(O)₂R³¹, -P(O)(OR³¹)₂, -OP(O)(OR³¹)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R³¹), -CN, C₃₋₁₀карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₀карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR³¹, -SR³¹, -N(R³¹)₂, -C(O)R³¹, -C(O)N(R³¹)₂, -N(R³¹)C(O)R³¹, -C(O)OR³¹, -OC(O)R³¹, -S(O)R³¹, -S(O)₂R³¹, -P(O)(OR³¹)₂, -OP(O)(OR³¹)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R³¹), -CN, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила; и

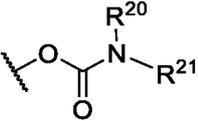
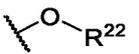
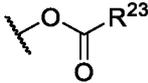
R³¹ независимо выбран в каждом случае из водорода, группы -Si(C₁-C₆алкил)₃; и C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, группы -OSi(C₁-C₆алкил)₃, -CN, -NO₂, -NH₂, =O, =S, C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила, группы -O-C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила,

С₃₋₁₂карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла и галогеналкила.

В некоторых аспектах аналог рапамицина представлен структурой формулы (I):

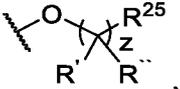
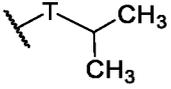


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из гидроксигруппы, , ,  и возможно замещенного гетероарила;

R^2 выбран из водорода, возможно замещенной группы С₁-С₆алкокси, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы С₂-С₆алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый, возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси и алкоксиалкила;

R^3 выбран из водорода, возможно замещенной группы С₁-С₆алкокси, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, группы С₂-С₆алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый, возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси и алкоксиалкила; и

R^4 выбран из метокси, ,  или возможно замещенного гетероарила;

R^{20} выбран из водорода и возможно замещенного С₁-С₆алкила;

R^{21} выбран из возможно замещенного C_1 - C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{22} выбран из возможно замещенного C_2 - C_6 алкила, возможно замещенного бензила, $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$ и $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{24})_2$;

R^{23} выбран из возможно замещенного C_1 - C_6 алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R^{24} представляет собой возможно замещенный C_1 - C_6 алкил;

где заместители на R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} независимо выбраны в каждом случае из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)\text{-W}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$ и $-\text{CN}$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$, $-\text{CN}$, C_1 -6алкила, C_1 -6алкил- R^{30} , C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый p выбран из 1 или 2;

n выбран из 1-4;

W выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{CH}_3$,

R^{30} независимо выбран в каждом случае из водорода, группы $-\text{Si}(C_1-C_6\text{алкил})_3$; и C_1 -10алкила, C_2 -10алкенила, C_2 -10алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OH}$, группы $-\text{OSi}(C_1-C_6\text{алкил})_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, C_1 -10алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила, группы $-\text{O}-C_{1-10}$ алкил, C_2 -10алкенила, C_2 -10алкинила, C_{3-12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла и галогеналкила;

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R' и R'' независимо выбраны из водорода, галогена, $-\text{OR}^{31}$ и C_1 -3алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из

галогена и $-OR^{31}$;

T представляет собой S или O;

R^{25} выбран из $-OR^{31}$, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла;

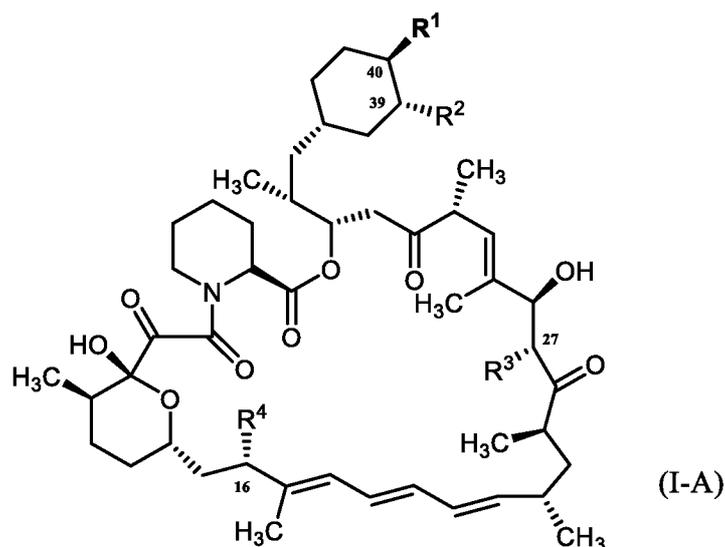
где заместители на R^{25} независимо выбраны в каждом случае из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-P(O)(OR^{31})_2$, $-OP(O)(OR^{31})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{31})$ и $-CN$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-P(O)(OR^{31})_2$, $-OP(O)(OR^{31})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{31})$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

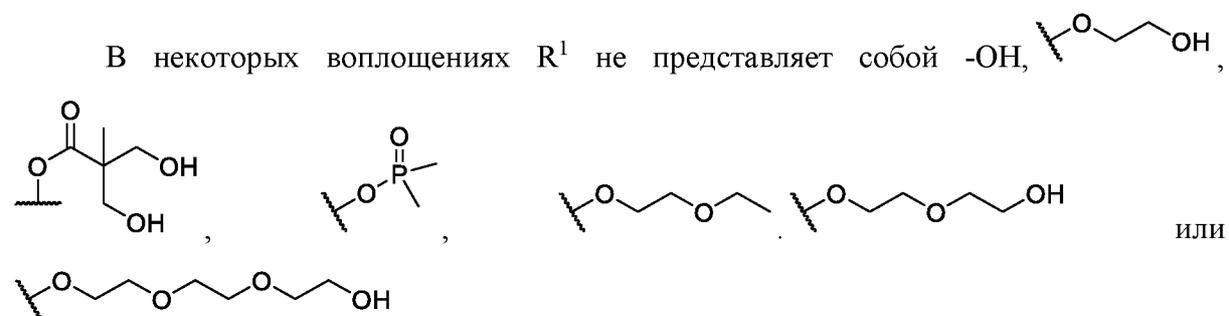
C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-P(O)(OR^{31})_2$, $-OP(O)(OR^{31})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{31})$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила; и

R^{31} независимо выбран в каждом случае из водорода, группы $-Si(C_{1-6} \text{ алкил})_3$; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, группы $-OSi(C_{1-6} \text{ алкил})_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, C_{1-10} алкила, $-C_{1-10}$ галогеналкила, группы $-O-C_{1-10}$ алкил, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

В некоторых аспектах соединение или соль формулы (I) представлено(а) структурой формулы (I-A):



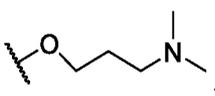
или его фармацевтически приемлемая соль.



В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , где R^{22} выбран из возможно замещенного C_2 - C_6 алкила, возможно замещенного бензила, $-Si(R^{24})_3$ и $-P(=O)(R^{24})_2$. В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой возможно замещенный C_2 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-C(O)OR^{30}$, $-OC(O)R^{30}$, $-SR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, $-OR^{30}$, возможно замещенного C_{1-10} алкила, возможно замещенного C_{2-10} алкенила, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, $-OR^{30}$, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, и, где R^{30} выбран из водорода, группы $-Si(C_{1-6}алкил)_3$, возможно замещенного C_{1-10} алкила и возможно замещенного C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, $-OR^{30}$, возможно

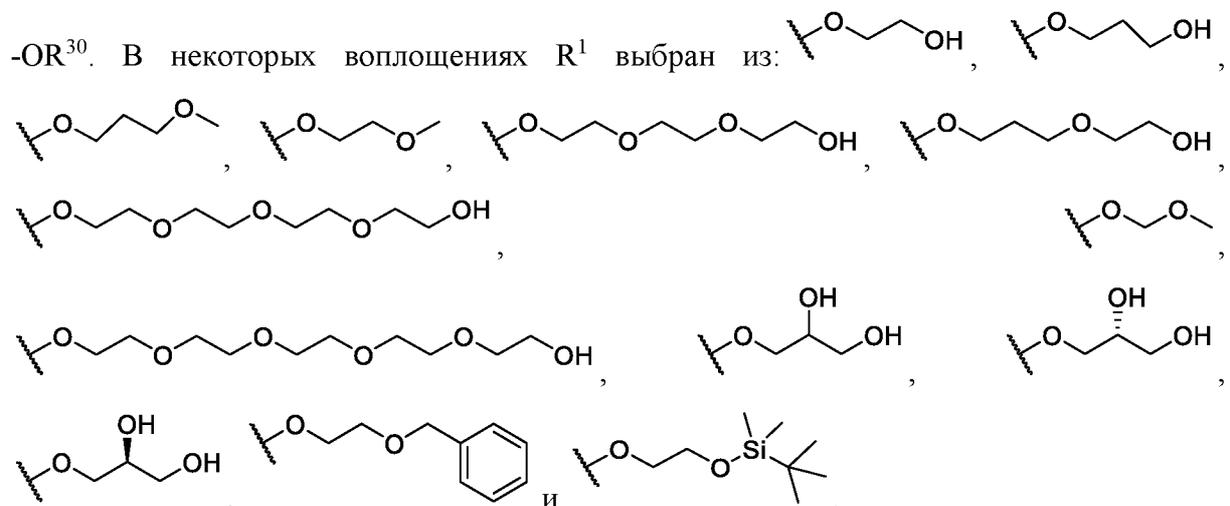
замещенного C_{3-10} карбодика и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, и где R^{30} выбран из водорода, группы $-Si(C_{1-6}алкил)_3$ и возможно замещенного C_{1-10} алкила.

В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2-C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-N(R^{30})_2$. В некоторых

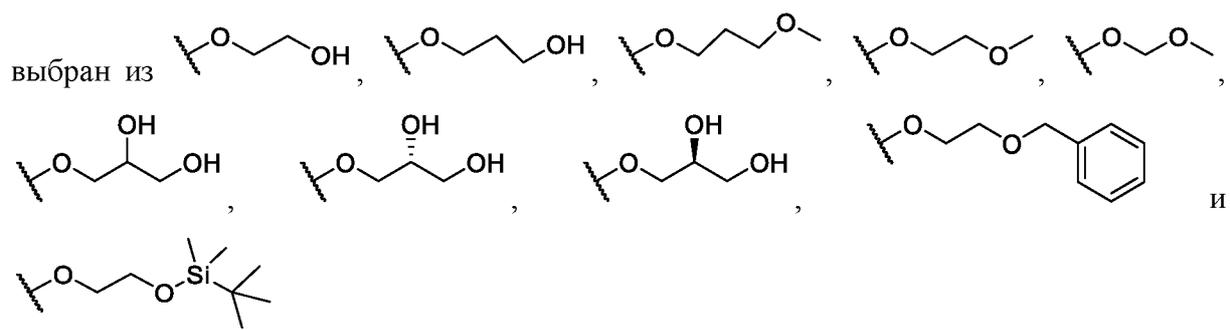
воплощениях R^1 представляет собой 

В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2-C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ и

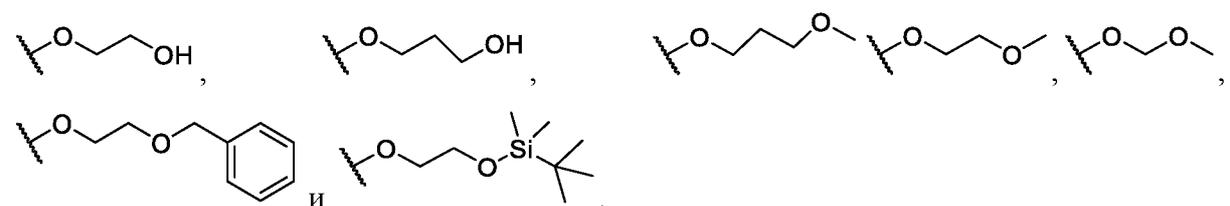
$-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^1 выбран из:



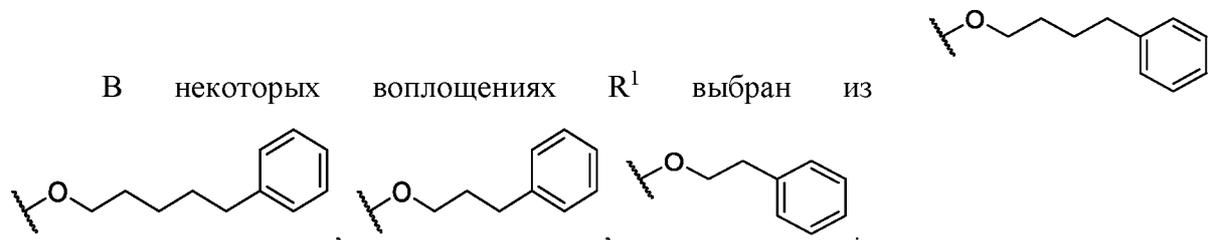
В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2-C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^1



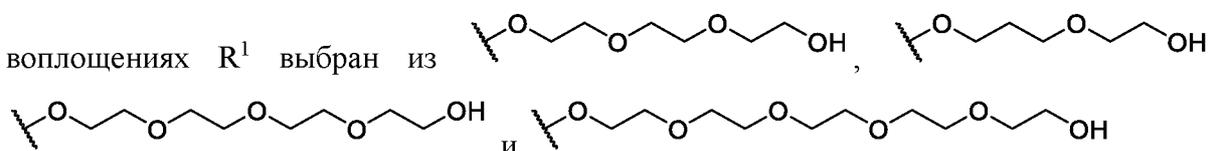
В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2-C_6 алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^1 выбран из



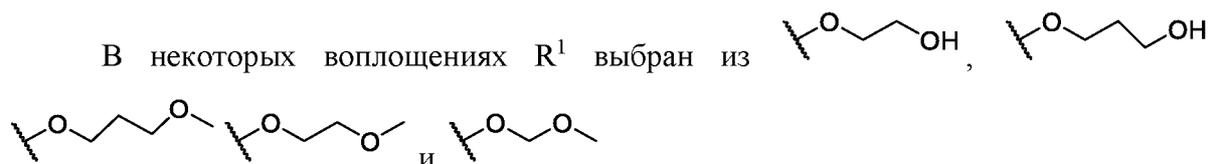
В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_3 - C_6 карбоцикла.



В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$. В некоторых воплощениях R^1 выбран из

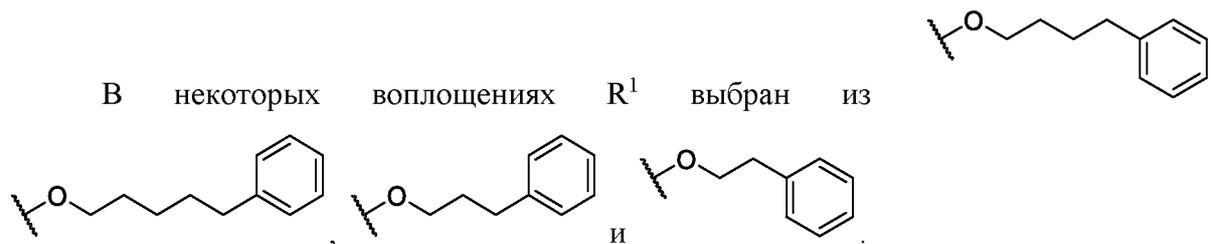


В некоторых воплощениях R^{30} выбран из водорода и C_1 - C_{10} алкила.



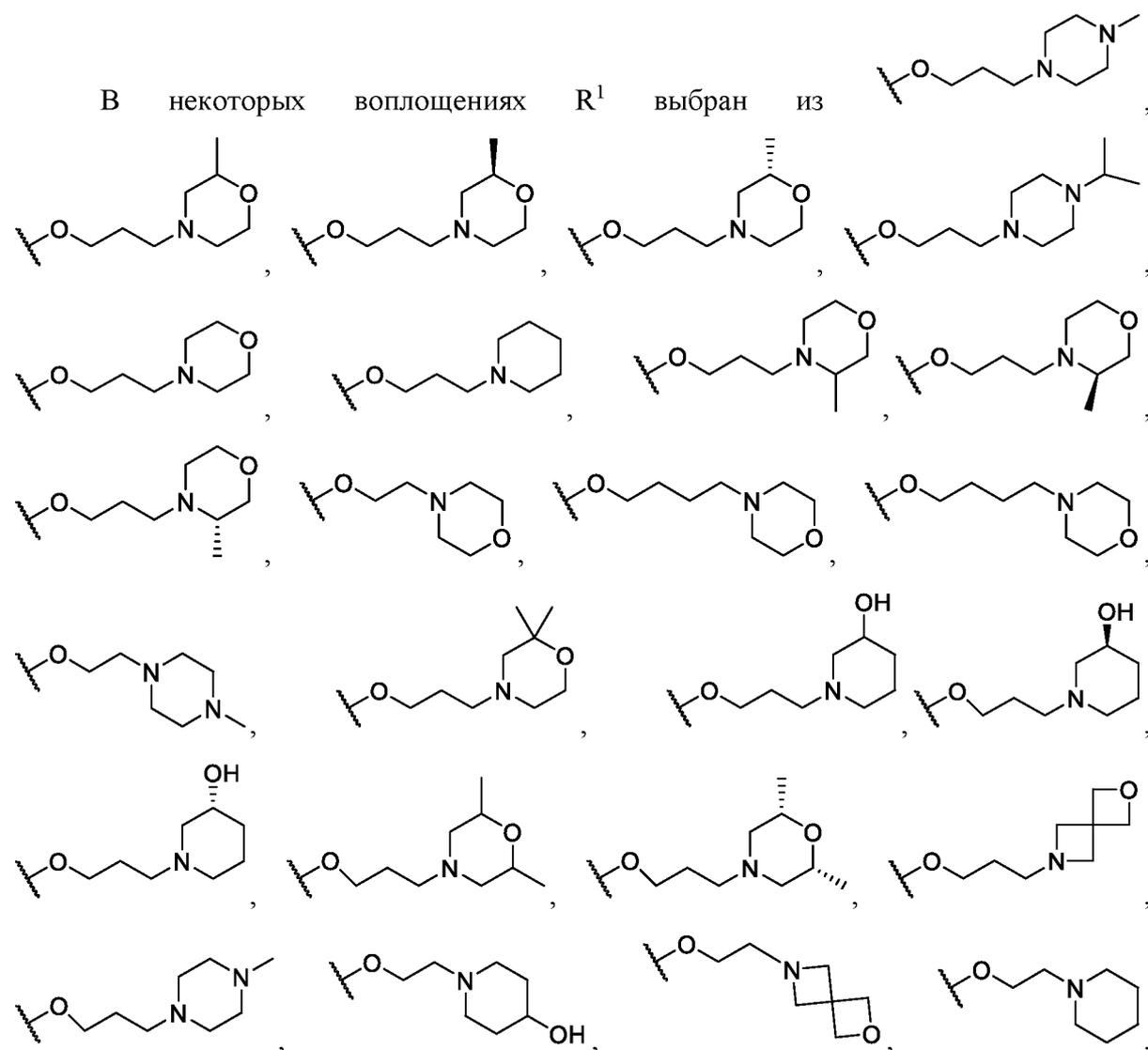
В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_3 - C_6 карбоцикла. В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним C_3 - C_6 карбоциклом, который может быть

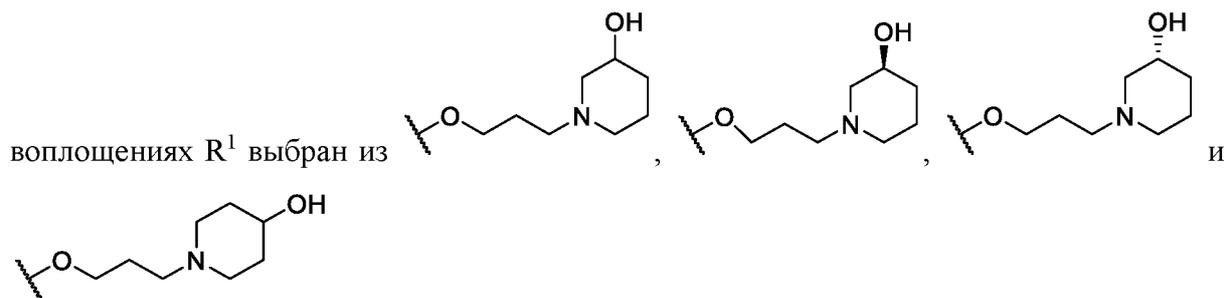
выбран из , каждый из которых является возможно замещенным. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним возможно замещенным фенилом. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный фенилом.



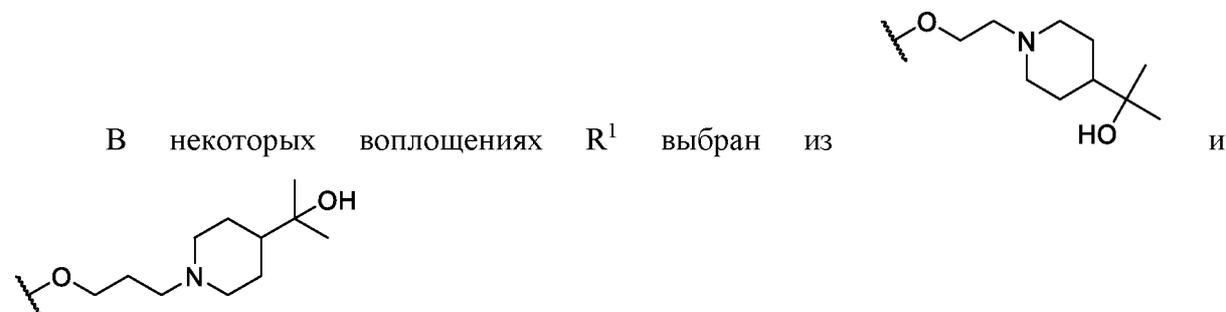
гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл содержит 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-3, 3-5, 3-4 или 4-5 гетероатомов, выбранных из N и O.

В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{1-6} алкила и $-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного 3-6-членного гетероцикла, где 3-6-членный гетероцикл может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{1-3} алкила и $-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^{30} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} может представлять собой водород.

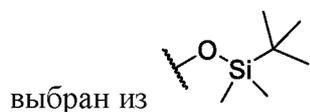




В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл в R^{22} замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл в R^{22} замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил может быть замещен $-OR^{30}$ и C_{1-6} алкилом. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и C_{1-6} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} может представлять собой водород.

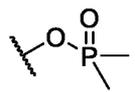


В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой $-\text{Si}(R^{24})_3$, где R^{24} выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила, галогена, $-OR^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})R^{30}$, $-\text{S}(\text{O})R^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2R^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$ и $-\text{CN}$. В некоторых воплощениях R^{24} может быть выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$ и $-\text{CN}$. В некоторых воплощениях R^{24} может быть выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^1



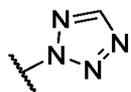
В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой $-\text{P}(=\text{O})(R^{24})_2$, где R^{24} выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила, галогена, $-OR^{30}$, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})R^{30}$, $-\text{S}(\text{O})R^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2R^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$ и $-\text{CN}$. В некоторых воплощениях R^{24} может быть выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила, $-\text{N}(R^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(R^{30})$ и $-\text{CN}$. В некоторых воплощениях R^{24} может быть выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила. R^{24} может быть выбран из возможно замещенного C_{1-6} алкила. R^{24} может быть выбран из возможно замещенного

C_{1-3} -алкила. В некоторых воплощениях R^1 выбран из



В некоторых воплощениях R^1 представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, которые представляют собой атомы азота. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит максимум 5, 4, 3, 2 или 1 гетероатомов, которые представляют собой атомы азота. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2, от 2 до 5, от 2 до 4, от 2 до 3, от 3 до 5, от 3 до 4 или от 4 до 5 гетероатомов, которые представляют собой атомы азота. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил представляет собой 4-6-членный гетероарил. В некоторых

воплощениях R^1 выбран из



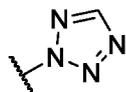
В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил R^1 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксид, галоген, циано, нитро, C_{1-6} -алкила, галогеналкила, гидроксид- C_{1-6} -алкила, алкокси и алкокси- C_{1-6} -алкила.

В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил R^4 может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксид, галоген, циано, нитро, C_{1-6} -алкила, галогеналкила, гидроксид- C_{1-6} -алкила, алкокси и алкокси- C_{1-6} -алкила.

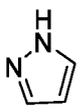
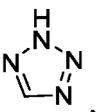
В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил R^1 представляет собой возможно замещенный 5-7-членный гетероарил. В некоторых воплощениях R^1

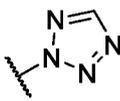
выбран из  гетероарил, где гетероарил может быть выбран из , , , , , , , , , , , , ,  и , каждый из которых является возможно замещенным.

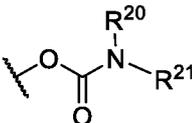
В некоторых воплощениях R^1 выбран из

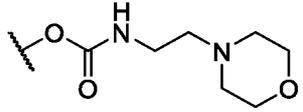


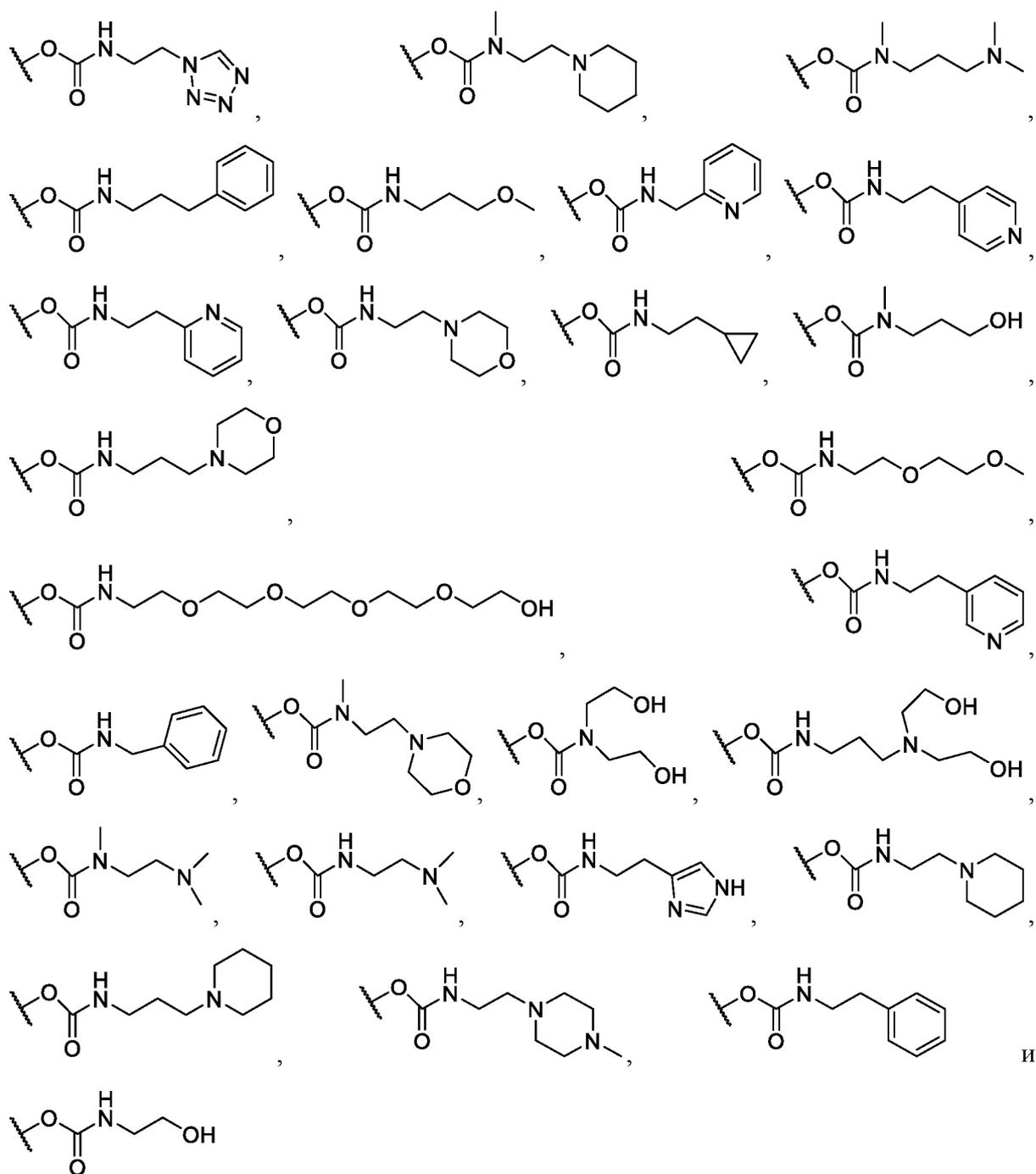
В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил R^4 представляет собой возможно замещенный 5-7-членный гетероарил. В некоторых воплощениях R^1

выбран из  гетероарил, где гетероарил может быть выбран из , , , , , , , , , , , , ,  и , каждый из которых является возможно замещенным.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из .

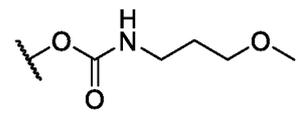
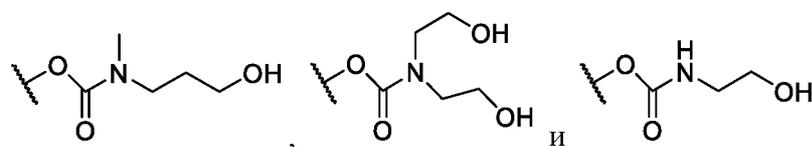
В некоторых воплощениях R^1 представляет собой . В некоторых воплощениях R^{20} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_5 алкила. В некоторых воплощениях R^{20} может быть выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_4 алкила. В некоторых воплощениях R^{20} может быть выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_3 алкила. В некоторых воплощениях R^{20} представляет собой водород. В некоторых воплощениях R^{20} представляет собой возможно замещенный C_1 - C_3 алкил. В некоторых воплощениях R^{21} представляет собой возможно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях C_1 - C_6 алкил R^{21} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OC(O)R^{30}$, $-S(O)R^{30}$, $-S(O)_2R^{30}$, $-P(O)(OR^{30})_2$, $-OP(O)(OR^{30})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{30})$, $-CN$, $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях C_1 - C_6 алкил R^{21} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{30})$, $-CN$, $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях C_1 - C_6 алкил R^{21} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и C_1 - C_3 алкила.

В некоторых воплощениях R^1 выбран из .



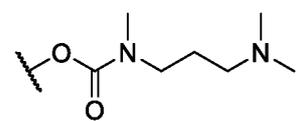
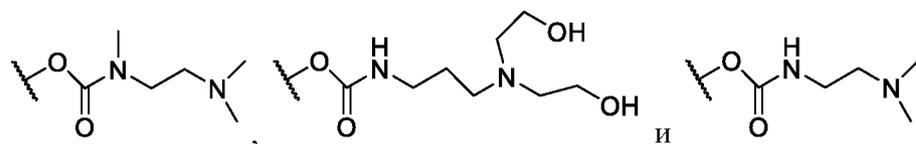
В некоторых воплощениях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода, возможно замещенного C_{1-10} алкила, возможно замещенного C_{3-10} карбодика и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и возможно замещенного C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и возможно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из

водорода и C₁₋₆алкила. В некоторых воплощениях R¹ выбран из



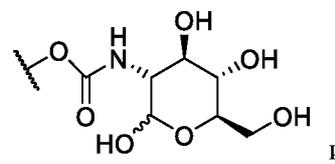
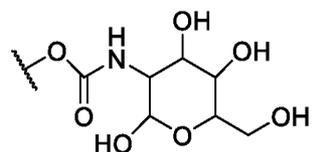
В некоторых воплощениях R²¹ представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из -N(R³⁰)₂. В некоторых воплощениях R³⁰ может быть выбран из водорода и возможно замещенного C₁₋₁₀алкила. В некоторых воплощениях C₁₋₁₀алкил R³⁰ может быть замещен и выбран из C₁₋₆алкила, группы

-O-C₁₋₆алкил и -ОН. В некоторых воплощениях R¹ выбран из

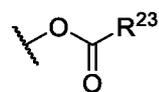


В некоторых воплощениях R²¹ представляет собой возможно замещенный 3-7-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл R²¹ замещен одним или более заместителями, выбранными из -OR³⁰ и возможно замещенного C₁₋₁₀алкила. В некоторых воплощениях R³⁰ может быть выбран из водорода и возможно замещенного C₁₋₁₀алкила. В некоторых воплощениях R³⁰ может представлять собой водород. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл R²¹ замещен одним или более чем одним C₁₋₁₀алкилом, замещенным одним или более заместителями,

выбранными из -ОН. В некоторых воплощениях R¹ выбран из

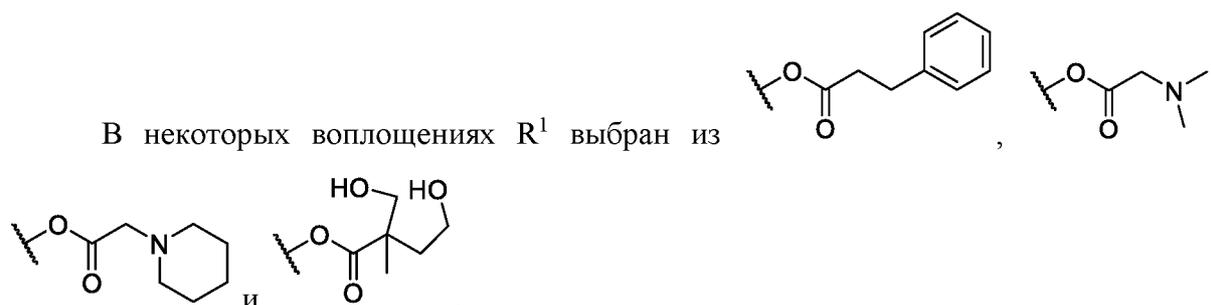


В некоторых воплощениях R¹ представляет собой

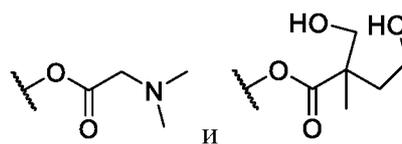


В некоторых воплощениях R²³ представляет собой возможно замещенный C₁₋₆алкил. В некоторых воплощениях R²³ может представлять собой возможно замещенный C₁₋₆алкил,

возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-\text{OR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$, $-\text{CN}$, возможно замещенного C_{1-10} алкила, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{23} представляет собой возможно замещенный C_1-C_6 алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-\text{OR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$, возможно замещенного C_{1-10} алкила, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{23} представляет собой возможно замещенный C_{1-10} алкил, возможно замещенный $-\text{OR}^{30}$. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{OR}^{30}$ может быть выбран из водорода и C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{OR}^{30}$ может представлять собой водород. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ может быть выбран из водорода и C_{1-10} алкила. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ может представлять собой водород.

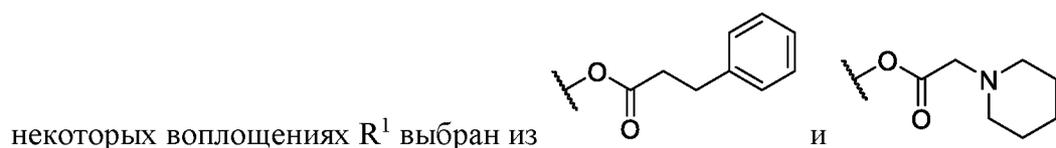


В некоторых воплощениях R^1 выбран из



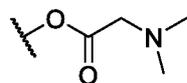
В некоторых воплощениях R^{23} представляет собой C_1-C_6 алкил, возможно замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла. В некоторых воплощениях C_1-C_6 алкил R^{23} может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен $-\text{OR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ и C_{1-6} алкилом. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{OR}^{30}$ может быть выбран из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых воплощениях R^{30} в $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ может быть выбран из водорода и C_1-C_6 алкила. В некоторых воплощениях C_1-C_6 алкил R^{23} может быть замещен одним или более чем одним возможно замещенным C_{3-6} карбоциклом. В некоторых воплощениях C_1-C_6 алкил R^{23} может быть

замещен одним или более чем одним возможно замещенным С₆арилом. В некоторых воплощениях С₁-С₆алкил R²³ может быть замещен одним или более чем одним незамещенным С₆арилом. В некоторых воплощениях С₁-С₆алкил R²³ может представлять собой замещенный один фенил. В некоторых воплощениях С₁-С₆алкил R²³ может быть замещен одним или более чем одним 3-6-членным гетероциклом. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл может быть ненасыщенным. В

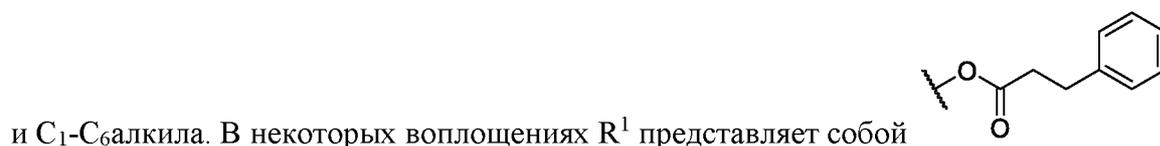


В некоторых воплощениях R²³ представляет собой С₁-С₆алкил, возможно замещенный одним или более чем одним -OR³⁰.

В некоторых воплощениях R²³ представляет собой С₁-С₆алкил, возможно замещенный одним или более чем одним -N(R³⁰)₂. В некоторых воплощениях R³⁰ может быть выбран из водорода и С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях R³⁰ может представлять собой С₁-С₆алкил. В некоторых воплощениях R¹ представляет собой

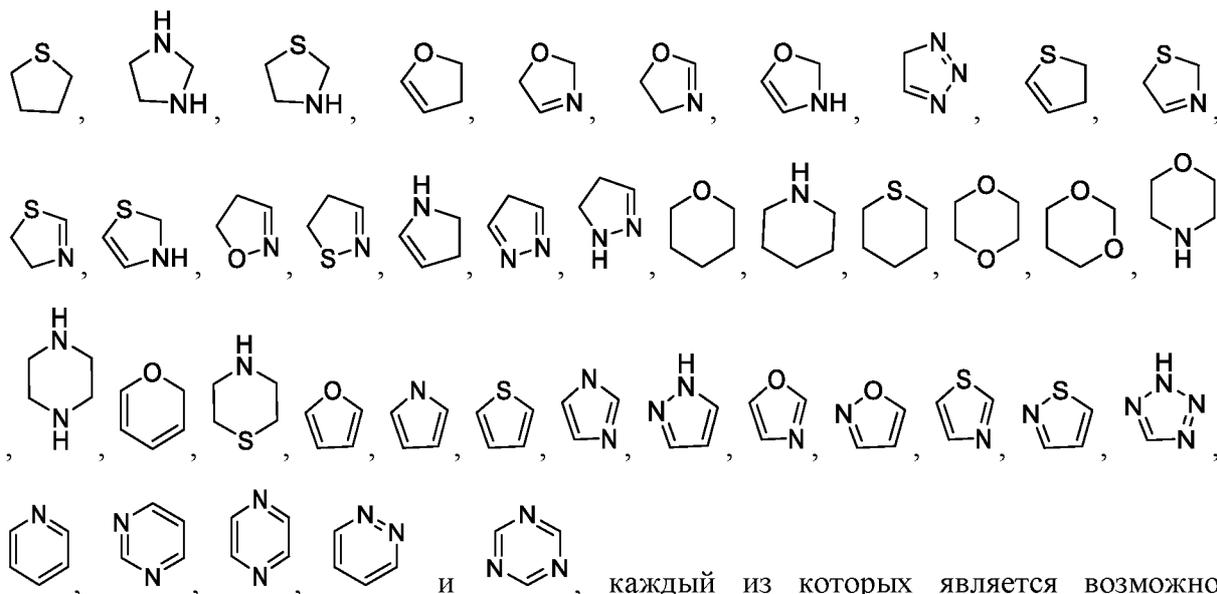


В некоторых воплощениях R²³ представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный одним или более чем одним возможно замещенным С₃₋₁₀карбоциклом. В некоторых воплощениях С₁-С₆алкил R²³ может быть замещен одним возможно замещенным С₃₋₁₀карбоциклом. В некоторых воплощениях С₁-С₆алкил R²³ может быть замещен одним возможно замещенным С₃₋₆карбоциклом. В некоторых воплощениях С₃₋₆карбоцикл, замещенный на С₁-С₆алкиле R²³, может быть замещенный -OR³⁰, -N(R³⁰)₂ и С₁-алкилом. В некоторых воплощениях R³⁰ может быть выбран из водорода



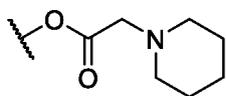
В некоторых воплощениях R²³ представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный одним или более чем одним 3-10-членным гетероциклом. В некоторых воплощениях R²³ представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный одним или более чем одним 3-6-членным гетероциклом. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл,

замещенный на С₁-С₆алкиле R²³, может быть выбран из , , , , ,

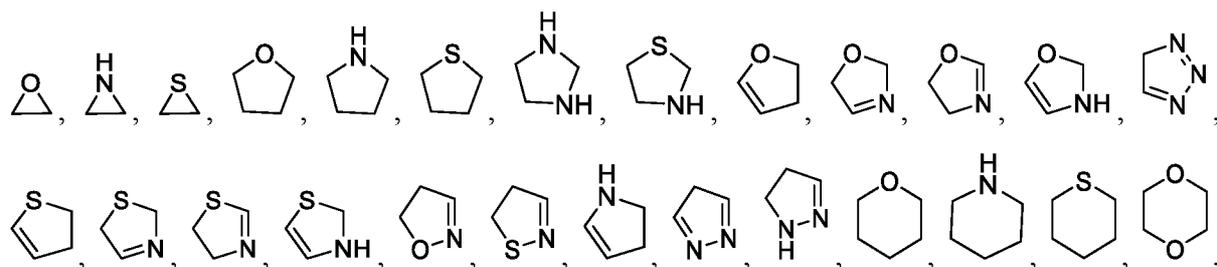


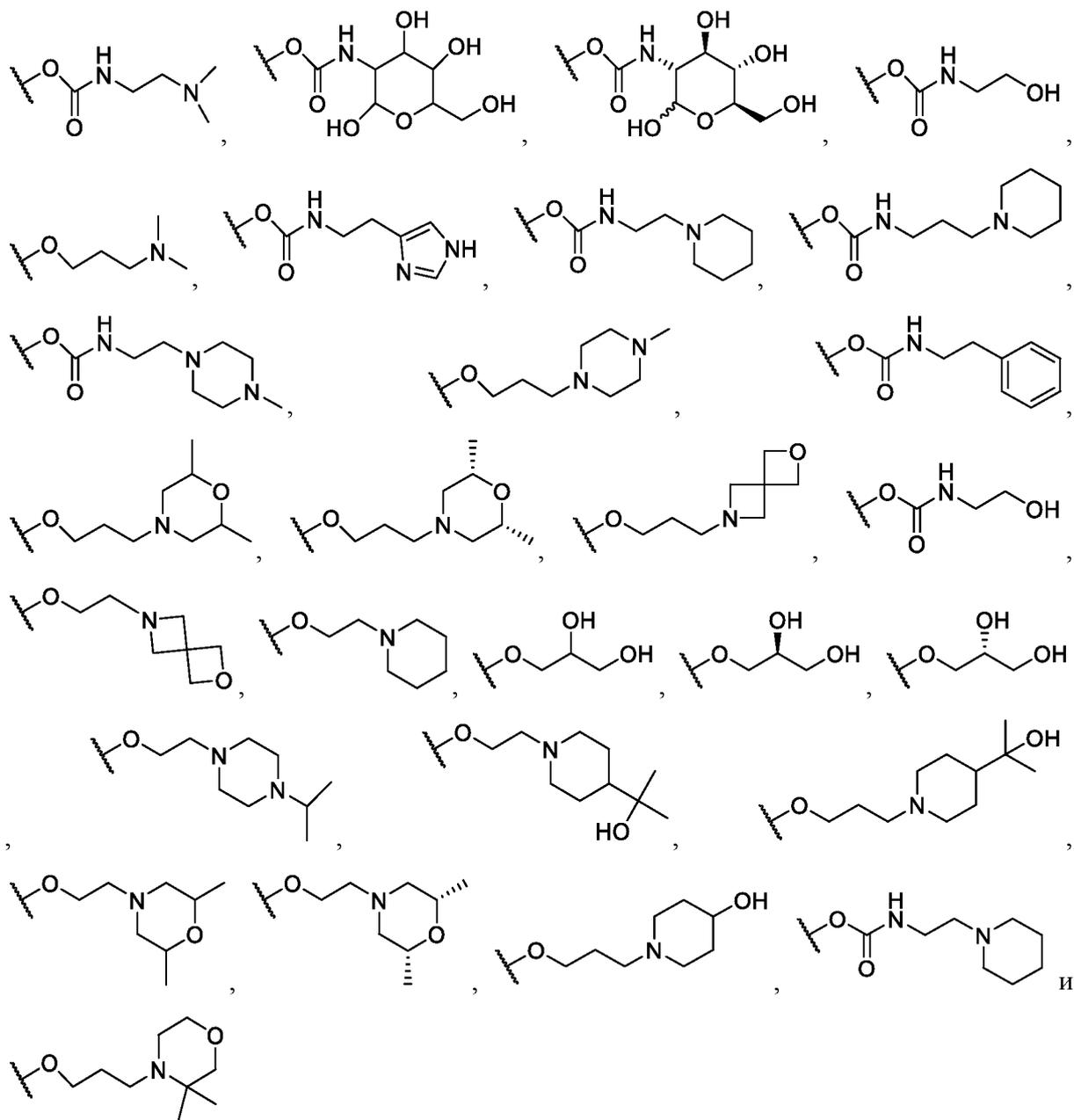
каждый из которых является возможно замещенным. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл, замещенный на C_1 - C_6 алкиле R^{23} , может быть замещен $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$ и C_1 - C_6 алкилом. R^{30} может быть выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл, замещенный на C_1 - C_6 алкиле R^{23} , может быть незамещенным. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл является ненасыщенным. В некоторых

воплощениях R^1 представляет собой

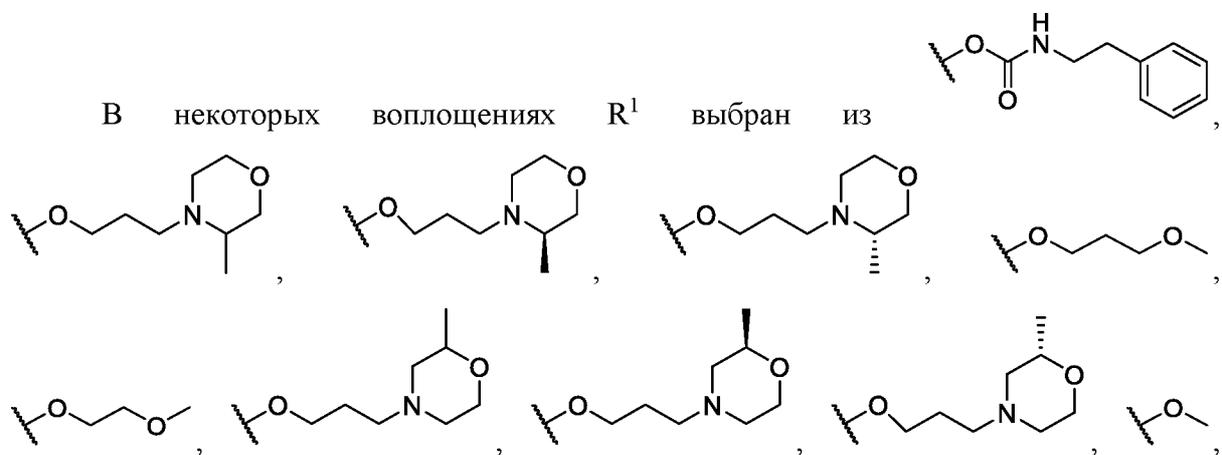


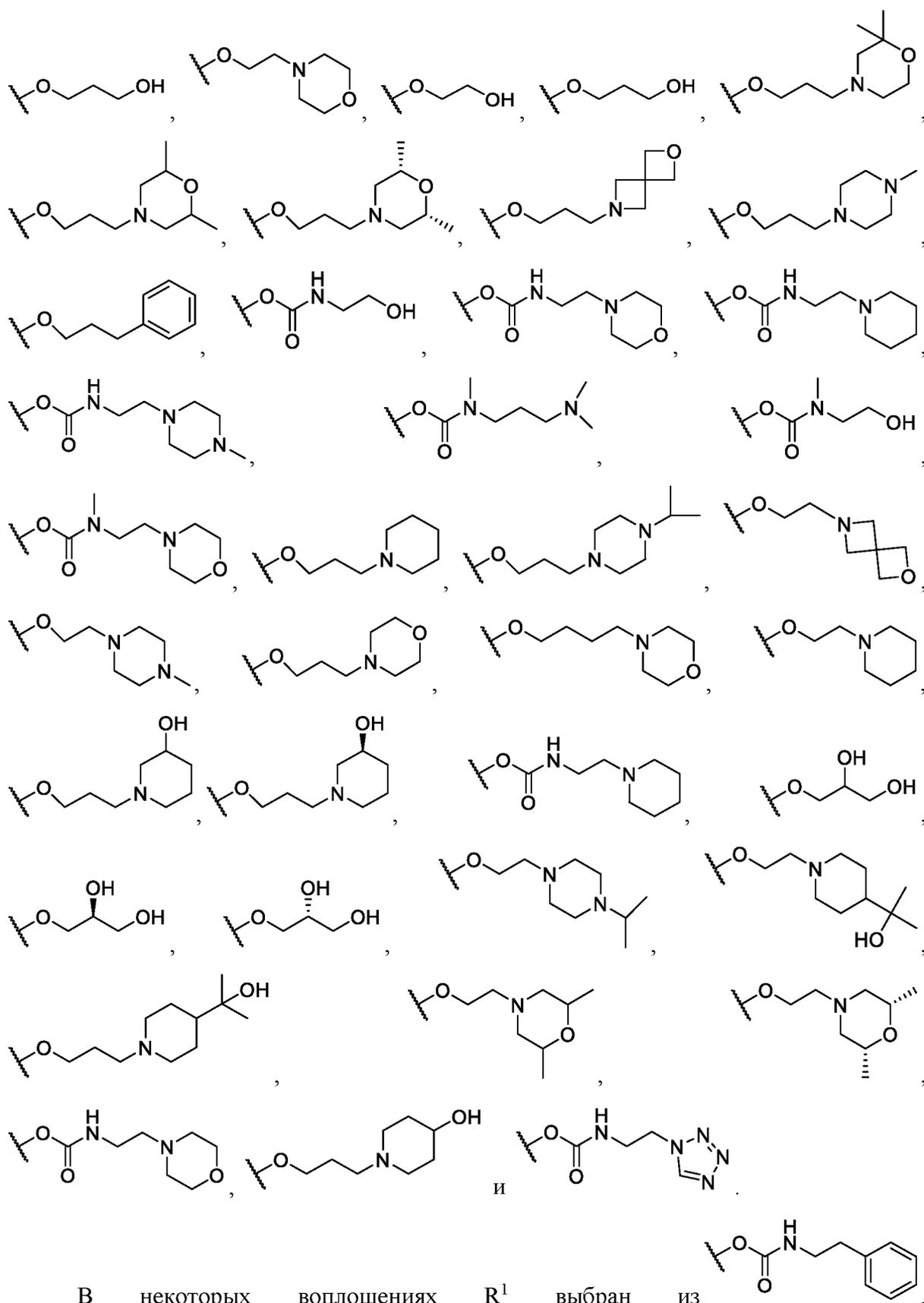
В некоторых воплощениях R^{23} представляет собой возможно замещенный 3-7-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_1 - C_{10} алкила. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл R^{23} содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из N, S и O. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл R^{23} содержит по меньшей мере 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, S и O. В некоторых воплощениях 3-7-членный гетероцикл может быть выбран из

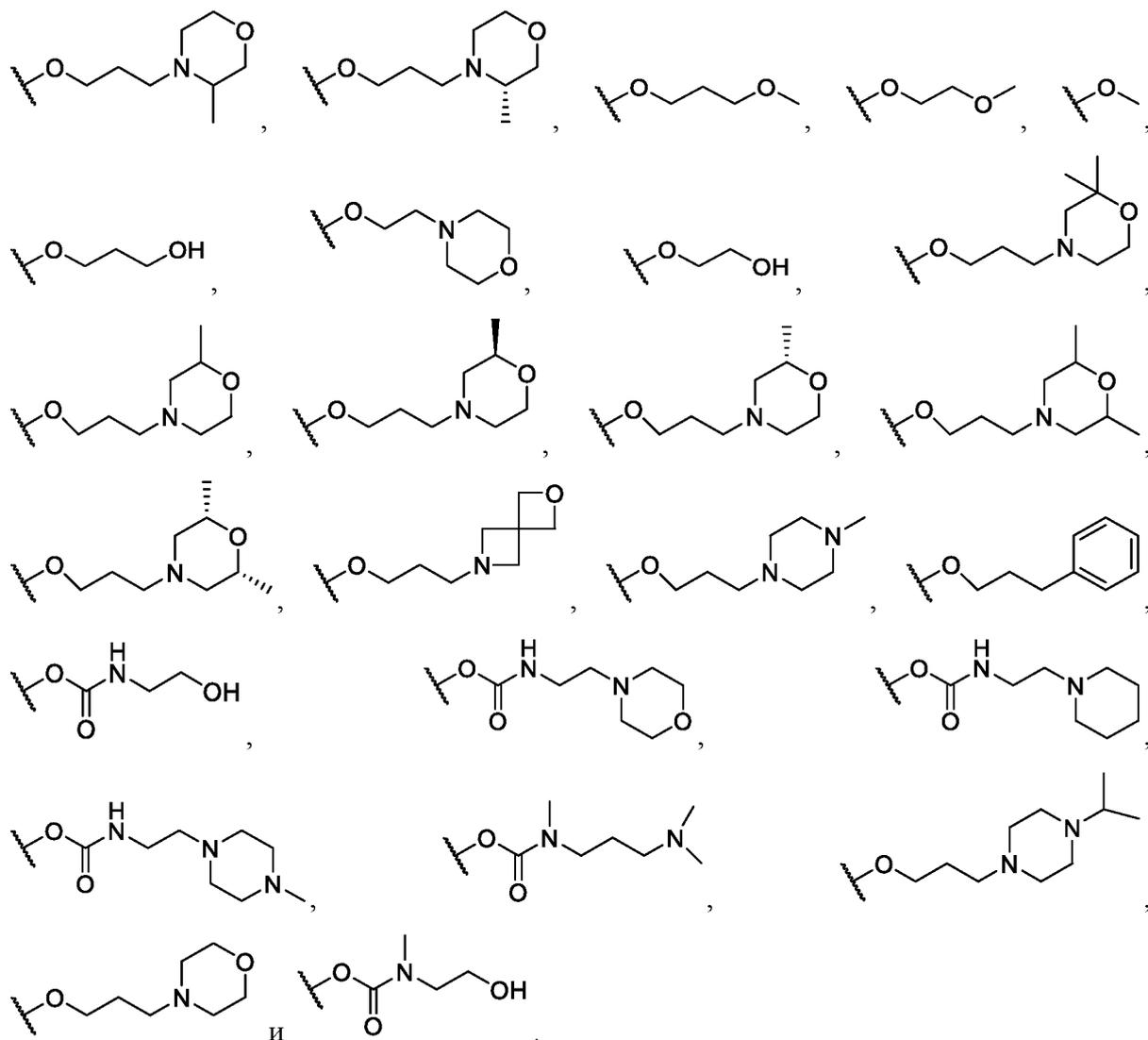




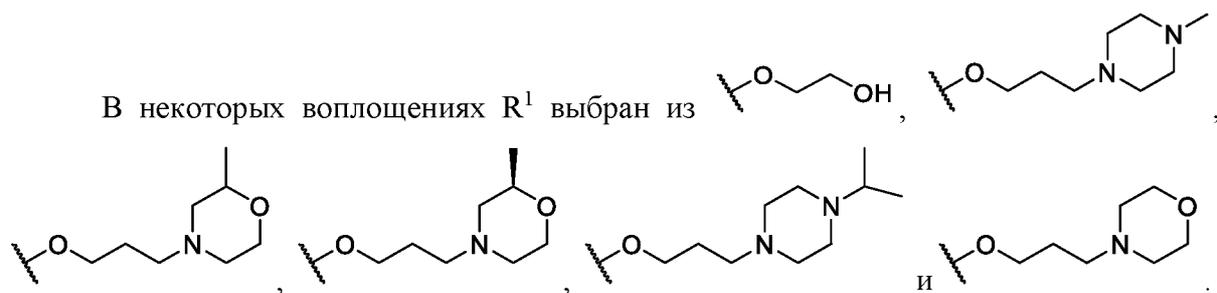
В некоторых воплощениях R^1 выбран из

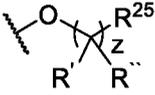






В некоторых воплощениях R^1 выбран из



В некоторых воплощениях R^4 представляет собой , и где z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

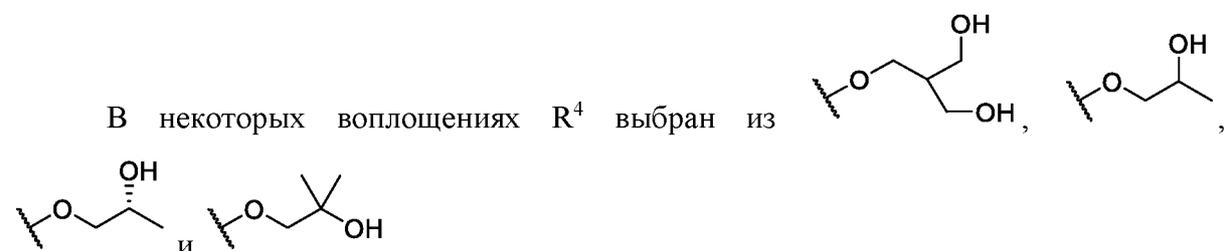
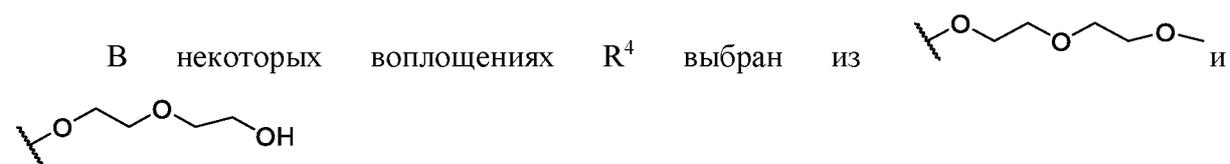
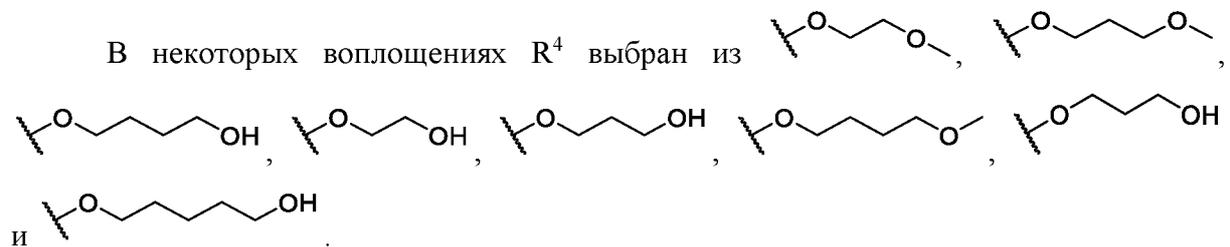
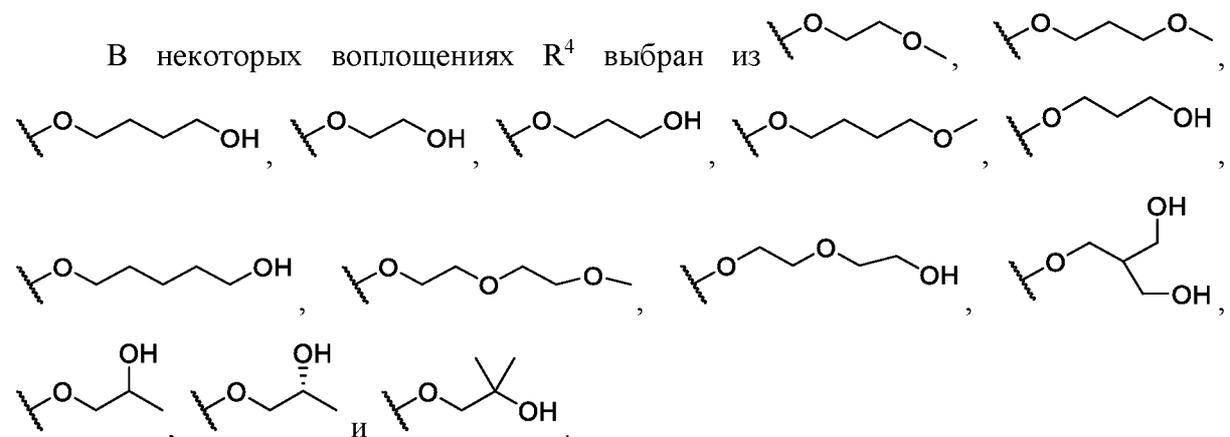
В некоторых воплощениях z может быть равно 0, 1, 2, 3 или 4. z может быть равно 0, 1, 2 или 3. z может быть равно 0, 1 или 2. z может быть равно 0 или 1. z может быть равно 0.

В некоторых воплощениях каждый R' и R'' независимо выбран из водорода,

$-OR^{31}$ и C_{1-3} алкила, возможно замещенного одним или более чем одним $-OR^{31}$. В некоторых воплощениях R' представляет собой водород. В некоторых воплощениях R'' представляет собой водород. Каждый из R' и R'' может представлять собой водород.

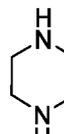
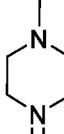
В некоторых воплощениях R^{25} выбран из $-OR^{31}$, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла и возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла. В некоторых воплощениях R^{25} может представлять собой $-OR^{31}$.

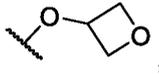
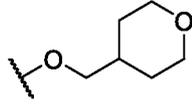
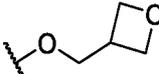
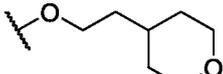
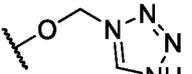
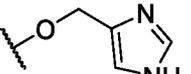
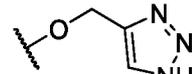
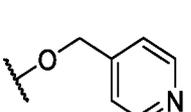
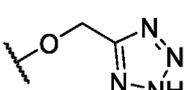
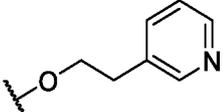
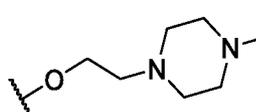
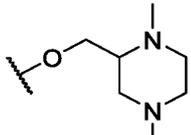
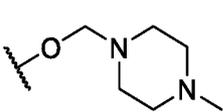
В некоторых воплощениях R^{31} выбран из водорода и возможно замещенного C_{1-10} алкила.



В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный 3-8-членный гетероцикл. R^{25} может представлять собой возможно замещенный 3-7-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях R^{25} может представлять собой возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях возможно

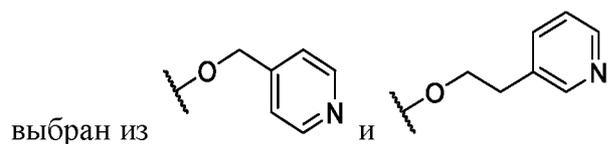
замещенный 3-6-членный гетероцикл R^{23} может содержать по меньшей мере три гетероатома, выбранные из S, N и O, где 3-6-членный гетероцикл возможно замещен C_{1-10} алкилом. В некоторых воплощениях возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл R^{23} может содержать по меньшей мере два гетероатома, выбранные из N и O, где 3-6-членный гетероцикл возможно замещен C_{1-10} алкилом. В некоторых воплощениях возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл R^{23} может содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, где 3-6-членный гетероцикл возможно замещен C_{1-10} алкилом. В некоторых воплощениях возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл R^{23} может содержать по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, где 3-6-членный гетероцикл возможно замещен C_{1-6} алкилом. В

некоторых воплощениях возможно замещенный гетероцикл выбран из , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  и , каждый из которых является возможно замещенным.

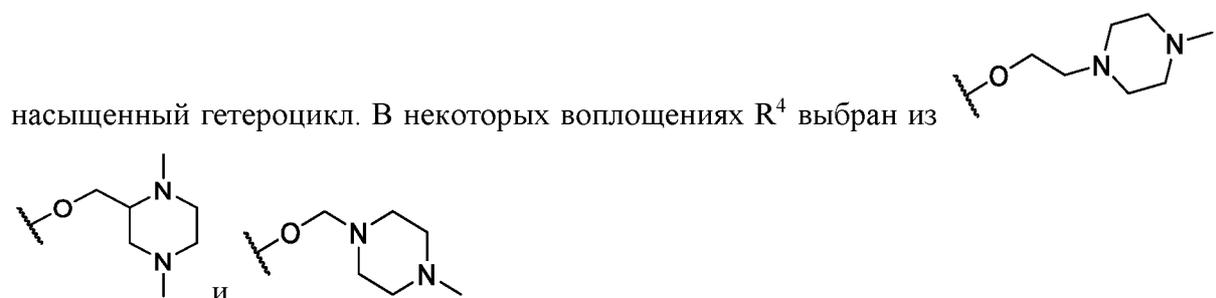
В некоторых воплощениях R^4 выбран из , , , , , , , , , , ,  и .

В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который представляет собой кислород, где 3-6-членный гетероцикл возможно замещен C_{1-6} алкилом. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл R^{25} может содержать

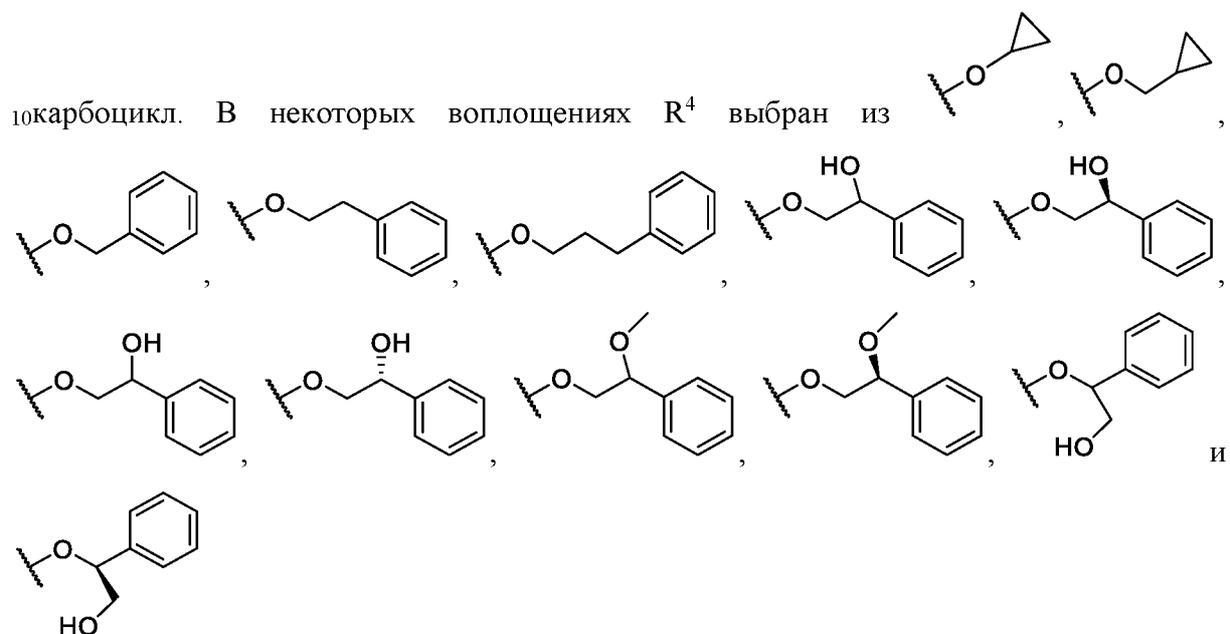
В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой 3-6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере 1 гетероатом, который представляет собой атом азота, где 3-6-членный гетероцикл представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл R^{25} содержит по меньшей мере 1 гетероатом, который представляет собой атом азота, где 3-6-членный гетероцикл не представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях R^4



В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере 1 гетероатом, который представляет собой атом азота, где 3-6-членный гетероцикл представляет собой

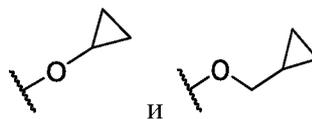


В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный C_3 -



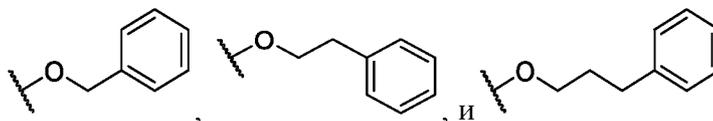
В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный

насыщенный карбоцикл; например, R^4 выбран из



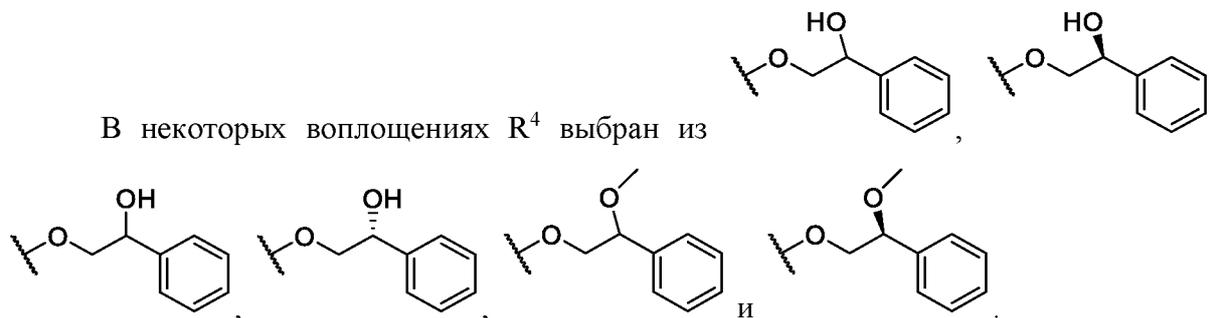
В некоторых воплощениях R^{25} представляет собой возможно замещенный

фенил; например, R^4 выбран из

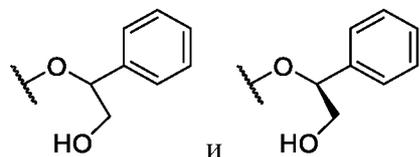


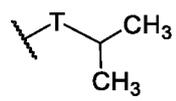
В некоторых воплощениях каждый из R' и R'' независимо выбран из водорода и $-OR^{31}$.

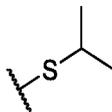
В некоторых воплощениях R^4 выбран из

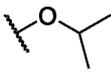


В некоторых воплощениях R' и R'' независимо выбраны из водорода и C_1 -алкила, возможно замещенного одним или более $-OR^{31}$. В некоторых воплощениях R^{31} может быть выбран из водорода и C_1 -алкила. В некоторых воплощениях R^4 выбран из

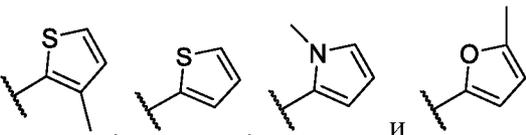


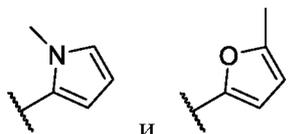
В некоторых воплощениях R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях T представляет собой S . В некоторых воплощениях R^4 представляет

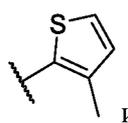
собой . В некоторых воплощениях T представляет собой O . В некоторых

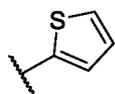
воплощениях R^4 представляет собой .

В некоторых воплощениях R^4 представляет собой возможно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S , N и O . В некоторых воплощениях R^4

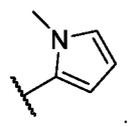
выбран из . В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N

и O. В некоторых воплощениях R^4 выбран из . В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере один

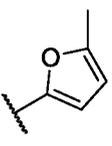
гетероатом, который представляет собой атом серы; например, R^4 выбран из  и

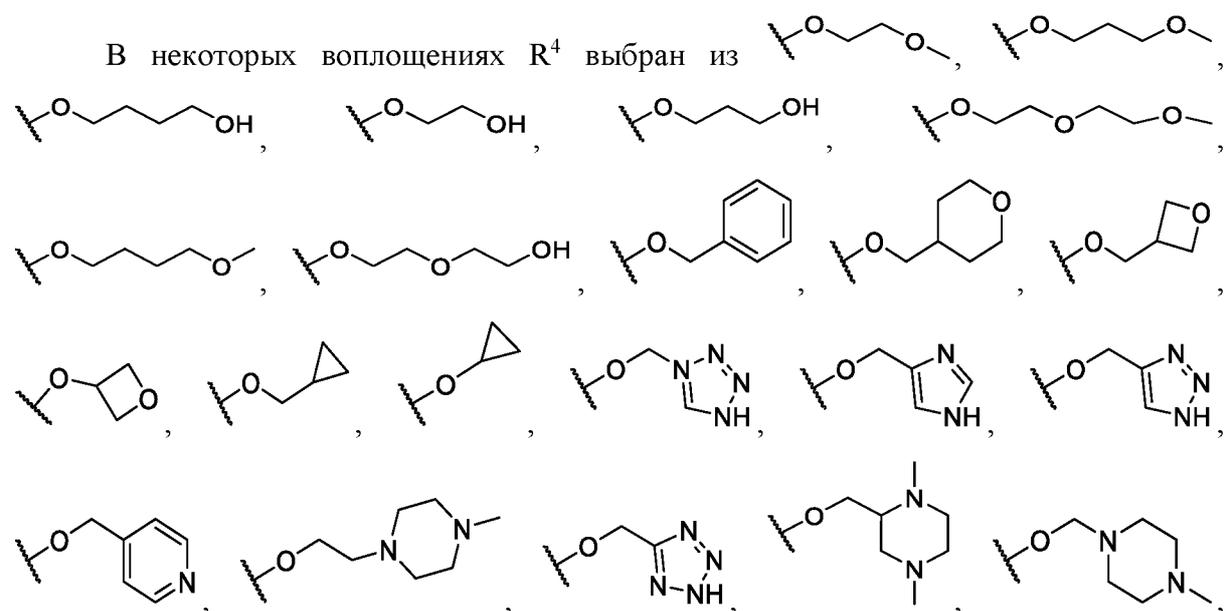


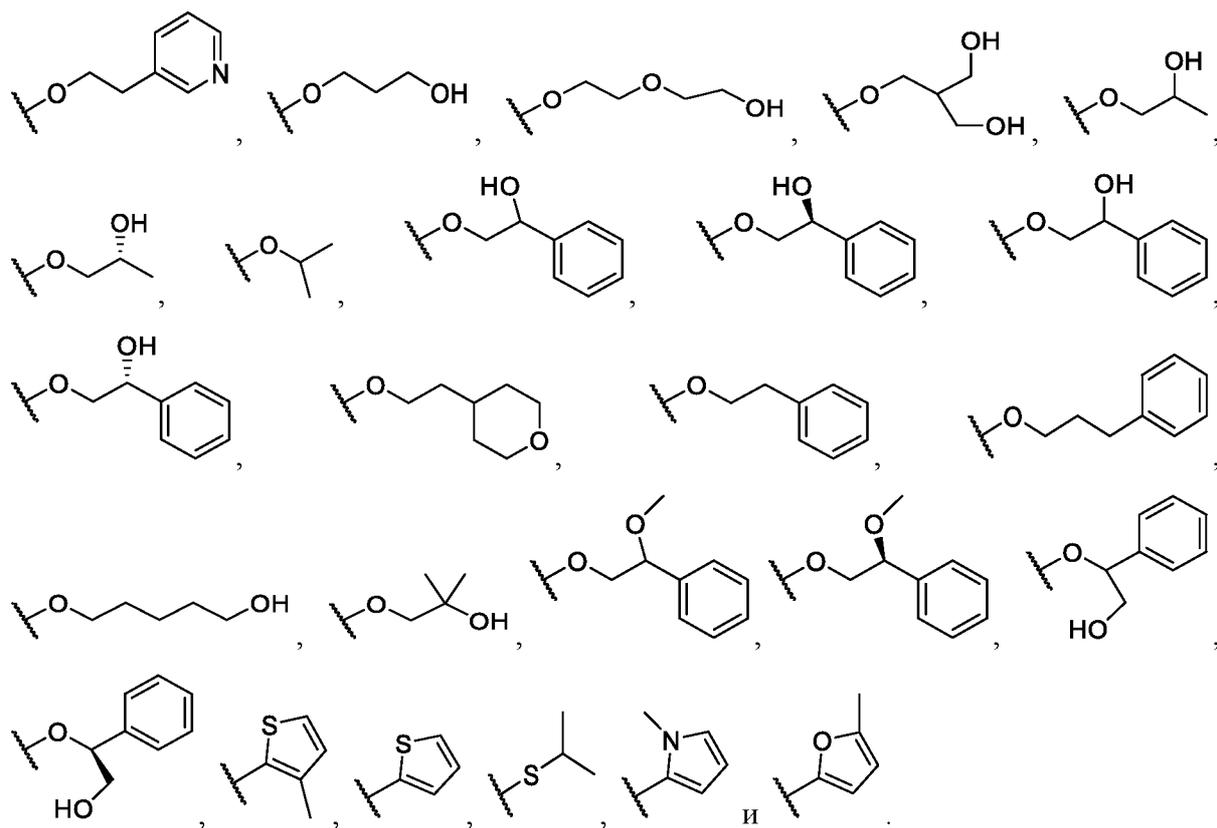
В некоторых воплощениях R^4 представляет собой возможно замещенный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, который представляет

собой атом азота; например, R^4 представляет собой .

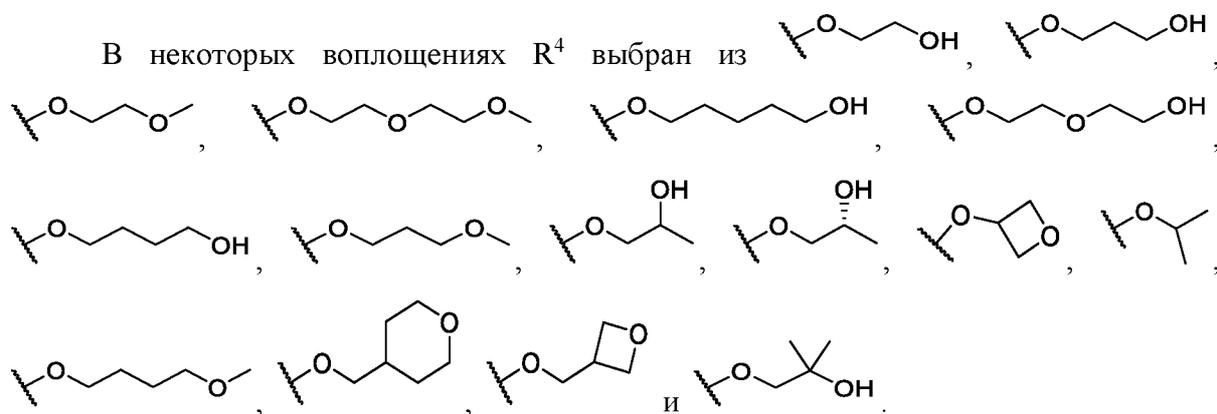
В некоторых воплощениях R^4 представляет собой возможно замещенный гетероарил содержащий по меньшей мере один гетероатом, который представляет

собой атом кислорода; например, R^4 представляет собой .

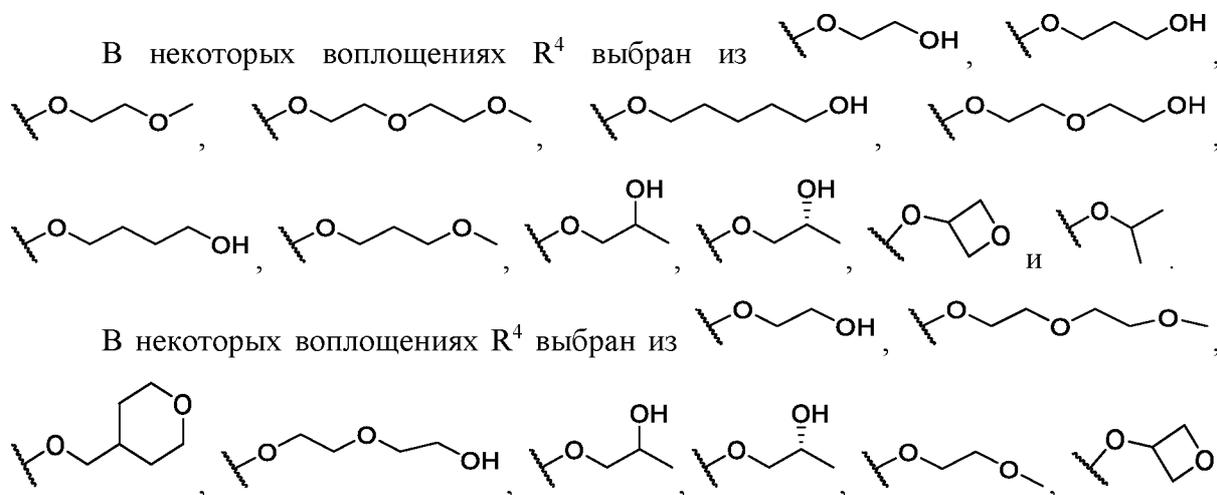
В некоторых воплощениях R^4 выбран из 

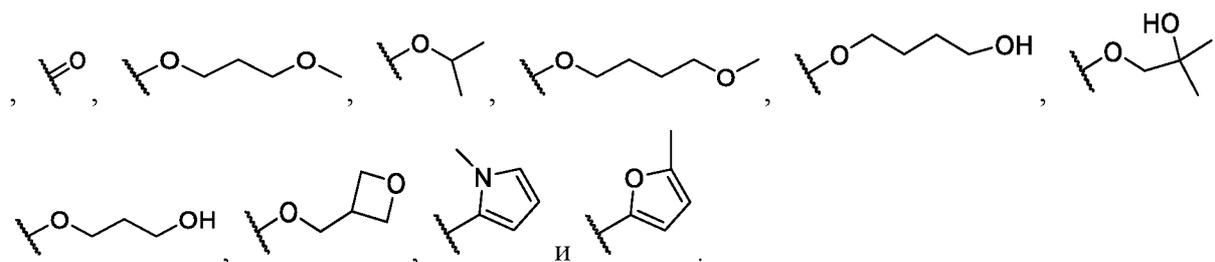


В некоторых воплощениях R^4 выбран из

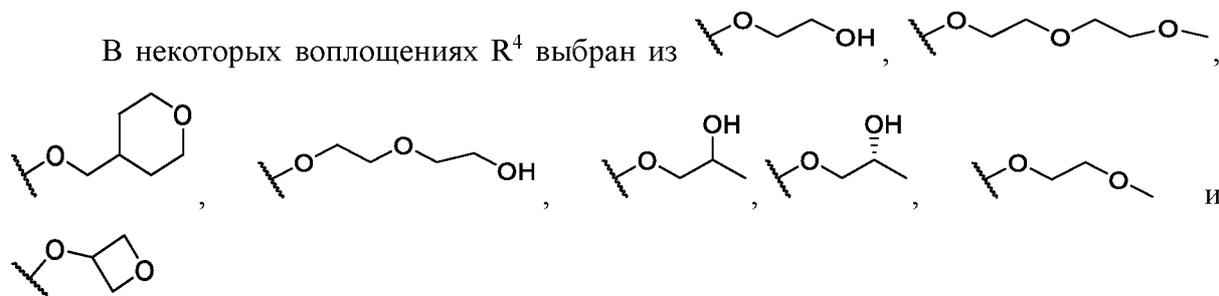


В некоторых воплощениях R^4 выбран из

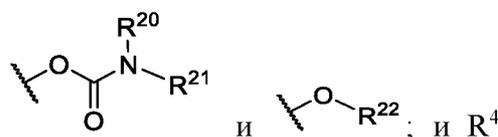


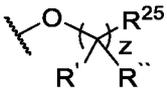


В некоторых воплощениях R^4 выбран из

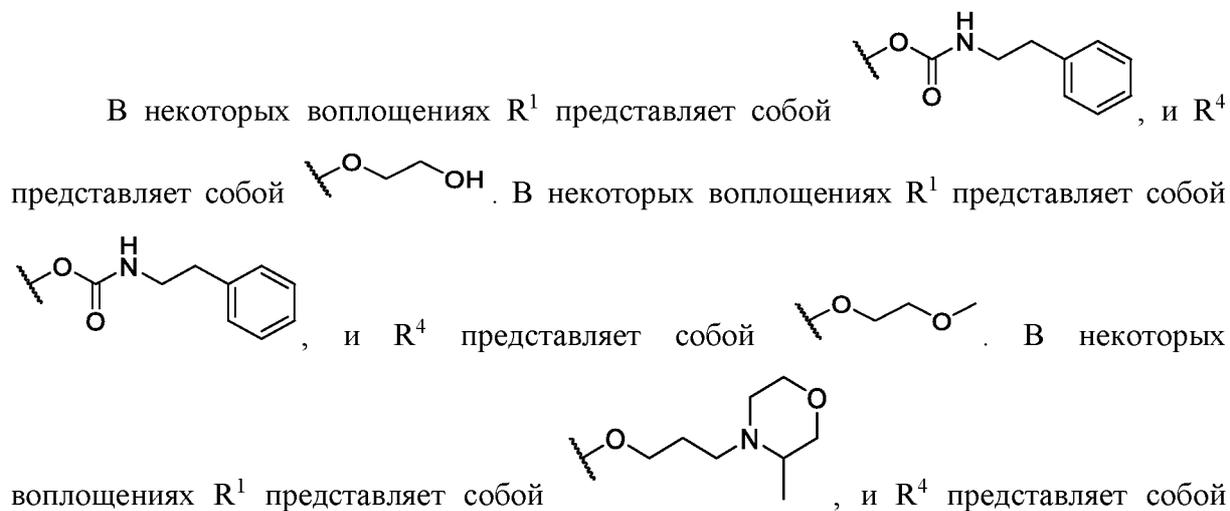
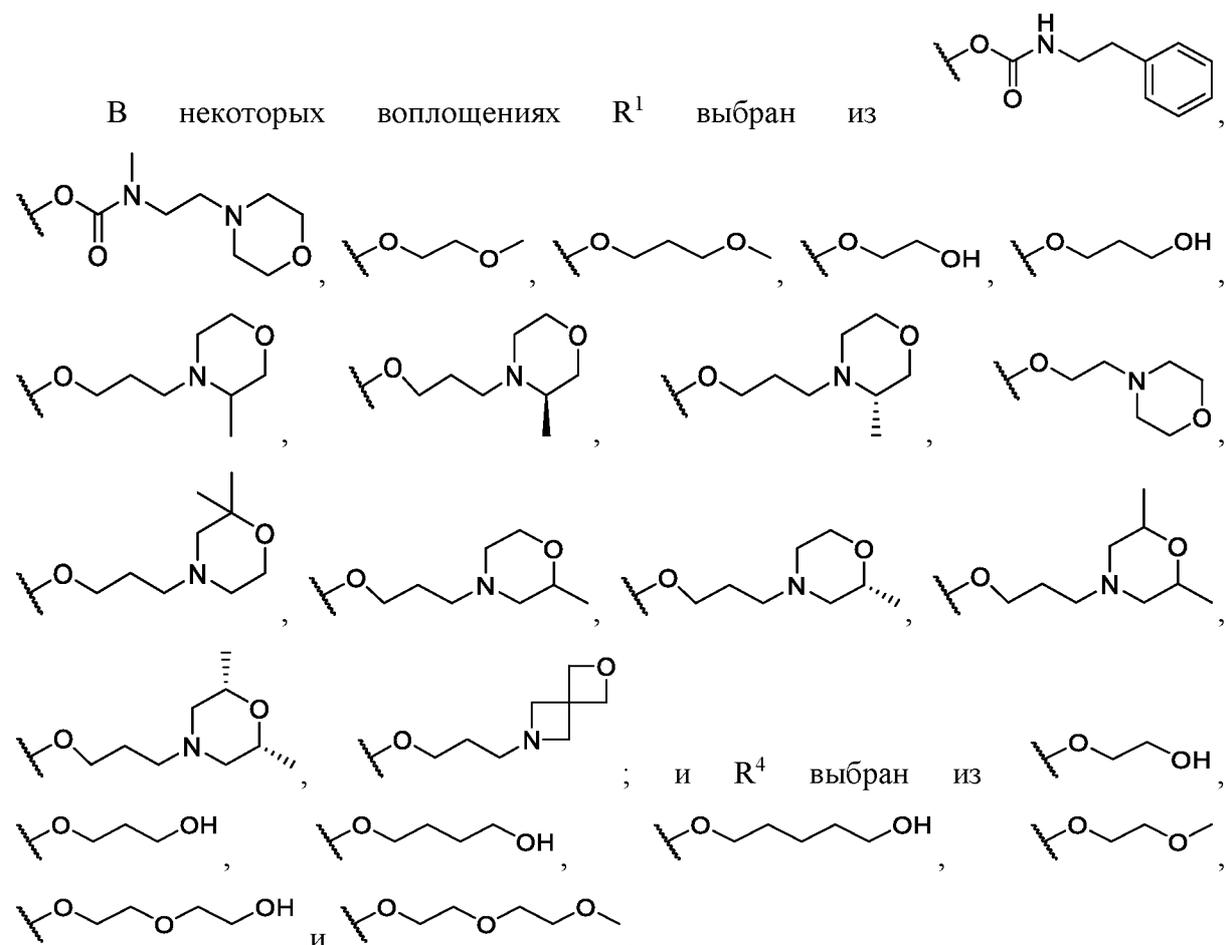


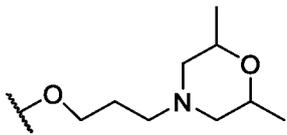
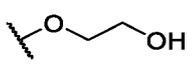
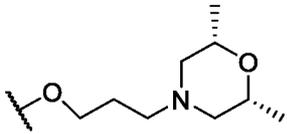
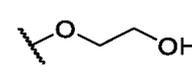
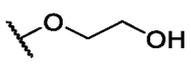
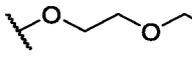
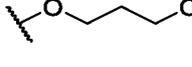
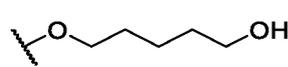
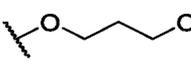
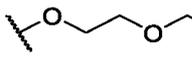
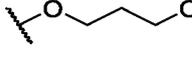
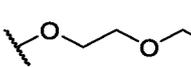
В некоторых воплощениях R^1 выбран из



выбран из , и где z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых воплощениях R^{21} представляет собой возможно замещенный C_1 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^{21} может представлять собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_3 - 10 карбоцикла и возможно замещенного 3- 10 -членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{21} может представлять собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из C_3 - 6 арила и 3- 6 -членного гетероцикла. В некоторых воплощениях C_3 - 6 арил в R^{21} может представлять собой фенил. В некоторых воплощениях 3- 6 -членный гетероцикл в R^{21} содержит по меньшей мере два гетероатома, выбранные из N и O. В некоторых воплощениях R^{22} представляет собой возможно замещенный C_2 - C_6 алкил. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$ и возможно замещенного 3- 10 -членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{22} может представлять собой C_2 - C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$ и возможно замещенного 3- 6 -членного гетероцикла. В некоторых воплощениях R^{30} может быть выбран из водорода и C_1 - C_3 алкила. В некоторых воплощениях возможно замещенный 3- 6 -членный гетероцикл в R^{22} содержит по меньшей мере два гетероатома, выбранные из N и O. В некоторых воплощениях 3- 7 -членный гетероцикл в R^{22} может быть

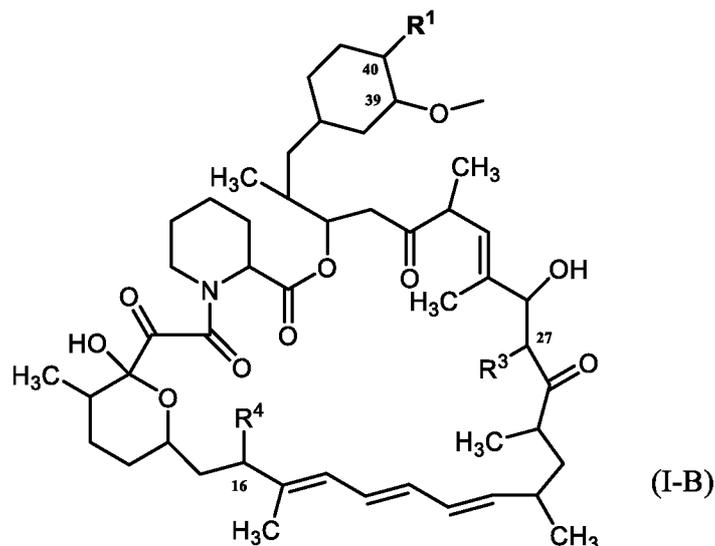
замещен одним или более чем одним C_{1-3} -алкилом. В некоторых воплощениях R^1 и R^2 представляют собой водород. В некоторых воплощениях R^3 выбран из $-OR^{31}$, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла и возможно замещенного C_{3-10} -карбоцикла. В некоторых воплощениях R^{31} может быть выбран из водорода и C_{1-10} -алкила, который возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и группы $-O-C_{1-10}$ -алкил.



некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой , и R^4 представляет собой .

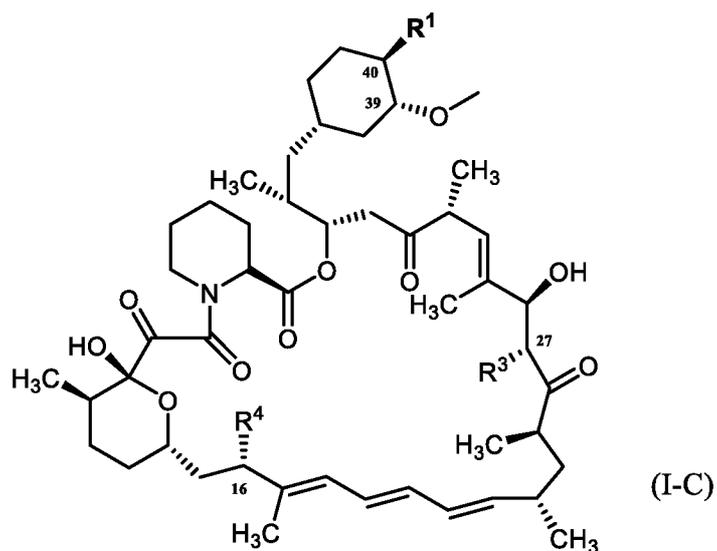
В некоторых воплощениях R^2 представляет собой возможно замещенную группу C_1 - C_3 алкокси. В некоторых воплощениях R^2 представляет собой $-OCH_3$.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-B):



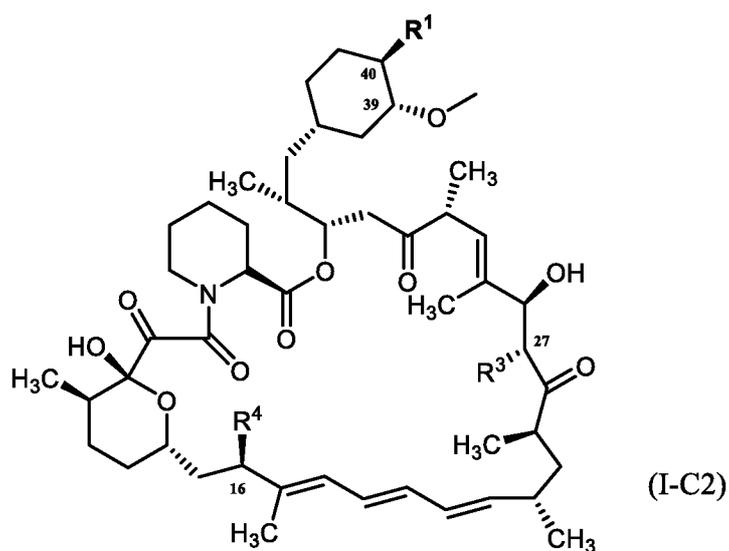
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-C):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-C2):

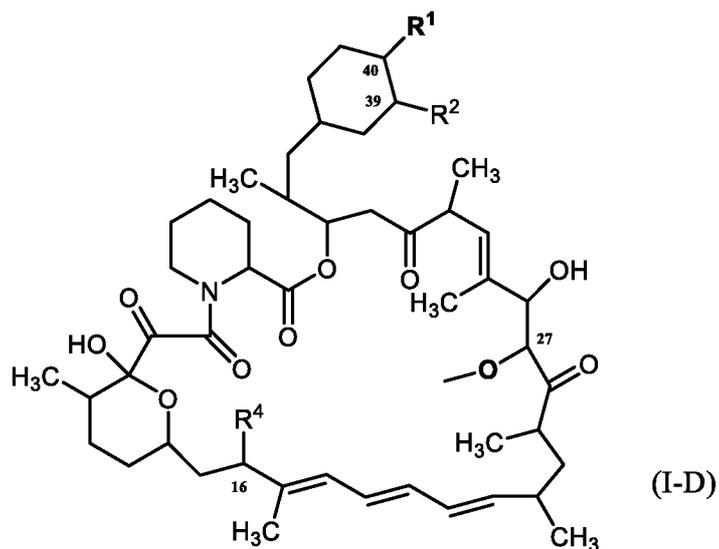


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых воплощениях R^3 представляет собой возможно замещенную группу C_1 - C_3 алкокси.

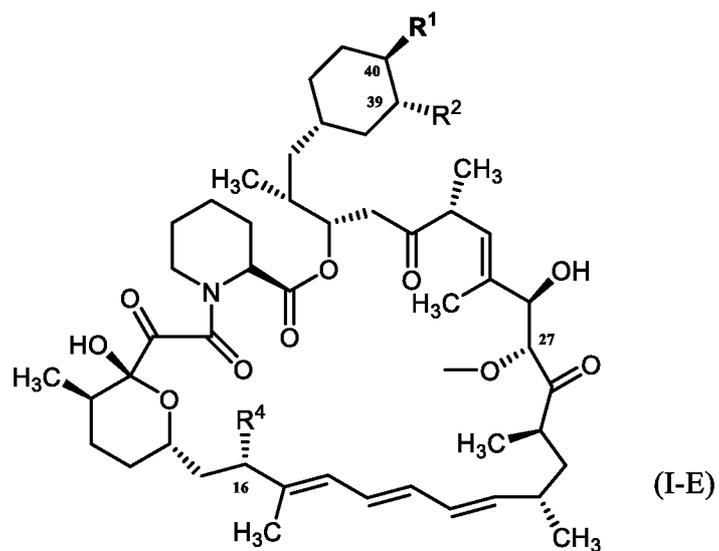
В некоторых воплощениях R^3 представляет собой $-OCH_3$.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-D):



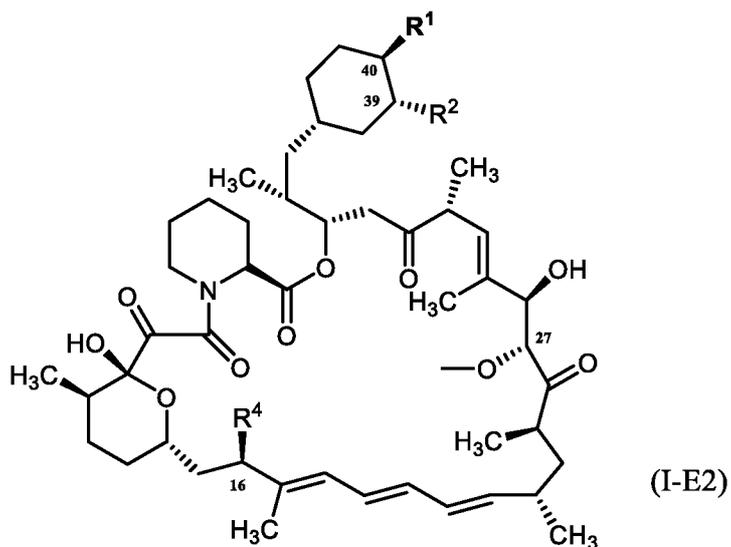
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-E):



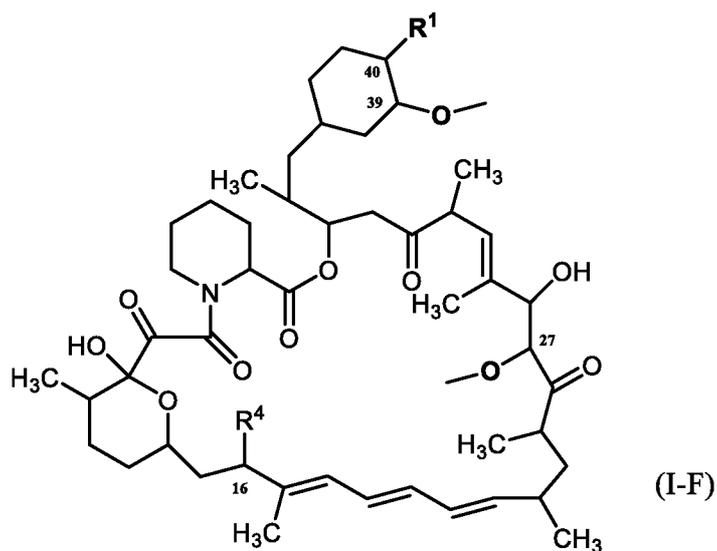
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-E2):



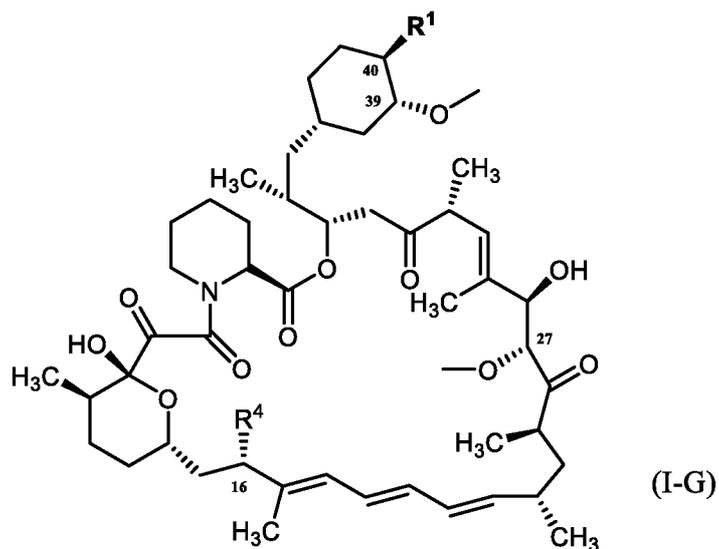
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-F):



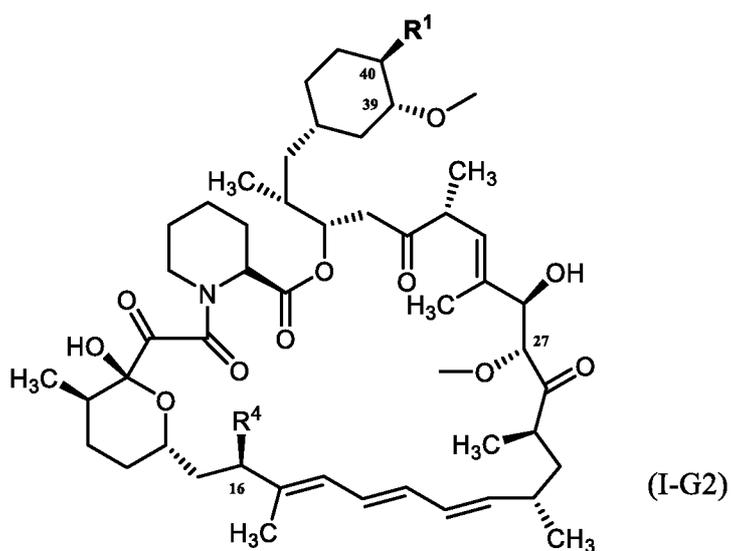
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-G):



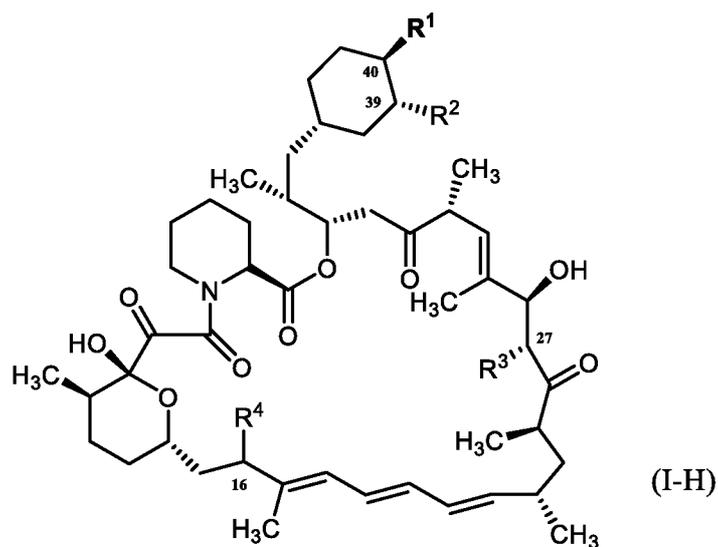
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-G2):



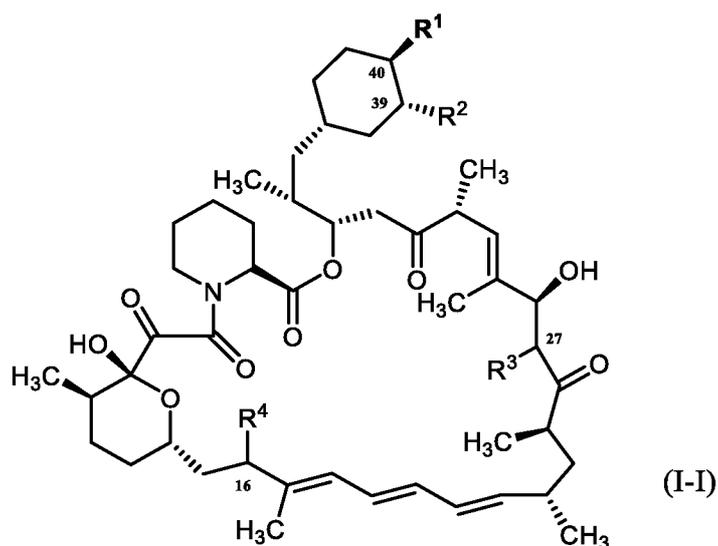
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-H):



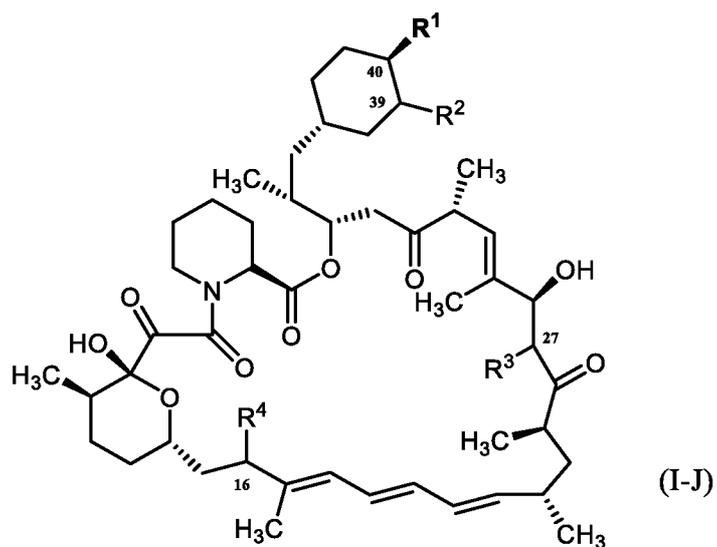
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-I):



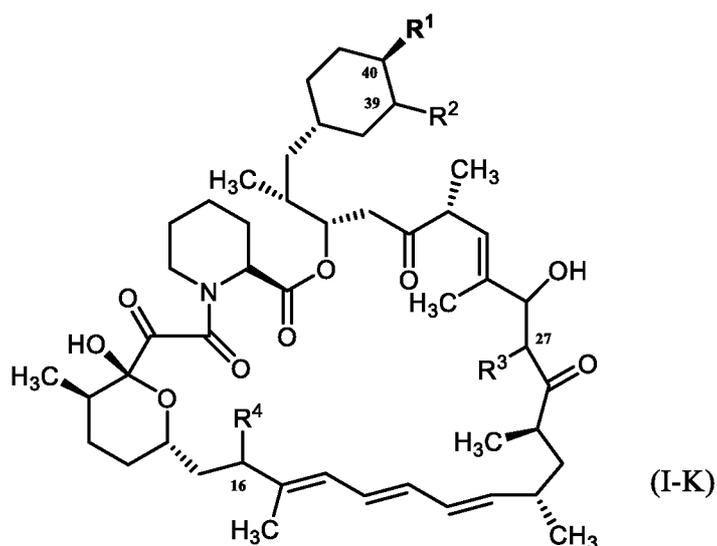
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-J):



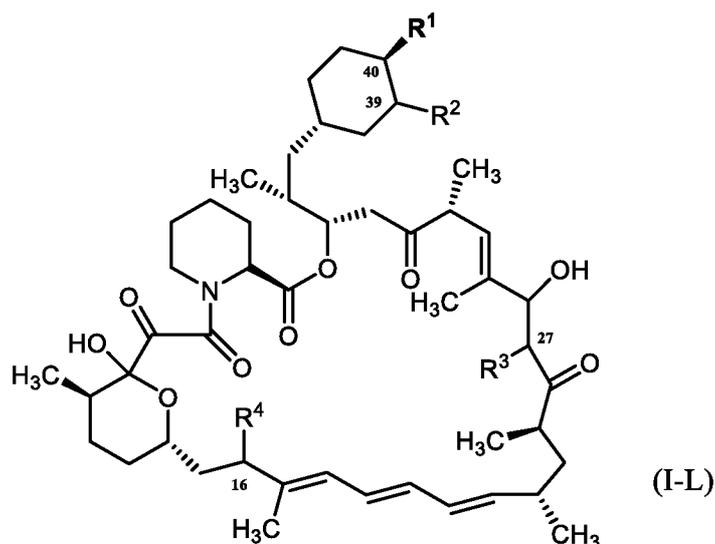
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-K):



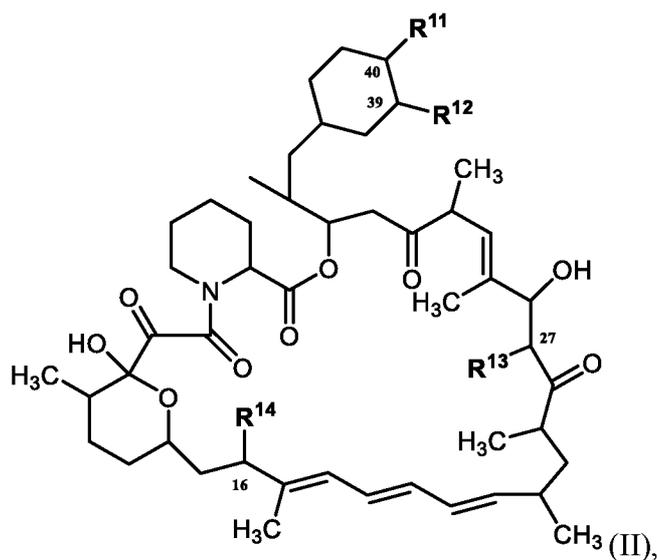
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение формулы (I) представлено структурой формулы (I-L):

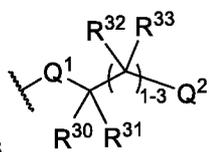


или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединение по изобретению может быть представлено структурой формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

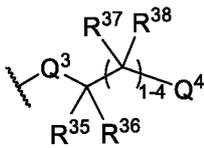


R^{11} выбран из R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} и $-OCH_3$;

R^{12} выбран из водорода, гидроксидной и возможно замещенной группы C_1 - C_6 алкокси, где заместители на группе C_1 - C_6 алкокси независимо выбраны в каждом случае из гидроксидной, галогенной, цианогруппы, нитрогруппы, группы C_2 - C_6 алкокси, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на карбоцикле или гетероцикле независимо выбраны из гидроксидной, галогенной, цианогруппы, нитрогруппы,

C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

R¹³ выбран из водорода, гидроксид и возможно замещенной группы С₁-С₆алкокси, где заместители на группе С₁-С₆алкокси независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, группы С₂-С₆алкокси, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на карбоцикле или гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;



R¹⁴ выбран из $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{T}$ и $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;

T представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

Q¹ и Q³ независимо выбраны из $-\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{41}-$, $-\text{S}-$ и $-\text{NR}^{40}-$;

Q² выбран из возможно замещенного С₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла, $-\text{OR}^{34}$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)\text{W}$ и $-\text{N}(\text{R}^{39})_2$, где заместители на С₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

Q⁴ выбран из возможно замещенного С₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и $-\text{OR}^{42}$, где заместители на С₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

каждый R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного С₁-С₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на С₁-С₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R^{39} выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила и алкокси- C_1 - C_6 алкила;

каждый R^{40} выбран из водорода и возможно замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксидной, галогенной, циано, нитро, группы C_2 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

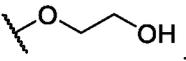
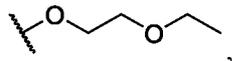
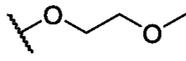
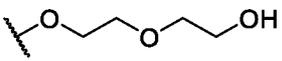
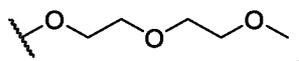
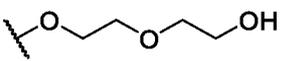
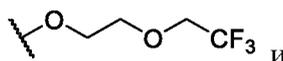
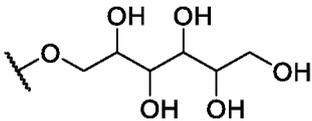
каждый R^{41} выбран из водорода и возможно замещенной C_1 - C_6 алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксидной, галогенной, циано, нитро, группы C_2 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

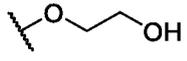
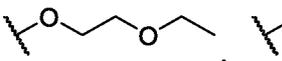
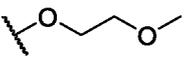
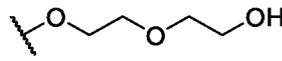
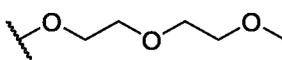
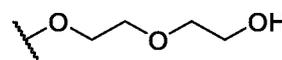
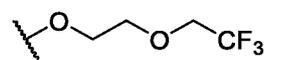
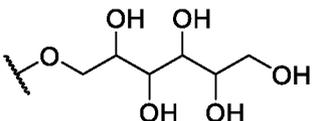
каждый R^{42} выбран из водорода, возможно замещенного C_1 - C_6 алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C_1 - C_6 алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксидной, галогенной, циано, нитро, C_1 - C_6 алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

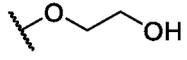
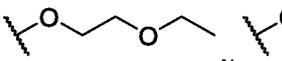
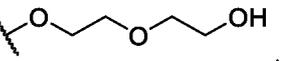
каждый p выбран из 1 или 2;

n выбран из 2-4;

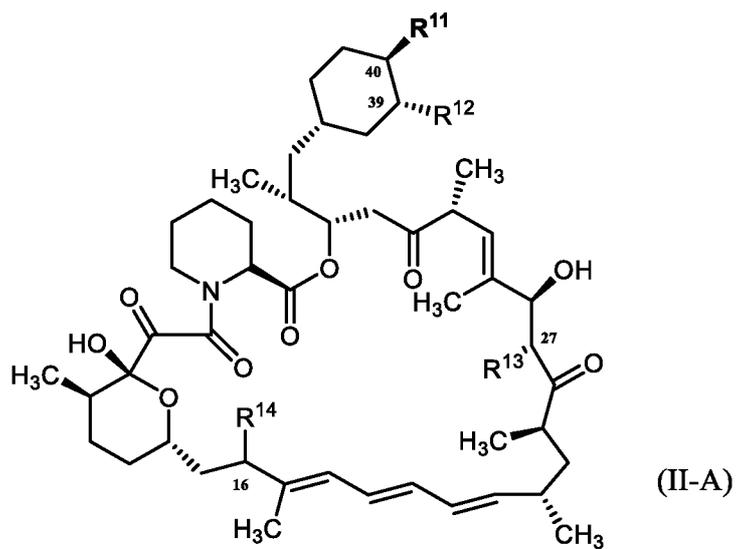
W выбран из $-OH$ и $-OCH_3$;

где, когда R^{11} представляет собой , ,  или , тогда R^{14} не представляет собой , ,  или .

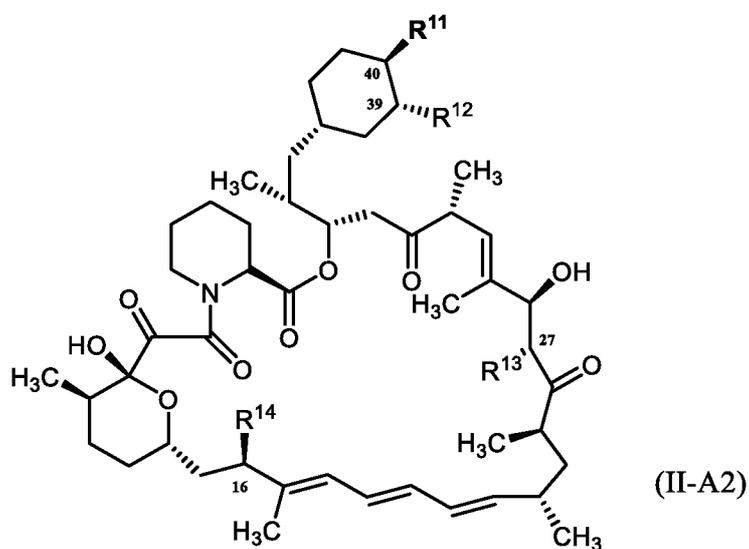
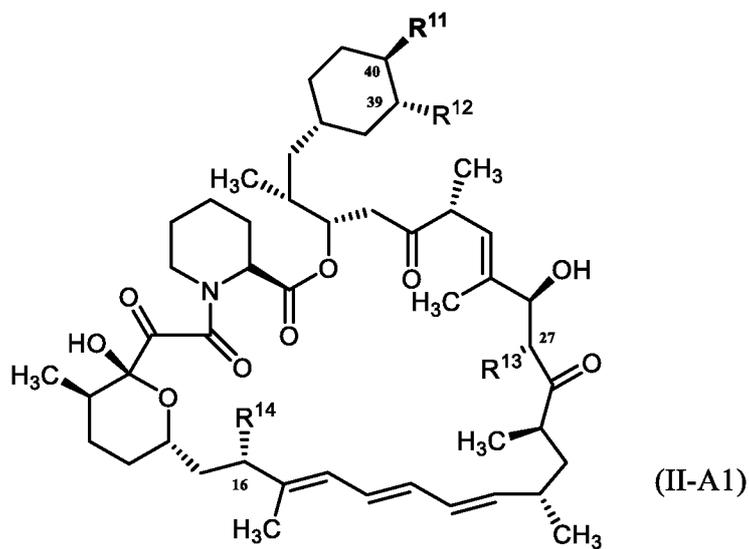
В некоторых воплощениях, когда R^{11} представляет собой , ,  или , тогда R^{14} не представляет собой , ,  или .

В некоторых воплощениях R^{11} не представляет собой , , .

В некоторых аспектах соединение формулы (II) представлено структурной формулой (II-A):



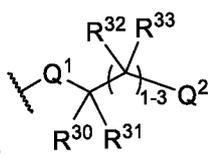
или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых воплощениях соединение формулы (II-A) представлено формулой (II-A1) или (II-A2):

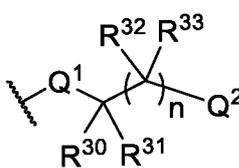


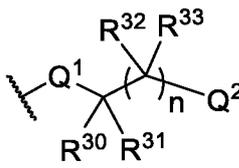
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) R^{12} выбран из возможно замещенной группы C_1 - C_6 алкокси. В некоторых воплощениях R^{12} представляет собой группу C_1 - C_6 алкокси. В некоторых воплощениях R^{12} представляет собой группу C_1 - C_3 алкокси. В некоторых воплощениях R^{12} представляет собой группу C_1 алкокси. В некоторых воплощениях R^{12} представляет собой $-OCH_3$.

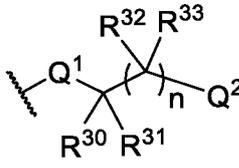
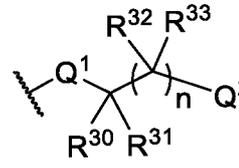
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) R^{13} выбран из возможно замещенной группы C_1 - C_6 алкокси. В некоторых воплощениях R^{13} представляет собой группу C_1 - C_6 алкокси. В некоторых воплощениях R^{13} представляет собой группу C_1 - C_3 алкокси. В некоторых воплощениях R^{13} представляет собой группу C_1 алкокси. В некоторых воплощениях R^{13} представляет собой $-OCH_3$.

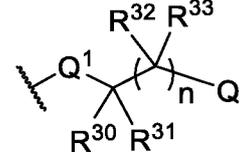
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-

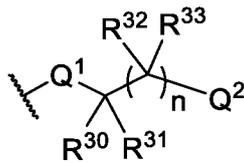
A2) R^{11} выбран из . В некоторых воплощениях R^{11} выбран из

, где n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых воплощениях n в

 R^{11} равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых воплощениях n в

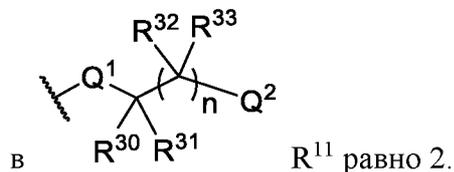
 R^{11} равно 0, 1 или 2. В некоторых воплощениях n в 

R^{11} равно 0, 1 или 2. В некоторых воплощениях n в  R^{11} равно 0. В



некоторых воплощениях n в

R^{11} равно 1. В некоторых воплощениях n



В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и $-N(R^{39})_2$, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2), когда Q^1 представляет собой $-O-$, тогда Q^2 выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и $-N(R^{39})_2$, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 выбран из возможно замещенного фенила и возможно замещенного 5- или 6-членного гетероцикла, где заместители на фениле и 5- или 6-членном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 выбран из возможно замещенного фенила и возможно замещенного 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла, где заместители на фениле и 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного пиперидина, возможно замещенного морфолина, возможно замещенного пиперазина, возможно замещенного пирролидина, возможно замещенного пиразолидина, возможно замещенного оксазолидина и возможно замещенного изооксазолидина, где заместители

на фениле, морфолине, пиперидине, пирролидине, пиразолидине, оксазолидине, изооксазолидине и пиперазине независимо выбраны из гидроксидов, галогенов, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксидов-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного пиперидина, возможно замещенного морфолина и возможно замещенного пиперазина, где заместители на фениле, морфолине, пиперидине и пиперазине независимо выбраны из гидроксидов, галогенов, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксидов-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁-C₃алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из галогена, гидроксидов, карбоцикла и гетероцикла. В некоторых воплощениях карбоцикл возможно замещенной C₁-C₃алкильной группы R⁴¹ представляет собой C₃₋₆карбоцикл. В некоторых воплощениях C₃₋₆карбоцикл является ароматическим. В некоторых воплощениях гетероцикл возможно замещенной C₁-C₃алкильной группы R⁴¹ представляет собой 3-6-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях 3-6-членный гетероцикл является ароматическим. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁-C₃алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из галогена или гидроксидов. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁-C₃алкильной группы. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁алкильной группы. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁₋₃алкильной группы.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q¹ в R¹¹ выбран из -O-, -OC(=O)NH- и -OC(=O)N(CH₃)-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -O-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -OC(=O)NH-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -OC(=O)N(CH₃)-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -OC(=O)N(CH₂CH₃)-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой -OC(=O)N(CH₂CH₂CH₃)-. В некоторых воплощениях Q¹ в R¹¹ представляет собой

$-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро и C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях каждый из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро и C_1 - C_3 алкила. В некоторых воплощениях каждый из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} независимо выбран из водорода, гидроксид и C_1 - C_3 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} независимо выбран из водорода, гидроксид и метила. В некоторых воплощениях один из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} представляет собой гидроксид или метил, а остальные из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} , каждый, представляют собой водород. В некоторых воплощениях один из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} представляет собой гидроксид, а остальные из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} , каждый, представляют собой водород. В некоторых воплощениях каждый из R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} в R^{11} представляет собой водород.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 в R^{11} выбран из возможно замещенного C_3 - C_6 карбоцикла, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла, $-\text{OR}^{34}$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$ и $-\text{N}(\text{R}^{39})_2$, где заместители на C_3 - C_6 карбоцикле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, алкоксид и алкоксид- C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла, $-\text{OR}^{34}$, $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$ и $-\text{N}(\text{R}^{39})_2$, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, алкоксид и алкоксид- C_1 - C_6 алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 в R^{11} выбран из возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и $-\text{OR}^{34}$. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-\text{OR}^{34}$, и R^{34} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-\text{OR}^{34}$, и R^{34} выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-\text{OR}^{34}$, и R^{34} выбран из водорода, метила, этила и пропила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 в R^{11} выбран из возможно замещенного карбоцикла или возможно замещенного

нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q² в R¹¹ представляет собой возможно замещенный 5-7-членный гетероцикл. В некоторых воплощениях заместители на 5-7-членном гетероцикле Q² в R¹¹ независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях заместители на 5-7-членном гетероцикле Q² в R¹¹ независимо выбраны из гидрокси, С₁-С₆алкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях 5-7-членный гетероцикл Q² в R¹¹ замещен одним заместителем, выбранным из гидрокси, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях 5-7-членный гетероцикл Q² в R¹¹ замещен двумя заместителями, независимо выбранными в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях 5-7-членный гетероцикл Q² в R¹¹ замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых воплощениях 5-7-членный гетероцикл Q² в R¹¹ замещен одним или двумя заместителями, независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксис-С₁-С₆алкила, алкокси и алкоксис-С₁-С₆алкила. В некоторых случаях С₁-С₆алкил независимо выбранного в каждом случае С₁-С₆алкила 5-7-членного гетероцикла Q² в R¹¹ может быть замещен заместителем, независимо выбранным в каждом случае из гидрокси, С₁-С₆алкила и алкокси.

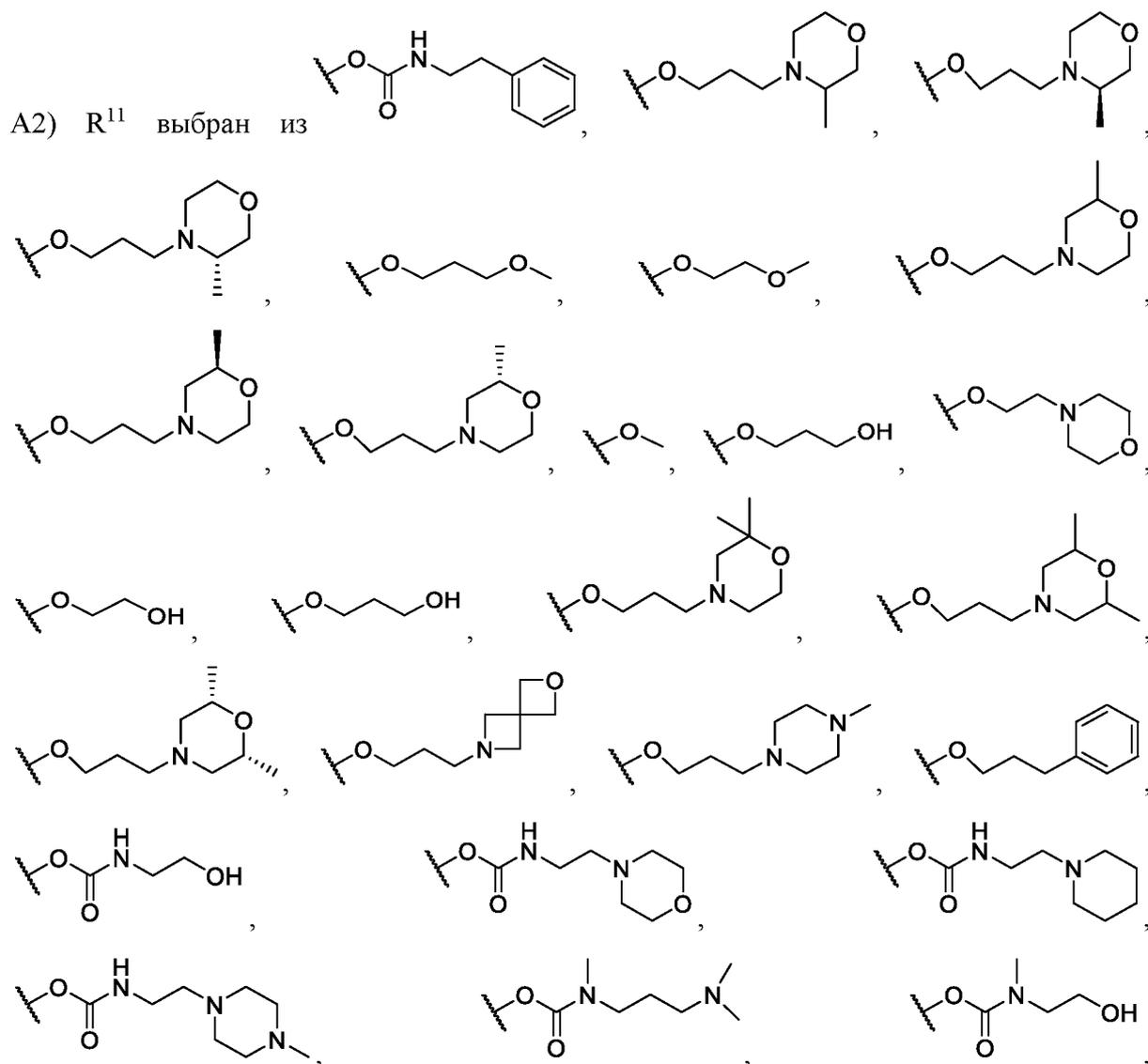
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q² в R¹¹ представляет собой -OR³⁴. В некоторых воплощениях Q² в R¹¹ представляет собой -OR³⁴, и R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного С₁-С₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на С₁-С₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, С₁-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла. В некоторых воплощениях возможно замещенный карбоцикл R³⁴ в -OR³⁴ представляет собой С₃₋₆карбоцикл. В некоторых воплощениях возможно замещенный гетероцикл R³⁴ в -OR³⁴ представляет собой 3-7-членный гетероцикл.

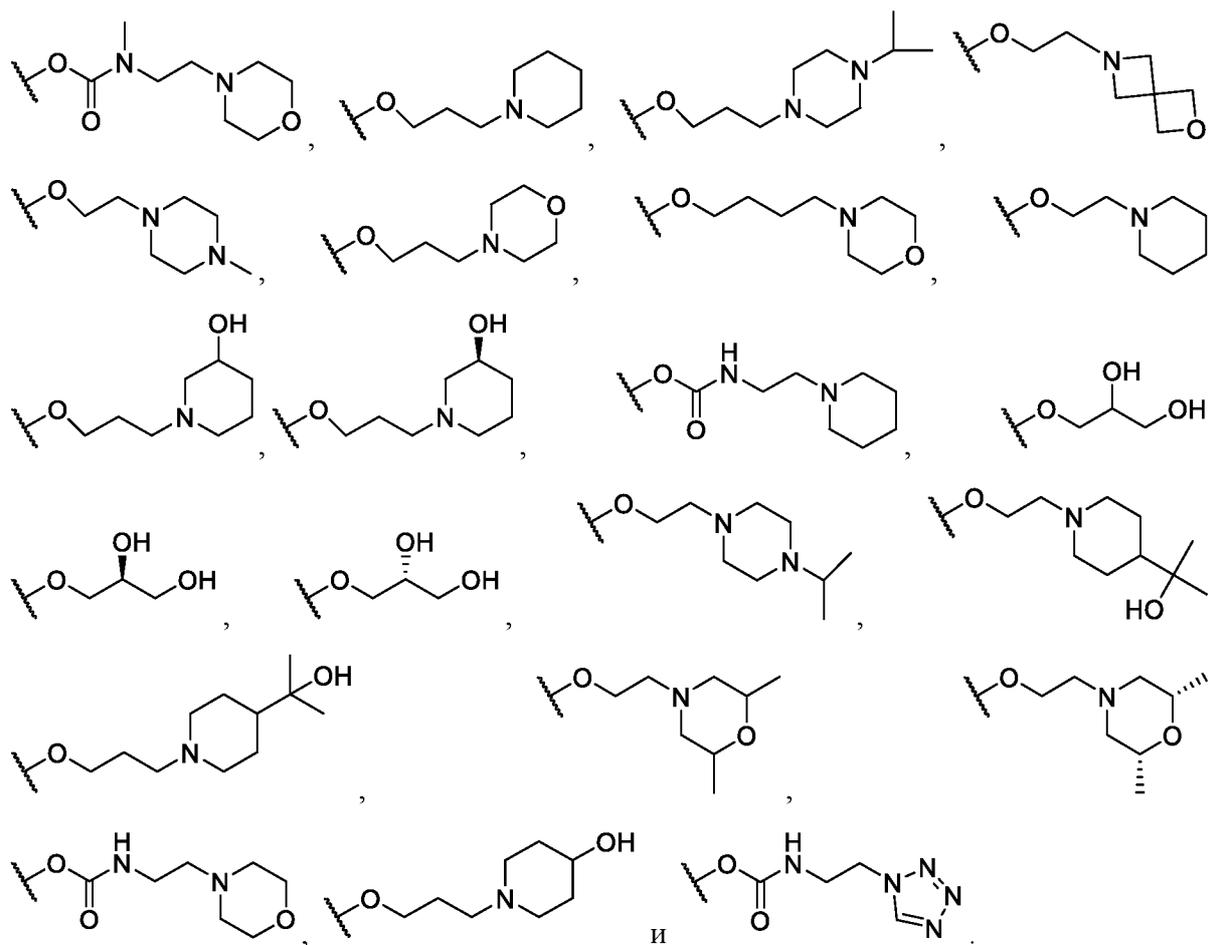


, каждый из которых является возможно замещенным.

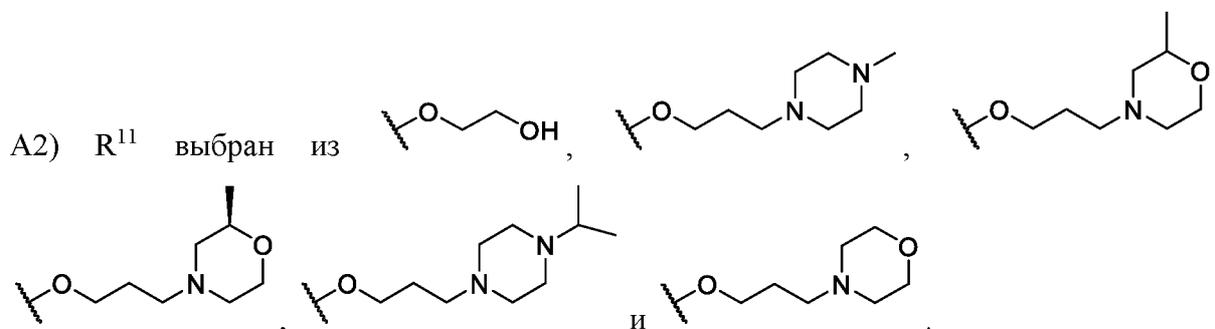
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q^2 в R^{11} представляет собой $-OR^{34}$, и R^{34} выбран из водорода, C_1 - C_6 алкила, карбоцикла и гетероцикла. В некоторых воплощениях карбоцикл R^{34} в $-OR^{34}$ представляет собой C_{3-6} карбоцикл. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-OR^{34}$, и R^{34} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-OR^{34}$, и R^{34} выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила. В некоторых воплощениях Q^2 в R^{11} выбран из $-OR^{34}$, и R^{34} выбран из водорода, метила, этила и пропила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-

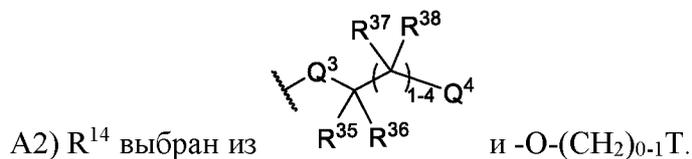




В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-



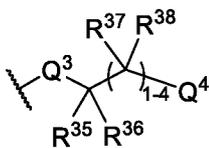
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-



В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) R^{14} представляет собой $-O-(CH_2)_{0-1}T$. В некоторых воплощениях T в $-O-(CH_2)_{0-1}T$ представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидроксигруппы, C₁-C₆алкила, гидроксигруппы-C₁-C₆алкила,

алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-



A2) R¹⁴ выбран из . В некоторых воплощениях Q³ в R¹⁴ представляет собой -O-.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ в R¹⁴ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро и С₁-С₃алкила. В некоторых воплощениях каждый из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ в R¹⁴ независимо выбран из водорода, гидроксид и метила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) один или два из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ в R¹⁴ выбраны из гидроксид и метила, а остальные из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸, каждый, представляют собой водород.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-6алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, где не более чем три из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксид, галоген, циано, нитро, С₁-С₆алкил, галогеналкил, гидроксид-С₁-6алкил, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкил, а остальные представляют собой водород.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-6алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, где не более чем три из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксид.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) каждый из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-6алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, где не более чем два из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксид.

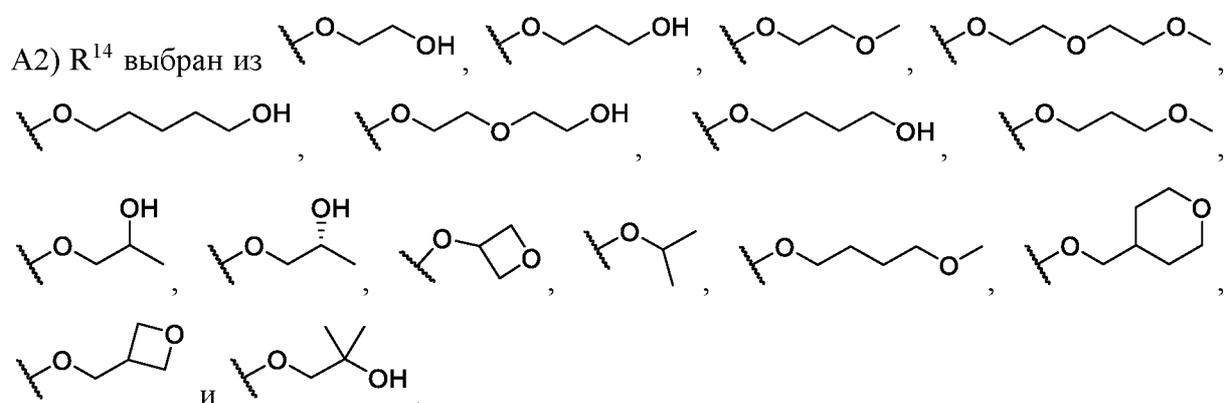
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q⁴ в R¹⁴ выбран из возможно замещенного фенила и -OR⁴², где заместители на фениле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, С₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q⁴ в R¹⁴ выбран из фенила и -OR⁴², и R⁴² выбран из водорода и возможно

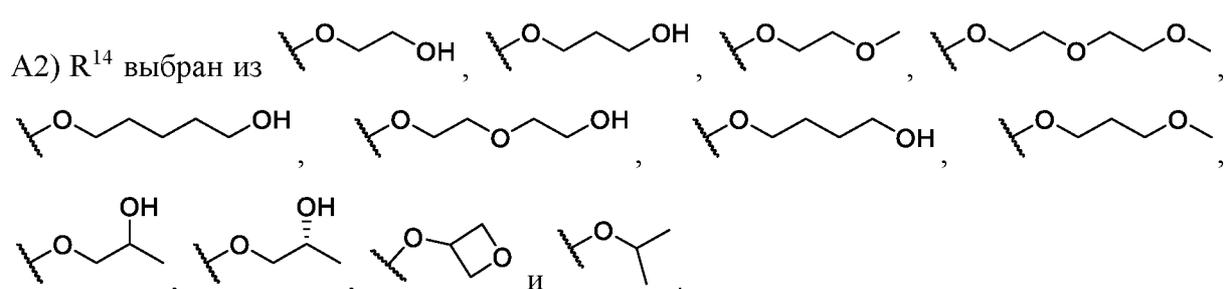
замещенного C₁-C₆алкила.

В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) Q⁴ в R¹⁴ выбран из фенила и -OR⁴², и R⁴² выбран из водорода, метила, гидроксиэтила и метоксиэтила.

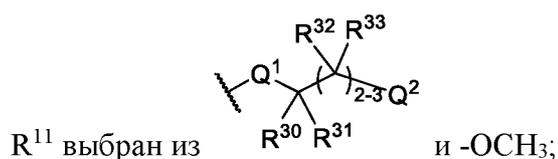
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) R¹⁴ выбран из



В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2) R¹⁴ выбран из

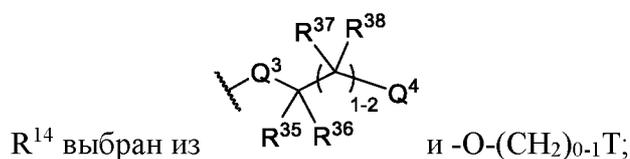


В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2)



R¹² выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси; например, R¹² представляет собой группу C₁-C₆алкокси, и предпочтительно R¹² представляет собой -OCH₃;

R¹³ выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси; например, R¹³ представляет собой группу C₁-C₆алкокси, и предпочтительно R¹³ представляет собой -OCH₃;



T представляет собой возможно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила; например, T выбран из возможно замещенного оксетана и возможно замещенного пирана;

Q¹ и Q³ независимо выбраны из -O-, -OC(=O)NR⁴¹-, -S- и -NR⁴⁰-; предпочтительно, каждый из Q¹ и Q³ представляет собой -O-;

Q² выбран из возможно замещенного C₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла, -OR³⁴ и -N(R³⁹)₂, где заместители на C₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила; предпочтительно, Q² представляет собой -OR³⁴;

Q⁴ выбран из возможно замещенного C₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и -OR⁴², где заместители на C₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила; предпочтительно, Q⁴ представляет собой -OR⁴²;

R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из водорода, гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила, и предпочтительно каждый из R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ представляет собой водород;

каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила, где не более чем два из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксиды; например, предпочтительно каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ представляет собой водород;

R³⁴ выбран из водорода и возможно замещенного C₁-C₆алкила, водорода, возможно замещенного C₁-C₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-C₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; предпочтительно, R³⁴ представляет собой водород или CH₃;

каждый R³⁹ выбран из водорода, C₁-C₆алкила, галогеналкила и алкокси-C₁-C₆алкила;

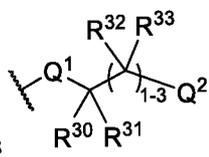
каждый R⁴⁰ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-C₆алкильной

группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R⁴¹ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-C₆алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

каждый R⁴² выбран из водорода, возможно замещенного C₁-C₂алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-C₂алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидрокси, галогена, циано, нитро, C₁-C₂алкокси карбоцикла и гетероцикла.

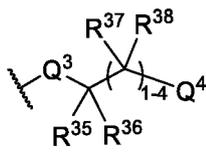
В некоторых воплощениях для соединения формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2)



R¹¹ выбран из ;

R¹² выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси; например, R¹² представляет собой группу C₁-C₆алкокси, и предпочтительно R¹² представляет собой -OCH₃;

R¹³ выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси; например, R¹² представляет собой группу C₁-C₆алкокси, и предпочтительно R¹² представляет собой -OCH₃;



R¹⁴ выбран из , -O-(CH₂)₀₋₁T и -O-CH(CH₃)₂;

T представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидрокси-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

Q¹ выбран из -OC(=O)NR⁴¹-, -S- и -NR⁴⁰-; предпочтительно, Q¹ представляет собой -OC(=O)NR⁴¹-;

Q³ выбран из -O-, -OC(=O)NR⁴¹-, -S- и -NR⁴⁰-; предпочтительно, Q³ представляет собой -O-;

Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 3-6-членного насыщенного гетероцикла, -OR³⁴ и -N(R³⁹)₂, где заместители на фениле и 3-6-членном насыщенном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано,

нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила;

Q⁴ выбран из возможно замещенного C₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и -OR⁴², где заместители на C₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила; предпочтительно, Q⁴ представляет собой -OR⁴²;

R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, и предпочтительно каждый из R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ представляет собой водород;

каждый R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, где не более чем два из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксид; например, предпочтительно каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ представляет собой водород;

каждый R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного C₁-С₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-С₆алкила, карбоцикла и гетероцикла независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; предпочтительно, R³⁴ представляет собой водород или CH₃;

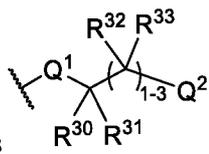
каждый R³⁹ выбран из водорода, C₁-С₆алкила, галогеналкила и алкокси-С₁-С₆алкила;

каждый R⁴⁰ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-С₆алкильной группы, где заместителями независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, группы C₂-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R⁴¹ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-С₆алкильной группы, где заместителями независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, группы C₂-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

каждый R⁴² выбран из водорода, возможно замещенного C₁-С₂алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-С₂алкила, карбоцикла и гетероцикла независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₂алкокси, карбоцикла и гетероцикла.

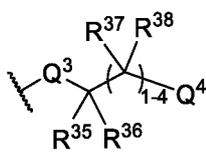
В некоторых воплощениях для соединения или соли формулы (II), (II-A), (II-A1) или (II-A2)



R^{11} выбран из ;

R^{12} выбран из возможно замещенной группы C_1-C_6 алкокси; например, R^{12} представляет собой группу C_1-C_6 алкокси, и предпочтительно R^{12} представляет собой $-OCH_3$;

R^{13} выбран из возможно замещенной группы C_1-C_6 алкокси; например, R^{13} представляет собой группу C_1-C_6 алкокси, и предпочтительно R^{13} представляет собой $-OCH_3$;



R^{14} выбран из , $-O-(CH_2)_{0-1}T$ и $-O-CH(CH_3)_2$;

T представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1-C_6 алкила;

Q^1 выбран из $-O-$, $-OC(=O)NR^{41}-$ и $-NR^{40}-$; предпочтительно, Q^1 представляет собой $-O-$;

Q^3 выбран из $-O-$, $-OC(=O)NR^{41}-$, $-S-$ и $-NR^{40}-$; предпочтительно, Q^3 представляет собой $-O-$;

Q^2 выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 3-8-членного насыщенного гетероцикла и $-N(R^{39})_2$, где заместители на фениле и 3-8-членном насыщенном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1-C_6 алкила;

Q^4 выбран из возможно замещенного C_3-6 карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и $-OR^{42}$, где заместители на C_3-6 карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1-C_6 алкила; предпочтительно, Q^4 представляет собой $-OR^{42}$;

R^{30} , R^{31} , R^{35} и R^{36} независимо выбраны из водорода, гидрокси, галогена, циано, нитро, C_1-C_6 алкила, галогеналкила, гидрокси- C_1-C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1-C_6 алкила, и предпочтительно каждый из R^{30} , R^{31} , R^{35} и R^{36} представляет собой водород;

каждый из R^{32} , R^{33} , R^{37} и R^{38} независимо выбран из водорода, гидрокси,

галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксид-С₁-С₆алкила, алкокси и алкокси-С₁-С₆алкила, где не более чем два из R³⁵, R³⁶, R³⁷ и R³⁸ представляют собой гидроксид; например, предпочтительно каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ представляет собой водород;

каждый R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного C₁-С₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-С₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; предпочтительно, R³⁴ представляет собой водород или СН₃;

каждый R³⁹ выбран из водорода, C₁-С₆алкила, галогеналкила и алкокси-С₁-С₆алкила;

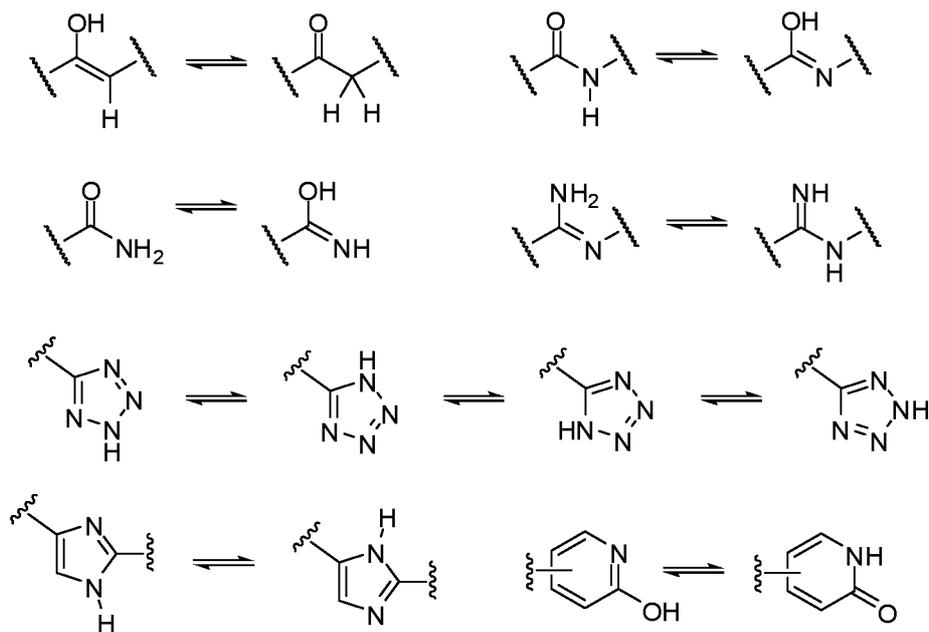
каждый R⁴⁰ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-С₆алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, группы C₂-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

каждый R⁴¹ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-С₆алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, группы C₂-С₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

каждый R⁴² выбран из водорода, возможно замещенного C₁-С₂алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-С₂алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксид, галогена, циано, нитро, C₁-С₂алкокси, карбоцикла и гетероцикла.

Химические соединения, имеющие двойные углерод-углеродные связи или двойные углерод-азотные связи, могут существовать в *Z*- или *E*-форме (или *цис*- или *транс*-форме). Более того, некоторые химические соединения могут существовать в различных таутомерных формах. Если конкретно не указано иное, описанные в данном документе соединения включают также все *Z*-, *E*- и таутомерные формы.

"Таутомер" относится к молекуле, в которой возможен перенос протона с одного атома молекулы на другой атом той же молекулы. Соединения, представленные в данном документе, в некоторых воплощениях существуют в виде таутомеров. В случаях, когда возможна таутомерия, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включающих физическое состояние, температуру, растворитель и рН. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



Соединения, раскрытые в данном документе, в некоторых воплощениях используются в разных обогащенных изотопных формах, например обогащенных ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном конкретном воплощении соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены по методике, описанной в патентах США №№ 5,846,514 и 6,334,997. Как описано в патентах США №№ 5,846,514 и 6,334,997, дейтерирование может улучшать метаболическую стабильность и/или эффективность, увеличивая за счет этого продолжительность действия лекарственных средств.

Если конкретно не указано иное, описанные в данном документе соединения включают также соединения, которые отличаются только наличием одного или более обогащенных изотопом атомов. Например, соединения, имеющие настоящие структуры, если не считать замену водорода дейтерием или тритием или замены углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению возможно содержат неестественные пропорции атомных изотопов на одном или более атомах, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Замещение изотопами ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br и ^{125}I все предусмотрены. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нет, охвачены в объеме

настоящего изобретения.

В некоторых воплощениях соединения, раскрытые в данном документе, имеют некоторые или все атомы ^1H , замененные атомами ^2H . Способы синтеза содержащих дейтерий соединений известны в данной области и включают, исключительно в качестве не ограничивающего примера, нижеследующие способы синтеза.

Замещенные дейтерием соединения синтезируют с использованием различных способов, таких как способы, описанные в Dean, Dennis C.; Editor. *Recent Advances in Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*. [In: *Curr., Pharm. Des.*, 2000; 6(10)] **2000**, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, *Tetrahedron*, **1989**, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, *J. Radioanal. Chem.*, **1981**, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные вещества легкодоступны, и их используют в способах синтеза, описанных в данном документе, для обеспечения синтеза содержащих дейтерий соединений. Большое количество содержащих дейтерий реагентов и структурных единиц коммерчески доступно от поставщиков химической продукции, таких как Aldrich Chemical Co.

Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (в том числе ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

Настоящим изобретением охвачены соли, в частности фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают достаточно кислотными функциональными группами, достаточно основными функциональными группами или теми, и другими, могут взаимодействовать с любыми из множества неорганических оснований и неорганических и органических кислот с образованием соли. Альтернативно, соединения, которые по своей сути являются заряженными, такие как соединения с четвертичным азотом, могут образовывать соль с соответствующим противоионом, например галогенидом, таким как бромид, хлорид или фторид, в частности бромид.

Соединения, описанные в данном документе, в некоторых случаях могут существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или других стереоизомерных форм. Соединения, представленные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. Разделение стереоизомеров может быть осуществлено хроматографией или в результате образования диастереомеров и разделения перекристаллизацией или хроматографией, или любой их комбинацией (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981, включенный в данное описание посредством ссылки). Стереоизомеры могут быть получены также в результате стереоселективного синтеза.

Способы и композиции, описанные в данном документе, включают в себя применение аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Соединения, описанные в данном документе, могут быть в форме фармацевтически приемлемых солей. Также в некоторых воплощениях активные метаболиты этих соединений, имеющие такой же тип активности, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированной форме, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также считаются раскрытыми в данном документе.

В некоторых воплощениях соединения или соли соединений могут представлять собой пролекарства, например в тех случаях, когда гидроксил в родительском соединении присутствует в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в родительском соединении, присутствует в виде сложного эфира. Термин "пролекарство" охватывает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в фармацевтические агенты по настоящему изобретению. Одним из способов получения пролекарства является включение одной или более выбранных группировок, которые гидролизуются в физиологических условиях с высвобождением желаемой молекулы. В других воплощениях пролекарство превращается под действием ферментов животного-хозяина, например конкретных клеток-мишеней животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот и сложные эфиры фосфоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по

настоящему изобретению.

Пролекарства часто бывают полезными, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем родительское лекарственное средство. К примеру, они могут быть биодоступными при пероральном введении в отличие от родительского лекарственного средства. Пролекарства могут способствовать усилению проницаемости соединения в клетку по сравнению с родительским лекарственным средством. Пролекарство также может иметь лучшую растворимость в фармацевтической композиции по сравнению с родительским лекарственным средством. Пролекарства могут быть созданы в виде обратимых производных лекарственного средства для применения в качестве модификаторов для усиления переноса лекарственного средства в сайт-специфические ткани или для увеличения продолжительности нахождения лекарственного средства внутри клетки.

В некоторых воплощениях строение пролекарства увеличивает липофильность фармацевтического агента. В некоторых воплощениях строение пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде (смотри, например, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series; и Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые все включены в данное описание). Согласно другому воплощению настоящего изобретения предложены способы получения определенных выше соединений. Соединения могут быть синтезированы с использованием стандартных методов. Преимущественно, эти соединения синтезируются из легкодоступных исходных веществ.

Синтетические химические превращения и методологии, полезные в синтезе соединений, описанных в данном документе, известны в данной области и включают, например, те, которые описаны в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

Способы лечения

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний. Способ включает введение описанного в данном документе соединения или соли или фармацевтической композиции.

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания. Способ включает введение соединения с рIC50 9,0 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и рIC50 6,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с рIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего по меньшей мере примерно 6,0, по меньшей мере примерно 6,5, по меньшей мере примерно 7,0, по меньшей мере примерно 7,5, по меньшей мере примерно 8,0, по меньшей мере примерно 8,5, по меньшей мере примерно 9,0, по меньшей мере примерно 9,5, по меньшей мере примерно 10,0, по меньшей мере примерно 10,5 или по меньшей мере примерно 11,0.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с рIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего от примерно 5,0 до 12,0, от 5,0 до 11,0, от 5,0 до 10,0, от 5,0 до 9,0, от 5,0 до 8,0, от 5,0 до 7,0, от 6,0 до 12,0, от 6,0 до 11,0, от 6,0 до 10,0, от 6,0 до 9,0, от 6,0 до 8,0, от 7,0 до 12,0, от 7,0 до 11,0, от 7,0 до 10,0, от 7,0 до 9,0, от 8,0 до 12,0, от 8,0 до 11,0, от 8,0 до 10,0, от 9,0 до 12,0, от 9,0 до 11,0, от 9,0 до 10,5 или от 9,0 до 10,0 и с рIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего от примерно 3,0 до 7,0, от 3,0 до 6,0, от 3,0 до 5,0, от 3,0 до 4,0, от 4,0 до 7,0 или от 4,0 до 6,0. Диапазоны могут представлять собой их комбинацию; например, способ может включать введение соединения с рIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего от примерно от 5,0 до 12,0 и рIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего от примерно 3,0 до 7,0, способ может включать введение соединения с рIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего примерно от 5,0 до 12,0 и рIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно от 3,0 до 6,0 и т.д.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с рIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего примерно от 5,0 до 12,0, от 5,0 до 11,0, от 5,0 до 10,0, от 5,0 до 9,0, от 5,0 до 8,0, от 5,0 до 7,0, от 6,0 до 11,0, от 6,0 до 10,0, от 6,0 до 9,0, от 7,0 до 12,0, от 7,0 до 11,0, от 7,0 до 10,0, от 7,0 до 9,0, от 7,0

до 8,0, от 8,0 до 12,0, от 8,0 до 11,0 или от 8,0 до 10,0.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно 7,0 или менее, примерно 6,5 или менее, примерно 6,0 или менее, примерно 5,5 или менее, примерно 5,0 или менее, примерно 4,5 или менее или примерно 4,0 или менее.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно от 3,0 до 7,0, от 3,0 до 6,0, от 3,0 до 5,0, от 4,0 до 7,0, от 4,0 до 6,0, от 5,0 до 7,0 или от 5,0 до 6,0.

В некоторых воплощениях способ включает введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего по меньшей мере примерно 6,0, по меньшей мере примерно 6,5, по меньшей мере примерно 7,0, по меньшей мере примерно 7,5, по меньшей мере примерно 8,0, по меньшей мере примерно 8,5, по меньшей мере примерно 9,0, по меньшей мере примерно 9,5, по меньшей мере примерно 10,0, по меньшей мере примерно 10,5, или по меньшей мере примерно 11,0 и введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно 7,0 или менее, примерно 6,5 или менее, примерно 6,0 или менее, примерно 5,5 или менее, примерно 5,0 или менее, примерно 4,5 или менее или примерно 4,0 или менее. Диапазоны могут представлять собой их комбинацию; например, способ может включать введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего по меньшей мере примерно 6,0 и введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно 7,0 или менее, способ может включать введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего по меньшей мере примерно 6,0 и введение соединения с pIC50 в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего примерно 6,5 или менее и т.д.

В некоторых воплощениях способ содержит соединение или соль, раскрытые в данном документе.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение включает введение соединения или соли, описанных в данном документе, ежедневно, через день, один раз в три дня, один раз в неделю или один раз в месяц.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения ежедневно, через день, один раз в три дня, один раз в неделю или

один раз в месяц.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения по меньшей мере ежедневно, через день, один раз в три дня, один раз в неделю или один раз в месяц.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения максимум один раз в месяц, один раз в неделю, один раз в три дня или через день.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения по меньшей мере один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день, десять раз в день или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения максимум десять раз в день, девять раз в день, восемь раз в день, семь раз в день, шесть раз в день, пять раз в день, четыре раза в день, три раза в день, два раза в день или менее.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения примерно от одного до десяти раз в день, от одного до девяти раз в день, от одного до восьми раз в день, от одного до семи раз в день, от одного до шести раз в день, от одного до пяти раз в день, от одного до четырех раз в день, от одного до трех раз в день или от одного до двух раз в день.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения по меньшей мере через каждый один день, второй день, третий день, четвертый день, пятый день, шестой день, седьмой день или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения максимум через каждый седьмой день, шестой день, пятый день, четвертый день, третий день, второй день или менее.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения примерно от через каждый один день до седьмого дня, через каждый один день до седьмого дня, от через каждый один день до седьмого дня, от через каждый один день до пятого дня, от через каждый один день до четвертого дня, от через каждый один день до третьего дня или от через каждый один день до второго дня.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное

введение соединения по меньшей мере один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, семь раз в неделю, восемь раз в неделю, девять раз в неделю, десять раз в неделю или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения максимум десять раз в неделю, девять раз в неделю, восемь раз в неделю, семь раз в неделю, шесть раз в неделю, пять раз в неделю, четыре раза в неделю, три раза в неделю, два раза в неделю или менее.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения от примерно одного раза в неделю до десяти раз в неделю, от одного раза в неделю до девяти раз в неделю, от одного раза в неделю до восьми раз в неделю, от одного раза в неделю до семи раз в неделю, от одного раза в неделю до шести раз в неделю, от одного раза в неделю до пяти раз в неделю, от одного раза в неделю до четырех раз в неделю, от одного раза в неделю до трех раз в неделю или от одного раза в неделю до двух раз в неделю.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения по меньшей мере один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, четыре раза в месяц, пять раз в месяц, шесть раз в месяц, семь раз в месяц, восемь раз в месяц, девять раз в месяц, десять раз в месяц, двадцать раз в месяц, тридцать раз в месяц, шестьдесят раз в месяц, девяносто раз в месяц или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения максимум девяносто раз в месяц, шестьдесят раз в месяц, тридцать раз в месяц, двадцать раз в месяц, десять раз в месяц, девять раз в месяц, восемь раз в месяц, семь раз в месяц, шесть раз в месяц, пять раз в месяц, четыре раза в месяц, три раза в месяц, два раза в месяц или менее.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение соединения от примерно одного раза до девяносто раз в месяц, от одного раза до шестидесяти раз в месяц, от одного раза до тридцати раз в месяц, от одного раза до двадцати раз в месяц, от одного раза до десяти раз в месяц, от одного раза до девяти раз в месяц, от одного раза до восьми раз в месяц, от одного раза до семи раз в месяц, от одного раза до шести раз в месяц, от одного раза до пяти раз в месяц, от одного раза до четырех раз в месяц, от одного раза до трех раз в месяц или от одного раза до двух раз в месяц.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное

введение указанного соединения на протяжении 60 суток или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение указанного соединения на протяжении 90 суток или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение указанного соединения на протяжении 180 суток или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение включает введение соединения на протяжении по меньшей мере примерно 30 суток, 60 суток, 120 суток, 180 суток, 240 суток, 300 суток, 360 суток, 720 суток, 1440 суток, 2880 суток, 5760 суток, 11520 суток или более.

В некоторых воплощениях способ включает длительное введение. Длительное введение включает введение соединения на протяжении от примерно 30 суток до 11520 суток, от 30 суток до 5760 суток, от 30 суток до 2880 суток, от 30 суток до 1440 суток, от 30 суток до 720 суток, от 30 суток до 360 суток, от 30 суток до 300 суток, от 30 суток до 240 суток, от 30 суток до 180 суток, от 30 суток до 60 суток, от 180 суток до 11520 суток, от 180 суток до 5760 суток, от 180 суток до 2880 суток, от 180 суток до 1440 суток, от 180 суток до 720 суток, от 180 суток до 360 суток, от 180 суток до 300 суток, от 180 суток до 240 суток, от 360 суток до 11520 суток, от 360 суток до 5760 суток, от 360 суток до 2880 суток, от 360 суток до 1440 суток, от 360 суток до 720 суток, от 1440 суток до 11520 суток, от 1440 суток до 5760 суток или от 1440 суток до 2880 суток.

В некоторых воплощениях заболевание в способах, описанных в данном документе, выбрано из хронического заболевания.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание в способах, описанных в данном документе, выбрано из заболевания, при котором mTORC1 гиперактивирован, или заболевание, при котором полезно ингибирование активности mTORC1.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание в способах, описанных в данном документе, выбрано из заболевания, при котором полезно ингибирование mTORC1. Например, полезным будет улучшение одного симптома, связанного с хроническим заболеванием.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание в способах, описанных в данном документе, выбрано из заболевания, при котором будет полезным селективное ингибирование mTORC1 относительно ингибирования mTORC2.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание в способах, описанных в данном документе, выбрано из нейродегенеративного заболевания, нейрокутанного

заболевания, нарушения развития нервной системы, mTORопатий, таупатий, когнитивных расстройств, эпилепсий, расстройств аутистического спектра, аутоиммунных заболеваний, метаболических заболеваний, рака, заболеваний, связанных с нарушением аутофагии, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, мышечной атрофии, воспалительных заболеваний, глазных болезней или возрастных заболеваний, которые приводят к гиперактивации mTORC1, включающих снижение иммунной активности у пожилых людей.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание в способах, описанных в данном документе, представляет собой mTORопатию.

В некоторых воплощениях mTORопатия в способах, описанных в данном документе, представляет собой туберозный склероз.

В некоторых воплощениях mTORопатия в способах, описанных в данном документе, представляет собой туберозный склероз, фокальную кортикальную дисплазию или PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) заболевание.

В некоторых воплощениях симптом хронического заболевания может представлять собой эпилептиформную активность.

В некоторых воплощениях хроническое заболевание может быть охарактеризовано накоплением по меньшей мере одного аберрантного белка. В некоторых случаях аберрантный белок может быть выбран из альфа-синуклеина, тау, бета-амилоида, TDP-43 и BRCA1. В некоторых случаях аберрантный белок может быть выбран, но без ограничения, из альфа-синуклеина, тау, бета-амилоида, TDP-43 и/или BRCA1.

В некоторых воплощениях заболевание может быть выбрано из заболевания, выбранного из нейродегенеративного заболевания или нарушения развития нервной системы.

В другом аспекте способ может дополнительно включать в себя введение селективного в отношении mTORC1 агента с $\Delta pIC50$ 5,0 или более, где $\Delta pIC50$ представляет собой разницу между $pIC50$ в отношении mTORC1 и $pIC50$ в отношении mTORC2.

В некоторых воплощениях способ может включать в себя введение соединения с $\Delta pIC50$ 4,5 или более.

В некоторых воплощениях способ может включать в себя введение соединения с $\Delta pIC50$ по меньшей мере примерно 2,0, по меньшей мере примерно 2,5, по меньшей

мере примерно 3,0, по меньшей мере примерно 3,5, по меньшей мере примерно 4,0, по меньшей мере примерно 4,5, по меньшей мере примерно 5,0, по меньшей мере примерно 5,5 или по меньшей мере примерно 6,0.

В некоторых воплощениях способ может дополнительно включать в себя введение соединения с DrIC50 от примерно 2,0 до 7,0, от 2,0 до 6,0, от 2,0 до 5,0, от 2,0 до 4,0, от 3,0 до 7,0, от 3,0 до 6,0, от 3,0 до 5,0, от 4,0 до 7,0, от 4,0 до 6,0 или от 5,0 до 7,0.

Фармацевтические композиции

Композиции и способы, описанные в данном документе, можно считать полезными в качестве фармацевтических композиций для введения нуждающемуся в этом субъекту. Фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере соединения или соли, описанные в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов и/или загустителей.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества. Приготовление композиции может быть модифицировано в зависимости от выбранного пути введения. Фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль, как описано в данном документе, могут быть изготовлены, например, путем лиофилизации соединения или соли, смешивания, растворения, эмульгирования, инкапсулирования или захвата соединения или соли. Фармацевтические композиции могут также содержать соединения или соли, описанные в данном документе, в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать по меньшей мере один активный ингредиент (например, соединение или соль). Активные ингредиенты могут быть заключены в микрокапсулы, приготовленные, например, коацервационными методами или межфазной полимеризацией (например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и полиметилметакрилатные микрокапсулы соответственно), в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии.

Фармацевтические композиции, как описано в данном документе, часто могут дополнительно содержать более чем одно активное соединение (например, соединение или соль и другие агенты), если это необходимо для конкретного показания, подлежащего лечению. Активные соединения могут иметь комплементарные активности, которые не воздействуют неблагоприятно друг на друга. Например, композиция может содержать также химиотерапевтический агент, цитотоксический агент, цитокин, ингибитор роста, антигормональный агент, антиангиогенный агент и/или кардиопротектор. Такие молекулы могут присутствовать в комбинации в количествах, которые являются эффективными для назначенной цели.

Композиции и препараты могут быть стерилизованы. Стерилизация может быть осуществлена фильтрованием посредством стерильной фильтрации.

Композиции, описанные в данном документе, могут быть приготовлены для введения в виде инъекции. Не ограничивающие примеры препаратов для инъекции могут включать стерильную(ый) суспензию, раствор или эмульсию в масляных или водных носителях. Подходящие масляные носители включают, но без ограничения, липофильные растворители или носители, такие как жирные масла или синтетические сложные эфиры жирных кислот, или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии. Суспензия может содержать также подходящие стабилизаторы. Инъекционные композиции могут быть приготовлены для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Альтернативно, композиции, описанные в данном документе, могут быть лиофилизированы или могут быть в форме порошка для разведения перед применением подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой.

Для парентерального введения соединения или соли могут быть приготовлены в стандартной лекарственной инъекционной форме (например, использование раствора, суспензии, эмульсии) совместно с фармацевтически приемлемым парентеральным носителем. Такие носители могут быть по своей сути нетоксичными и не терапевтическими. Носителями могут быть вода, физиологический раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5%-ный сывороточный альбумин человека. Неводные носители, такие как нелетучие масла и этилолеат, также могут быть использованы. В качестве носителей могут быть использованы липосомы. Носитель может содержать незначительные количества добавок, таких как вещества, которые повышают изотоничность и химическую стабильность (например, буферы и консерванты).

Препараты длительного высвобождения также могут быть приготовлены. Примеры препаратов длительного высвобождения могут включать полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, которые могут содержать соединение или соль, и эти матрицы могут быть в форме сформованных изделий (например, пленок или микрокапсул). Примеры матриц длительного высвобождения могут включать полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поливиниловый спирт, полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и γ -этил-L-глутамата, неразлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOTM (т.е. инъеклируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и лейпролида ацетата) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляная кислота.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть приготовлены для хранения путем смешивания соединения или соли с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом и/или стабилизатором. Эта композиция может представлять собой лиофилизированную композицию или водный раствор. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут быть нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут включать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включающие аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты, полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин или желатин; гидрофильные полимеры; аминокислоты; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включающие глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; металлические комплексы; и/или неионные поверхностно-активные вещества или полиэтиленгликоль.

В некоторых воплощениях композиция для доставки лекарственного средства может быть включена в систему, содержащую субстрат, который переносит композицию в сайт введения, или сайт доставки, или сайт лечения. Субстрат может оставаться с композицией при введении (или при доставке композиции) и в течение любого количества времени или на неопределенный срок после этого, или удаляется при введении (или при доставке композиции), оставляя композицию в сайте введения, или сайте доставки, или сайте лечения.

Аналог(и) рапамицина можно вводить в "нативной" форме или, если желательно, в форме солей, сложных эфиров, амидов, пролекарств, клатратов, производных и т.п., при условии, что соль, сложный эфир, амид, пролекарство, клатрат или производное является фармакологически стабильной(ым), например эффективной(ым) в лечении патологии и/или различных ее симптомов, например, как описано в данном документе. Соли, сложные эфиры, амиды, клатраты, пролекарства и другие производные аналогов рапамицина могут быть получены с использованием стандартных методик, известных специалистам в области синтетической органической химии и описанных, например, в March (1992) *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. N.Y. Wiley-Interscience, и как описано выше.

Например, может быть получена фармацевтически приемлемая соль любого из аналогов рапамицина, описанных в данном документе, имеющих функциональные группы, способные образовывать соль. Фармацевтически приемлемая соль представляет собой любую соль, которая сохраняет активность родительского соединения и не оказывает никакого вредного или нежелательного воздействия на субъекта, которому ее вводят, и в ситуации, в которой ее вводят.

В различных воплощениях фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из органических или неорганических оснований. Соль может содержать одно- или многовалентный ион. Особый интерес представляют неорганические ионы, лития, натрия, калия, кальция и магния. Органические соли могут быть получены с аминами, в частности аммониевые соли, такими как моно-, ди- и триалкиламины или этаноламины. Соли могут быть образованы также с кофеином, трометамином и подобными молекулами.

Способы получения фармацевтических аналогов рапамицина в виде солей, сложных эфиров, амидов, пролекарств и т.п. известны специалистам в данной области. Например, соли могут быть получены из свободного основания с использованием стандартной методологии, которая, как правило, включает в себя реакцию с подходящей кислотой. Обычно лекарственное средство в форме основания растворяют в полярном органическом растворителе, таком как метанол или этанол, и к нему добавляют кислоту. Полученная соль либо выпадает в осадок, либо может быть выделена из раствора путем добавления менее полярного растворителя. Подходящие кислоты для получения солей присоединения кислоты включают, но без ограничения, органические кислоты, например уксусную кислоту, пропионовую кислоту,

гликолевую кислоту, пирувиновую кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п., а также неорганические кислоты, например соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соль присоединения кислоты может быть снова превращена в свободное основание путем обработки подходящим основанием. Некоторые особенно предпочтительные соли присоединения кислоты аналогов рапамицина включают галогенидные соли, такие, которые могут быть получены с использованием соляной или бромистоводородной кислоты. В свою очередь, основные соли аналогов рапамицина по данному изобретению получают аналогичным образом с использованием фармацевтически приемлемого основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, триметиламин или т.п. Особенно предпочтительные основные соли включают соли щелочных металлов, например натриевые соли и соли меди.

Для получения солевых форм основных лекарственных средств pK_a противоиона предпочтительно по меньшей мере примерно на 2 pH единицы ниже, чем pK_a лекарственного средства. Аналогично, для получения солевых форм кислотных лекарственных средств pK_a противоиона предпочтительно по меньшей мере примерно на 2 pH единицы выше, чем pK_a лекарственного средства. Это дает возможность противоиону довести pH раствора до уровня ниже, чем pH_{max} , для достижения плато соли, при котором растворимость соли преобладает над растворимостью свободной кислоты или свободного основания. Стандартное правило разницы в единицах pK_a ионизируемой группы в активном фармацевтическом ингредиенте (API) и в кислоте или основании предназначено для того, чтобы сделать перенос протона энергетически благоприятным. Когда pK_a API и противоиона существенно не различаются, тогда может образоваться твердый комплекс, но может быстро диспропорционироваться (т.е. распадаться на индивидуальные структурные единицы лекарственного средства и противоиона) в водной среде.

Предпочтительно, противоион представляет собой фармацевтически приемлемый противоион. Подходящие анионные солевые формы включают, но без ограничения, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бензилат, бикарбонат, битартрат,

битартрат, бромид, кальций-эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат и дифосфат, полигалактуронат, салицилат и дисалицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, валерат и т.п., а подходящие катионные солевые формы включают, но без ограничения, соли алюминия, бензатина, кальция, этилендиамина, лизина, магния, меглумина, калия, прокаина, натрия, трометамина, цинка и т.п. Подходящие катионные солевые формы включают, но без ограничения, соли бензатина, хлорпрокаина, холина, диэтанолamina, этилендиамина, меглумина, прокаина, алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и т.п.

Получение сложных эфиров типично включает в себя функционализацию гидроксильных и/или карбоксильных групп, которые присутствуют в молекулярной структуре аналога рапамицина. В некоторых воплощениях сложные эфиры типично представляют собой ацил-замещенные производные свободных спиртовых групп, т.е. группировки, которые образуются из карбоновых кислот формулы RCOOH , where R представляет собой алкил и предпочтительно низший алкил. Сложные эфиры могут быть снова превращены в свободные кислоты, если это желательно, с использованием стандартных методик гидрогенолиза или гидролиза.

Амиды также могут быть получены с использованием методов, известных специалистам в данной области или описанных в соответствующей литературе. Например, амиды могут быть получены из сложных эфиров с использованием подходящих аминных реагентов, или они могут быть получены из ангидрида или хлорангидрида в результате взаимодействия с аммиаком или низшим алкиламиноком.

В различных воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе (например, соединение, представленное структурой формулы I, и т.п.) полезны для парентерального введения, наружного введения, перорального введения, назального введения (или иного ингаляционного введения), ректального введения или местного введения, такого как посредством аэрозоля или трансдермально, для профилактического и/или терапевтического лечения одной(ого) или более патологий/показаний, описанных в данном документе (например, патологий,

характеризующихся избыточным образованием и/или отложением амилоидных бляшек или нежелательным процессингом амилоида или преамилоида).

Аналоги рапамицина, описанные в данном документе, также могут быть объединены с фармацевтически приемлемым носителем (эксципиентом) с образованием фармацевтической композиции. Фармацевтически приемлемые носители могут содержать один или более физиологически приемлемых соединений, которые действуют, например, стабилизируя композицию или увеличивая или снижая всасывание активного(ых) агента(ов). Физиологически приемлемые соединения могут включать, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки, усилители защиты и захвата, такие как липиды, композиции, которые снижают клиренс или гидролиз активных агентов, или эксципиенты, или другие стабилизаторы и/или буферы.

Другие физиологически приемлемые соединения, особенно полезные в приготовлении таблеток, капсул, гелевых капсул и т.п. включают, но без ограничения, связующие, разбавители/наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, суспендирующие агенты и т.п.

В некоторых воплощениях для изготовления пероральной лекарственной формы (например, таблетки), эксципиент (например, лактозу, сахарозу, крахмал, манит и т.д.), возможный разрыхлитель (например, карбонат кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, крахмалгликолят натрия, кроссповидон и т.д.), связующее (например, альфа-крахмал, гуммиарабик, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, циклодекстрин и т.д.) и возможное смазывающее вещество (например, тальк, стеарат магния, полиэтиленгликоль 6000 и т.д.), например, добавляют к активному компоненту или компонентам (например, соединению, представленному структурой формулы I, и и.п.)), и полученную композицию прессуют. Если необходимо, на прессованный продукт наносят покрытие, например с использованием известных методов, для маскировки вкуса или для энтеросолюбильного растворения или длительного высвобождения. Подходящие покровные вещества включают, но без ограничения, этилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, полилксиэтиленгликоль POLYOX®, ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и Eudragit (Rohm & Haas, Germany; сополимер метакриловой и акриловой кислот).

Другие физиологически приемлемые соединения включают увлажняющие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты или консерванты, которые особенно полезны для предупреждения роста или действия микроорганизмов. Различные консерванты известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту. Специалист в данной области поймет, что выбор фармацевтически приемлемого(ых) носителя(ей), включая физиологически приемлемое соединение, зависит, например, от пути введения активного(ых) агента(ов) и от конкретных физико-химических характеристик активного(ых) агента(ов). В некоторых воплощениях эксципиенты являются стерильными и, как правило, не содержат нежелательных веществ. Эти композиции могут быть стерилизованы стандартными, общеизвестными методами стерилизации. Для различных пероральных лекарственных форм стерильность эксципиентов, таких как таблетки и капсулы, не требуется. Стандарт USP/NF обычно является достаточным.

Фармацевтические композиции можно вводить в различных стандартных лекарственных формах в зависимости от способа введения. Подходящие стандартные лекарственные формы включают, но без ограничения, порошки, таблетки, пилюли, капсулы, пастилки, суппозитории, пластыри, назальные спреи, инъеклируемые формы, имплантируемые формы длительного высвобождения, мукоадгезивные пленки, наружные лаки, липидные комплексы и т.д.

Фармацевтические композиции, содержащие аналоги рапамицина, описанные в данном документе (например, соединение, представленное структурой формулы I, и т.п.) могут быть изготовлены посредством осуществления процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным образом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые способствуют переработке активного(ых) агента(ов) в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Надлежащее приготовление зависит от выбранного пути введения.

В некоторых воплощениях осуществляют приготовление активных агентов, описанных в данном документе, для перорального введения. Для перорального введения подходящие композиции легко могут быть приготовлены путем объединения активного(ых) агента(ов) с фармацевтически приемлемыми носителями, подходящими

для пероральной доставки, известными в данной области. Такие носители обеспечивают приготовление активного(ых) агента(ов), описанных в данном документе, в виде таблеток, пилюль, драже, каплеток, пастилок, желатиновых капсул, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.п. для перорального проглатывания пациентом, которого лечат. Для пероральных твердых форм композиций, таких как, например, порошки, капсулы и таблетки, подходящие эксципиенты могут включать наполнители, такие как сахара (например, лактозу, сахарозу, маннит и сорбит), целлюлозные препараты (например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу), синтетические полимеры (например, поливинилпирролидон (PVP)), гранулирующие агенты; и связывающие агенты. Если желательно, могут быть добавлены разрыхлители, такие как поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Если желательно, твердые лекарственные формы могут быть покрыты сахарной или энтеросолюбильной оболочкой с использованием стандартных методов. Получение частиц, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, раскрыто, например, в патентах США №№ 4,786,505 и 4,853,230.

Для введения ингаляцией активный(ые) агент(ы) удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может определяться клапаном для доставки отмеренного количества. Для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены капсулы и картриджи, например желатиновые, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

В различных воплощениях активный(ые) агент(ы) могут быть приготовлены в виде ректальных или вагинальных композиций, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие, например, традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды. Способы приготовления активных агентов для ректальной или вагинальной доставки известны специалистам в данной области (смотри, например, Allen (2007) *Suppositories*, Pharmaceutical Press) и обычно включают объединение активных агентов с подходящей основой (например,

гидрофильными (PEG), липофильными веществами, такими как масло какао или Witepsol W45), амфифильными веществами, такими как Suppocire AP и полиглицозилированный глицерид и т.п.). Основу выбирают и компаундируют для желаемого профиля плавления/доставки.

Для местного введения аналоги рапамицина, описанные в данном документе (например, соединение, представленное структурой формулы I, и т.п.) могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.п., как известно в данной области.

В некоторых воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе, приготовлены для системного введения (например, как инъекируемые) в соответствии со стандартными методами, известными специалистам в данной области. Системные композиции включают, но без ограничения, те, которые предназначены для введения инъекцией, например подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперитонеальной инъекцией, а также те, которые предназначены для трансдермального, трансмукозального перорального или пульмонарного введения. Для инъекции активные агенты, описанные в данном документе, могут быть приготовлены в виде водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический буферный раствор, и/или в виде некоторых эмульсионных композиций. Раствор(ы) может содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В некоторых воплощениях активный(ые) агент(ы) может быть представлен в форме порошка для разведения подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед применением. Для трансмукозального введения и/или для прохождения барьера кровь/головной мозг в композиции могут быть использованы увеличивающие проницаемость вещества, подходящие для прохождения через барьер. Такие увеличивающие проницаемость вещества общеизвестны в данной области. Инъекируемые композиции и ингалируемые композиции обычно предоставляют в виде стерильного или по существу стерильного препарата.

Помимо композиций, описанных ранее, активный(ые) агент(ы) также может быть приготовлен в виде депо-препаратов. Такие длительно действующие композиции можно вводить имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Так, например, активный(ые) агент(ы) может быть приготовлен с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например,

в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например в виде умеренно растворимой соли.

В некоторых воплощениях активный(ые) агент(ы), описанные в данном документе, можно доставлять также через кожу с использованием стандартных систем трансдермальной доставки лекарственных средств, т.е. трансдермальных "пластырей", где активный(ые) агент(ы) обычно содержится в многослойной структуре, которая служит в качестве устройства для доставки лекарственных средств, которое фиксируются на коже. В такой структуре лекарственная композиция обычно содержится в слое, или "резервуаре", лежащем поверх слоя-подложки. Должно быть понятно, что термин "резервуар" в этом контексте относится к объему "активного(ых) ингредиента(ов)", которое в конечном счете доступно для доставки на поверхность кожи. Так, например, "резервуар" может включать в себя активный(ые) ингредиент(ы) в адгезиве на слое-подложке пластыря или в любой из множества разных матричных форм, известных специалистам в данной области. Пластырь может содержать единственный резервуар, или он может содержать множество резервуаров.

В одном иллюстративном воплощении резервуар содержит полимерную матрицу из фармацевтически приемлемого контактного клея, который служит для фиксации системы на коже для доставки лекарственного средства. Примеры подходящих контактных клеев включают, но без ограничения, полиэтилены, полисилоксаны, полиизобутилены, полиакрилаты, полиуретаны и т.п. Альтернативно, содержащий лекарственное средство резервуар и контактный клей для кожи присутствуют в виде отдельных и различных слоев, с адгезивом, находящимся под резервуаром, который в данном случае может представлять собой либо полимерную матрицу, как описано выше, либо он может представлять собой жидкий или гидрогелевый резервуар, или может принимать какую-нибудь другую форму. Слой-подложка в этих ламинатах, который служит в качестве верхней поверхности устройства, предпочтительно функционирует как первичный структурный элемент "пластыря" и обеспечивает устройству большую часть его гибкости. Материал, выбранный для слоя-подложки, является предпочтительно по существу непроницаемым для активного(ых) агента(ов) и любых других веществ, которые присутствуют.

Альтернативно, могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки. Например, лимпосомы, эмульсии и микроэмульсии/наноэмульсии являются

известными примерами носителей для доставки, которые могут быть использованы для защиты и доставки фармацевтически активных соединений. Некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид, также могут быть использованы, хотя обычно ценой большей токсичности.

В некоторых воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе (например, соединение, представленное структурой формулы I, и т.п.) приготовлены в виде наноэмульсии. Наноэмульсии включают, но без ограничения, наноэмульсии масло-в-воде (O/W) и наноэмульсии вода-в-масле (W/O). Наноэмульсии могут быть определены как эмульсии со средним диаметром капли в диапазоне от примерно 20 до примерно 1000 нм. Обычно средний размер капли составляет от примерно 20 нм или 50 нм до примерно 500 нм. Термины субмикронная эмульсия (SME) и миниэмульсия использованы как синонимы.

Иллюстративные наноэмульсии масло-в-воде (O/W) включают, но без ограничения, мицеллы поверхностно-активного вещества, которые состоят из низкомолекулярных поверхностно-активных веществ или детергентов (например, SDS/PBS/2-пропанол); полимерные мицеллы, которые состоят из полимерных, сополимерных или блок-сополимерных поверхностно-активных веществ (например, Pluronic L64/PBS/2-пропанол); смешанные мицеллы, в которых имеется более чем один поверхностно-активный компонент, или в котором одна из жидких фаз (обычно спирт или жирная кислота соединение) участвует в образовании мицеллы (например, октановая кислота/PBS/EtOH); интегральные мицеллы, т.е. смешанные мицеллы, в которых активный(ые) агент(ы) служит в качестве вспомогательного поверхностно-активного вещества, формирующего интегральную часть мицеллы; и эмульсии Пикеринга (твердая фаза), т.е. эмульсии, в которых активный(ые) агент(ы) ассоциирован с внешней твердой наночастицей (например, полистирольные наночастицы/PBS/без масляной фазы).

Иллюстративные наноэмульсии вода-в-масле (W/O) включают, но без ограничения, поверхностно-активные мицеллы, т.е. мицеллы, состоящие из низкомолекулярных поверхностно-активных веществ или детергентов (например, диоктилсульфосукцинат/PBS/2-пропанол, изопропилмириститат/PBS/2-пропанол и т.д.); полимерные мицеллы, которые состоят из полимерных, сополимерных или блок-сополимерных поверхностно-активных веществ (например, PLURONIC® L121/PBS/2-пропанол); смешанные мицеллы, в которых имеется более чем один поверхностно-

активный компонент, или в котором одна из жидких фаз (обычно спирт или жирная кислота соединение) участвует в образовании мицеллы (например, капроновый/каприловый диглицерид/PBS/EtOH); интегральные мицеллы, т.е. смешанные мицеллы, в которых активный(ые) агент(ы) служит в качестве вспомогательного поверхностно-активного вещества, формирующего интегральную часть мицеллы (например, активный агент/PBS/полипропиленгликоль); и эмульсии Пикеринга (твердая фаза), т.е. эмульсии, в которых активный(ые) агент(ы) ассоциирован с внешней твердой наночастицей (например, хитозановые наночастицы/нет водной фазы/минеральное масло).

Как указано выше, в некоторых воплощениях наноэмульсии содержат одно или более поверхностно-активных веществ и детергентов. В некоторых воплощениях поверхностно-активное вещество является неанионным детергентом (например, полисорбатным поверхностно-активным веществом, полиоксиэтиленовым эфиром и т.д.). Поверхностно-активные вещества, которые находят применение в настоящем изобретении, включают, но без ограничения, такие поверхностно-активные вещества, как семейство соединений TWEEN®, TRITON® и TYLOXAPOL®.

В некоторых воплощениях эмульсии дополнительно содержат одно или более катионных галогенсодержащих соединений, включающих, но без ограничения, цетилпиридиния хлорид. В дополнительных воплощениях композиции дополнительно содержат одно или более соединений, которые увеличивают взаимодействие ("усилители взаимодействия") композиции с микроорганизмами (например, хелатирующие агенты, подобные этилендиаминтетрауксусной кислоте или этиленбис(оксиэтиленнитрило)тетрауксусной кислоте в буфере).

В некоторых воплощениях наноэмульсия дополнительно содержит эмульгирующий агент, способствующий образованию эмульсии. Эмульгирующие агенты включают соединения, которые агрегируются на границе раздела масло/вода с образованием некоей непрерывной мембраны, которая препятствует прямому контакту между двумя соседними каплями. Некоторые воплощения настоящего изобретения представляют собой композиции эмульсий масло-в-воде, которые легко можно разбавлять водой до желаемой концентрации, не нанося ущерба их антипатогенным свойствам.

В дополнение к дискретным каплям масла, диспергированным в водной фазе, некоторые эмульсии масло-в-воде могут содержать также другие липидные структуры,

такие как небольшие липидные везикулы (например, липидные сферы, которые часто состоят из нескольких по существу концентрических липидных бислоев, отделенных друг от друга слоями водной фазы), мицеллы (например, амфифильные молекулы в небольших кластерах по 50-200 молекул, расположенных так, что полярные концевые группы обращены наружу в сторону водной фазы, а неполярные концы изолированы по направлению внутрь от водной фазы) или ламеллярные фазы (липидные дисперсии, в которых каждая частица состоит из параллельных амфифильных бислоев, разделенных тонкими пленками воды).

Эти липидные структуры образуются под действием гидрофобных сил, которые уводят неполярные остатки (например, длинные углеводородные цепи) от воды. Вышеуказанные липидные препараты обычно могут быть описаны как поверхностно-активные липидные препараты (SLP). SLP минимально токсичны по отношению к слизистым оболочкам, и считается, что они метаболизируются в тонкой кишке (смотри, например, Hamouda *et al.*, (1998) *J. Infect. Disease* 180: 1939).

В некоторых воплощениях эмульсия содержит прерывистую масляную фазу, распределенную в водной фазе, причем первый компонент содержит спирт и/или глицерин, а второй компонент содержит поверхностно-активное вещество или галогенсодержащее соединение. Водная фаза может содержать водную фазу любого типа, включая, но без ограничения, воду (например, деионизированную воду, дистиллированную воду, воду из крана) и растворы (например, забуференный фосфатами физиологический раствор или другие буферные системы). Масляная фаза может содержать масло любого типа, включая, но без ограничения, растительные масла (например, соевое масло, масло авокадо, льняное масло, кокосовое масло, хлопковое масло, скваленовое масло, оливковое масло, конопляное масло, кукурузное масло, рапсовое масло, сафлоровое масло и подсолнечное масло), животные масла (например, рыбий жир), ароматическое масло, не растворимый в воде витамин, минеральное масло и моторное масло. В некоторых воплощениях масляная фаза содержит 30-90% об. эмульсии масло-в-воде (т.е. составляет 30-90% от общего объема конечной эмульсии), более предпочтительно 50-80%. Композиции не должны ограничиваться конкретными поверхностно-активными веществами, однако в некоторых воплощениях поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбатное поверхностно-активное вещество (например, TWEEN 20®, TWEEN 40®, TWEEN 60® и TWEEN 80®), феноксиполиэтоксиэтанол (например, TRITON® X-100, X-301, X-165, X-102 и X-

200, и TYLOKCAPOL®) или додецилсульфат натрия и т.п.

В некоторых воплощениях присутствует галогенсодержащий компонент. природа галогенсодержащего соединения, в некоторых предпочтительных воплощениях галогенсодержащее соединение содержит соль хлорид (например, NaCl, KCl и т.д.), цетилпиридиния галогенид, цетилтриметиламмония галогенид, цетилдиметилэтиламмония галогенид, цетилдиметилбензиламмония галогенид, цетилтрибутилфосфония галогенид, додецилтриметиламмония галогениды, тетрадецилтриметиламмония галогениды, цетилпиридиния хлорид, цетилтриметиламмония хлорид, цетилбензилдиметиламмония хлорид, цетилпиридиния бромид, цетилтриметиламмония бромид, цетилдиметилэтиламмония бромид, цетилтрибутилфосфония бромид, додецилтриметиламмония бромид, тетрадецилтриметиламмония бромид и т.п.

В некоторых воплощениях эмульсия содержит четвертичное аммониевое соединение. Четвертичные аммониевые соединения включают, но без ограничения, N-алкилдиметилбензиламмония сахаринат, 1,3,5-триазин-1,3,5(2H,4H,6H)-триэтанол; 1-деканаммоний, N-децил-N,N-диметил-, хлорид (или) дидецилдиметиламмония хлорид; 2-(2-(*para*-(диизобутил)крезокси)этоксид)этилдиметилбензиламмония хлорид; 2-(2-(*para*-(диизобутил)феноксид)этоксид)этилдиметилбензиламмония хлорид; алкил 1 или 3 бензил-1-(2-гидрохэтил)-2-имидазолия хлорид; алкил-бис(2-гидроксиэтил)бензиламмония хлорид; алкилдеметилбензиламмония хлорид; алкилдиметил-3,4-дихлорбензиламмония хлорид (100% C12); алкилдиметил-3,4-дихлорбензиламмония хлорид (50% C14, 40% C12, 10% C16); алкилдиметил-3,4-дихлорбензиламмония хлорид (55% C14, 23% C12, 20% C16); алкилдиметилбензиламмония хлорид; алкилдиметилбензиламмония хлорид (100% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (100% C16); алкилдиметилбензиламмония хлорид (41% C14, 28% C12); алкилдиметилбензиламмония хлорид (47% C12, 18% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (55% C16, 20% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (58% C14, 28% C16); алкилдиметилбензиламмония хлорид (60% C14, 25% C12); алкилдиметилбензиламмония хлорид (61% C11, 23% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (61% C12, 23% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (65% C12, 25% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (67% C12, 24% C14);

алкилдиметилбензиламмония хлорид (67% C12, 25% C14); алкилдиметилбензиламмония хлорид (90% C14, 5% C12); алкилдиметилбензиламмония хлорид (93% C14, 4% C12); алкилдиметилбензиламмония хлорид (95% C16, 5% C18); алкилдиметилбензиламмония хлорид (и) дидецилдиметиламмония хлорид; алкилдиметилбензиламмония хлорид (как в жирных кислотах); алкилдиметилбензиламмония хлорид (C12-C16); алкилдиметилбензиламмония хлорид (C12-C18); алкилдиметилбензил- и диалкилдиметиламмония хлорид; алкилдиметилдиметилбензиламмония хлорид; алкилдиметилэтиламмония бромид (90% C14, 5% C16, 5% C12); алкилдиметилэтиламмония бромид (смешанные алкильные и алкенильные группы как в жирных кислотах соевого масла); алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид; алкилдиметилэтилбензиламмония хлорид (60% C14); алкилдиметилизопропилбензиламмония хлорид (50% C12, 30% C14, 17% C16, 3% C18); алкилтриметиламмония хлорид (58% C18, 40% C16, 1% C14, 1% C12); алкилтриметиламмония хлорид (90% C18, 10% C16); алкилдиметил(этилбензил)аммония хлорид (C12-18); ди-(C8-10)-алкилдиметиламмония хлориды; диалкилдиметиламмония хлорид; диалкилдиметиламмония хлорид; диалкилметилбензиламмония хлорид; дидецилдиметиламмония хлорид; диизодецилдиметиламмония хлорид; диоктилдиметиламмония хлорид; додецил-бис(2-гидроксиэтил)октиламмония гидрохлорид; додецилдиметилбензиламмония хлорид; додецилкарбамоилметилдиметилбензиламмония хлорид; гептадецил-гидроксиэтилимидазолиния хлорид; гексагидро-1,3,5-трис(2-гидроксиэтил)-s-триазин; миристалкония хлорид (и) кватерний 14; N,N-диметил-2-гидроксипропиламмония хлорида полимер; *n*-алкилдиметилбензиламмония хлорид; *n*-алкил-диметилэтилбензиламмония хлорид; *n*-тетрадецилдиметилбензиламмония хлорида моногидрат; октилдецилдиметиламмония хлорид; октилодецилдиметиламмония хлорид; октилфеноксидоксиэтилдиметилбензиламмония хлорид; оксидиэтиленбис(алкилдиметиламмония хлорид); четвертичные аммониевые соединения, дикоксоалкилдиметил, хлорид; триметоксисилилпропилдиметилоктадециламмония хлорид; триметоксисилильные четвертичные аммониевые соединения, триметилдодецилбензиламмония хлорид; *n*-додецилдиметилэтилбензиламмония хлорид; *n*-гексадецилдиметилбензиламмония хлорид; *n*-тетрадецилдиметилбензиламмония хлорид; *n*-

тетрадецилдиметилэтилбензиламмония хлорид; и *n*-октадецилдиметилбензиламмония хлорид.

Наноэмульсионные композиции и способы их получения известны специалистам в данной области и описаны, например, в патентах США №№ 7,476,393, 7,468,402, 7,314,624, 6,998,426, 6,902,737, 6,689,371, 6,541,018, 6,464,990, 6,461,625, 6,419,946, 6,413,527, 6,375,960, 6,335,022, 6,274,150, 6,120,778, 6,039,936, 5,925,341, 5,753,241, 5,698,219, 5,152,923 и в Fanun *et al.* (2009) *Microemulsions: Properties and Applications (Surfactant Science)*, CRC Press, Boca Raton Fl.

В некоторых воплощениях один или более активных агентов, описанных в данном документе, могут быть предоставлены в виде "концентрата", например в контейнере для хранения (например, в предварительно измеренном объеме), готового для разбавления, или в растворимой капсуле, готовой для добавления к объему воды, спирта, перекиси водорода или другого разбавителя.

В некоторых воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе (например, соединение, представленное структурой формулы I, и т.п.) приготовлены в виде комплексов включения. Не ограничивая циклодекстриновыми комплексами включения, отмечается, что циклодекстрин является агентом, наиболее часто используемым для образования фармацевтических комплексов включения. Циклодекстрины (CD) представляют собой циклические олигомеры глюкозы, которые обычно содержат 6, 7 или 8 глюкозных мономеров, соединенных α -1,4 связями. Эти олигомеры обычно называются α -CD, β -CD и γ -CD соответственно. Высшие олигомеры, содержащие вплоть до 12 глюкозных мономеров, известны и предусматриваются в композициях, описанных в данном документе. Функционализированные циклодекстриновые комплексы включения также предусматриваются. Иллюстративные, но не ограничивающие функционализированные циклодекстрины включают, но без ограничения, сульфонаты сульфонаты и сульфинаты или дисульфонаты гидроксипутенилциклодекстрина; сульфонаты, сульфонаты и сульфинаты или дисульфонаты смешанных простых эфиров циклодекстринов, где по меньшей мере один из заместителей эфира представляет собой гидроксипутенилциклодекстрин. Иллюстративные циклодекстрины включают полисахаридный эфир, который содержит по меньшей мере один 2-гидроксипутенильный заместитель, где по меньшей мере один гидроксипутенильный заместитель сульфонирован и сульфинирован или дисульфонирован, и

алкилполигликозидный эфир, который содержит по меньшей мере один 2-гидроксипутенильный заместитель, где по меньшей мере один гидроксипутенильный заместитель сульфонирован и сульфенирован или дисульфонирован. В различных воплощениях предусмотрены комплексы включения, образованные сульфонированными гидроксипутенилциклодекстринами и одним или более активным(ыми) агентом(ами), описанными в данном документе. Способы получения циклодекстринов и циклодекстриновых комплексов включения можно найти, например, в патентной публикации США № 2004/0054164 и в ссылках, процитированных там, и в патентной публикации США № 2011/0218173 и в ссылках, процитированных там.

В некоторых воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе, можно вводить также с использованием медицинских устройств, известных в данной области. Например, в одном воплощении фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить устройством для безыгольной подкожной инъекции, таким как устройства, раскрытые в патенте США № 5,399,163; патенте США № 5,383,851; патенте США № 5,312,335; патенте США №. No. 5,064,413; патенте США № 4,941,880; патенте США № 4,790,824; или патенте США № 4,596,556. Примеры общеизвестных имплантатов и модулей, полезных для такой доставки, включают, но без ограничения, патент США № 4,487,603, в котором раскрыт имплантируемый микро-инфузионный насос для дозирования лекарственного средства с контролируемой скоростью; патент США № 4,486,194, в котором раскрыто терапевтическое устройство для введения лекарственных средств через кожу; патент США № 4,447,233, в котором раскрыт насос для инфузии лекарственных средств для доставки лекарственного средства с точной скоростью инфузии; патент США № 4,447,224, в котором раскрыт имплантируемый инфузионный аппарат с переменной скоростью инфузии для непрерывной доставки лекарственного средства; патент США № 4,439,196, в котором раскрыта система осмотической доставки лекарственных средств, имеющая многокамерные секции; и патент США № 4,475,196, в котором раскрыта система осмотической доставки лекарственных средств. В конкретном воплощении аналог рапамицина можно вводить с использованием стента, выделяющего лекарственное средство, например стента, соответствующего стентам, описанным в WO 01/87263 и родственных публикациях, или стентам, описанным Perin (Perin, E C, 2005). Многие другие такие имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в данной

области.

Дозировка, в которой нужно вводить аналог рапамицина, описанный в данном документе, будет варьироваться в зависимости от конкретного соединения, имеющего заболевание, субъекта и природы и тяжести заболевания, и физического состояния субъекта, и выбранного пути введения. Подходящая дозировка легко может быть определена специалистом в данной области. Например, без ограничения, доза вплоть до 15 мг ежедневно, например от 0,1 до 15 мг ежедневно (или более высокая доза, вводимая менее часто) может быть предусмотрена.

В некоторых воплощениях композиции могут содержать от 0,1%, например 0,1-70%, или 5-60%, или предпочтительно 10-30% одного или более аналогов рапамицина в зависимости от способа введения.

Специалист в данной области знает, что оптимальное количество и периодичность индивидуальных дозировок аналога рапамицина, описанного в данном документе, будет определяться природой и степенью состояния, которое лечат, формой, путем и местом введения и возрастом и состоянием конкретного субъекта, которого лечат, и что в конечном счете лечащий врач будет определять подходящие дозировки, подлежащие применению. Эту дозировку можно повторять настолько часто, насколько это целесообразно. Если развиваются побочные эффекты, то количество и/или частоту дозировки можно менять или сокращать в соответствии с нормальной клинической практикой.

Терапевтические применения

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть полезны для множества разных субъектов, включая, но без ограничения, млекопитающего, человека, млекопитающего, не являющегося человеком, домашнего животного (например, лабораторного животного, домашних питомцев или домашний скот), недомашнего животного (например, дикого), собаку, кошку, грызуна, мышь, хомяка, корову, птицу, цыпленка, рыбу, свинью, лошадь, козу, овцу, кролику и любой их комбинации.

Композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть полезны в качестве терапевтического, например, лечения, которое можно назначать нуждающемуся в этом субъекту. Терапевтический эффект настоящего изобретения может быть получен у субъекта за счет снижения, подавления, ремиссии или устранения болезненного состояния, включая, но без ограничения, его симптомы. Терапевтический эффект у субъекта, имеющего заболевание или состояние или

предрасположенного к заболеванию или состоянию, или у которого начинается заболевание или состояние, может быть получен за счет снижения, подавления, предупреждения, ремиссии или устранения состояния или заболевания, или предсостояния, или предболезненного состояния.

При практическом осуществлении способов, описанных в данном документе, терапевтически эффективные количества композиций, описанных в данном документе, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту часто для лечения и/или предупреждения состояния или его прогрессирования. Фармацевтическая композиция может воздействовать на физиологию субъекта, такую как иммунная система, воспалительный ответ или другое физиологическое воздействие. Терапевтически эффективное количество можно варьировать в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов.

Лечить и/или лечение могут относиться к любым признакам успеха в лечении или ослаблении заболевания или состояния. Лечение может включать в себя, например, снижение, задержку или ослабление тяжести одного или более симптомов заболевания или состояния, или может включать в себя снижение частоты, с которой пациент испытывает симптомы заболевания, нарушение, расстройство или неблагоприятное состояние и т.п. "Лечить" в данном документе может относиться к способу, который приводит к некоторому уровню лечения или облегчения заболевания или состояния, и может предполагать диапазон результатов, направленных на эту конечную цель, включая, но без ограничения, полностью предупреждение состояния.

Предупреждать, предупреждение и т.п. могут относиться к предупреждению заболевания или состояния, например образования опухоли у пациента. Например, если индивидуум имеет риск развития опухоли или другой формы рака, и его лечат способами по настоящему изобретению, и опухоль или другая форма рака не развивается в дальнейшем, тогда у этого индивидуума заболевание предупреждено, по меньшей мере в течение определенного периода времени. Предупреждение может относиться также к предупреждению повторного возникновения заболевания или состояния у пациента, которого ранее лечили от этого заболевания или состояния, например за счет предупреждения рецидива.

Терапевтически эффективное количество может представлять собой количество композиции или ее активного компонента, достаточное для обеспечения

благоприятного эффекта или для иного снижения пагубного неблагоприятного события у индивидуума, которому вводят композицию. Терапевтически эффективная доза может представлять собой дозу, которая продуцирует один или более желаемых или желательных (например, благоприятных) эффектов, ради которых ее вводят, причем такое введение происходит один или более раз на протяжении данного периода времени. Точная доза может зависеть от цели лечения и может быть установлена специалистом в данной области с использованием известных методов.

Фармацевтические композиции могут быть использованы в способах, описанных в данном документе, и их можно вводить нуждающемуся в этом субъекту с использованием методов, известных специалисту в данной области, которые могут быть подходящими в качестве терапии заболевания или состояния, поражающего субъекта. Специалист в данной области поймет, что количество, продолжительность и частота введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту зависит от нескольких факторов, включающих, например, но без ограничения, состояние здоровья субъекта, конкретное заболевание или состояние пациента, степень или уровень конкретного заболевания или состояния пациента, дополнительные терапевтические средства, которые вводят или вводили субъекту и т.п.

Способы и композиции, описанные в данном документе, могут представлять собой способы и композиции для введения нуждающемуся в этом субъекту. Часто введение композиций, описанных в данном документе, может включать пути введения, и не ограничивающие примеры путей введения включают внутривенное, внутриартериальное, подкожное, субдуральное, внутримышечное, интракраниальное, интрастернальное, интраопухолевое или интраперитонеальное введение. Дополнительно, фармацевтическую композицию можно вводить субъекту дополнительными путями введения, например ингаляцией, пероральным, дермальным, интраназальным или интратекальным введением.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить нуждающемуся в этом субъекту первым введением и одним или более дополнительными введениями. Одно или более дополнительных введений можно вводить нуждающемуся в этом субъекту спустя минуты, часы, сутки, недели или месяцы после первого введения. Любое дополнительное введение можно производить нуждающемуся в этом субъекту менее чем через 21 сутки, или менее чем через 14 суток, менее чем через 10 суток, менее чем

через 7 суток, менее чем через 4 суток или менее чем через 1 сутки после первого введения. Одно или более введений может происходить более чем один раз в сутки, более чем один раз в неделю или более чем один раз в месяц. Введения могут быть еженедельными, раз в две недели (каждые две недели), каждые три недели, ежемесячно или каждые два месяца.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, предназначено для применения в одном или более из следующего: лечение и/или предупреждение таупатии (включая, но без ограничения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), кортикобазальная дегенерация, кортикобазальный синдром, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация (FTLD), включающая, но без ограничения, FTLD-17, поведенческий вариант FTD, первичная прогрессирующая афазия (семантические, аграмматические или логопедические варианты), заболевание, характеризующееся появлением аргирофильных зерен, болезнь Пика, глобулярные глиальные таупатии, первичная возрастная таупатия (включая деменцию, связанную с образованием нейрофибриллярных клубков), хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ)-травматическое повреждение головного мозга и возрастная тау-астроглиоопатия), mTORопатия (включая, но без ограничения, комплекс туберозного склероза (TSC)), mTORопатия, ассоциированная с эпилептическими припадками, фокальная кортикальная дисплазия (FCD), ганглиоглиома, гемимегалэнцефалия, нейрофиброматоз 1, синдром Штурге-Вебера, синдром Коудена, PMSE (Полигидрамнион, Мегалэнцефалия, Симптоматическая Эпилепсия)), семейные множественные дискоидные фибромы (FMDF), эпилепсия/эпилептические припадки (как генетические, так и приобретенные формы заболевания, такие как семейная фокальная эпилепсия, эпилептические судороги, младенческие судороги (IS), эпилептический статус (SE), височная эпилепсия (PLE) и абсанс-эпилепсия), редкие заболевания, ассоциированные с дисфункцией активности mTORC1 (например, лимфангиолейомиоматоз (LAM), синдром Ли, атаксия Фридрейха, анемия Даймонда-Блэкфана и т.д.), метаболические заболевания (например, ожирение, диабет типа II и т.д.), аутоиммунные и воспалительные заболевания (например, системная красная волчанка (SLE), рассеянный склероз (МС), псориаз и т.д.), рак, грибковая инфекция, пролиферативное заболевание, сохранение иммуносупрессии, отторжение трансплантата, травматическое повреждение головного мозга, аутизм, лизосомные

болезни накопления и нейродегенеративные заболевания, ассоциированные с гиперактивностью mTORC1 (например, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и т.д.), аберрантное накопление соединений, дисфункция механизмов аутофагии, и расстройства, обычно включающие, но без ограничения, расстройства, которые могут быть модулированы селективным ингибированием пути mTORC1.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении таупатии, выбранной из группы, состоящей из прогрессирующего надъядерного паралича, деменции боксеров (хронической травматической энцефалопатии), лобно-височной деменции, болезни Гуама (комплекс боковой амиотрофической-паркинсонизм-деменция), деменции с преобладанием клубков (с нейрофибриллярными клубками подобно болезни Альцгеймера, но без бляшек), ганглиоглиомы и ганглиоцитомы, менингиоангиоматоза, подострого склерозирующего панэнцефалита, свинцовой энцефалопатии, туберозного склероза, болезни Пика, кортикобазальной дегенерации (тау белки отлагаются в форме телец включения в набухшие или «раздутые» нейроны), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, лобно-височной деменции и лобно-височной лобарной дегенерации.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении таупатии, выбранной из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), кортикобазальной дегенерации, кортикобазального синдрома, лобно-височной деменции, лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), включающей, но без ограничения, FTLD-17, поведенческого варианта FTD, первичной прогрессирующей афазии (семантические,agramматические или логопедические варианты), заболевания, характеризующегося появлением аргирофильных зерен, болезни Пика, глобулярных глиальных таупатий, первичной возрастной таупатии (включая деменцию, связанную с образованием нейрофибриллярных клубков), хронической травматической энцефалопатии (СТЕ)-травматического повреждения головного мозга и возрастной тау-астроглиопатии.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении mTORопатии. mTORопатия может представлять собой, например, туберозный склероз, фокальную кортикальную дисплазию или заболевание PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) и т.д.

mTORопатия может представлять собой заболевание или расстройство, описанное в другом месте данного документа.

Не ограничивающие примеры видов рака могут включать острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелоидный лейкоз; аденокарциному; астроцитому мозжечковую или церебральную в детском возрасте; базальноклеточную карциному; рак мочевого пузыря; костную опухоль, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому; рак головного мозга; опухоли головного мозга, такие как мозжечковая астроцитомы, злокачественная глиома, эпендимомы, медуллобластома, глиома зрительных путей и гипоталамуса; глиому ствола головного мозга; рак молочной железы; бронхиальные аденомы/карциномы; лимфому Буркитта; церебеллярную астроцитому; рак шейки матки; холонгиокарциному; хондросаркому; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; хронические миелопролиферативные расстройства; рак ободочной кишки; кожную Т-клеточную лимфому; эндометриальный рак; эпендимому; рак пищевода; виды рака глаза, такие как интраокулярная меланома и ретинобластома; рак желчного пузыря; глиому; волосистоклеточный лейкоз; рак в области головы и шеи; рак сердца; печеночноклеточный (печеночный) рак; ходжкинская лимфома; гипофарингеальный рак; островковоклеточную карциному (эндокринной части поджелудочной железы); саркому Капоши; рак почки (почечноклеточный рак); рак гортани; лейкоз, такой как острый лимфобластный, острый миелоидный, хронический лимфоцитарный, хронический миелогенный и волосистоклеточный; рак губы и ротовой полости; липосаркому; рак легкого, такой как немелкоклеточный и мелкоклеточный; лимфому, такую как связанную с AIDS (СПИД), Буркитта; лимфому, кожную Т-клеточную, ходжкинскую и неходжкинскую, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости/остеосаркому; меланому; Меркель-клеточный рак; мезотелиому; множественную миелому/плазмаклеточное новообразование; фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы; миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания; миелопролиферативные расстройства, хронические; рак носовой полости и параносового синуса; карциному носоглотки; нейробластому; олигодендроглиому; рак ротоглотки; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичника; рак поджелудочной железы; рак парашитовидной железы; рак горла; феохромоцитому; аденому гипофиза; плазматическую неоплазию; плеврорлегочную бластому; рак

предстательной железы; почечноклеточную карциному (рак почки); рак почечной лоханки и уретры, переходноклеточный рак; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; саркому, семейство опухолей Юинга; саркому Капоши; саркому мягкой ткани; саркому матки; синдром Сезари; рак кожи (не меланома); карциному кожи; рак тонкой кишки; саркому мягкой ткани; плоскоклеточную карциному; плоскоклеточный рак шеи, клинически неидентифицированный с метастазами; рак желудка; рак яичка; рак горла; тимому и тимическую карциному; тимому; рак щитовидной железы; рак щитовидной железы в детском возрасте; рак матки; рак влагалища; макроглобулинемию Вальдстрема; опухоль Вильмса и любую их комбинацию.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении возрастного заболевания или расстройства. Возрастное заболевание или расстройство может включать, но без ограничения, иммуностарение, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, таупатии, mTORопатии, атрофию головного мозга, снижение когнитивных функций, инсульт, травматическое повреждение головного мозга, рак, иммуностарение, приводящее к раковой саркопении, инфекции вследствие снижения иммунной функции, метаболическую дисфункцию, ожирение и диабет типа II, включая осложнения диабета, такие как почечная недостаточность, слепота и нейропатия, атрофию кожи, вишневую ангиому, себоррейные кератозы, атеросклероз, артериосклероз, легочную эмфизему, остеопороз, артрит, остеоартрит, высокое кровяное давление, катаракты, дегенерацию желтого пятна, глаукому, хроническое почечное заболевание, ассоциированное с диабетом почечное заболевание, нарушение функции печени, фиброз печени, аутоиммунный гепатит, эндометриальную гиперплазию, реноваскулярное заболевание, потерю слуха, нарушение способности к передвижению (такое как дряхлость), жесткость сухожилий, сердечную дисфункцию, такую как гипертрофия сердца и/или систолическая и/или диастолическая дисфункция, и/или гипертензия, сердечная дисфункция, которая приводит к снижению фракции выброса, ишемия, митохондриальную миопатию и состояния, которые увеличивают вероятность возрастных расстройств, такие как увеличение уровня вызывающих старение цитокинов.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении припадков и/или связанных с припадками расстройств. Связанные с припадками расстройства могут

включать, но без ограничения, синдром Веста, фокальную кортикальную дисплазию (FCD), комплекс туберозного склероза (TSC), абсанс-эпилепсию в детском возрасте, доброкачественную фокальную эпилепсию в детском возрасте, ювенильную миоклоническую эпилепсию (JME), височную эпилепсию, лобнодолевую эпилепсию, рефрактерную эпилепсию, синдром Леннокса-Гасто, эпилепсию затылочной доли, 5 синдром Протея, синдром гемимегалэнцефалии (HMEG), синдром мегалэнцефалии (MEG), мегалэнцефалию-капиллярную мальформацию (MCAP), синдром мегалэнцефалии-полимикрогирии-полидактилии-гидроцефалии (MPPH) и PTEN расстройства.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении расстройств, которые включают в себя процессы фиброза и/или воспаления (например, расстройства печени и почек). Расстройства могут включать, но без ограничения, фиброз печени (который может возникать в конечной стадии заболевания печени); цирроз печени; печеночную недостаточность, обусловленную токсичностью; неалкогольный гепатический стеатоз или NASH; и алкогольный стеатоз. Другим примером может быть фиброз почки, который может возникать в результате острого повреждения почки, или диабетическая нефропатия может вызывать фиброз и воспаление почек.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении острого или хронического отторжения органного или тканевого трансплантата, например трансплантатов сердца, легкого, объединенных сердца-легкого, печени, почки, поджелудочной железы, кожи или роговицы, предупреждении заболевания трансплантат против хозяина, такого как после трансплантации костного мозга, и т.д.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении аутоиммунных заболеваний и/или и воспалительных состояний, включающих в частности воспалительные состояния с этиологией, которая может включать в себя аутоиммунный компонент, таких как артрит (например, ревматоидный артрит, артрит хронический прогрессирующий и артрит деформирующий) и ревматические заболевания. Примеры могут включать аутоиммунные гематологические расстройства (включая, например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную аплазию и идиопатическую тромбоцитопению), системную красную

волчанку, полихондрит, склеродерму, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, тяжелую миастению, псориаз, синдром Стивена-Джонсона, идиопатическую спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника, включая, например, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, ювенильный диабет (сахарный диабет типа I), увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легкого, псориатический артрит, гломерулонефрит (с и без нефротического синдрома, например включающий идиопатический нефротический синдром или нефропатию минимальных изменений) и ювенильный дерматомиозит.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении митохондриальных заболеваний или расстройств.

Соединение согласно любому терапевтическому соединению, раскрытому в данном документе, для применения в лечении и/или предупреждении миграции пролиферации клеток гладкой мышцы, приводящей к утолщению интимы сосуда, обструкции кровеносного сосуда, обструктивному коронарному атеросклерозу или рестенозу.

Согласно изобретению предложено любое терапевтическое соединение, раскрытое в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного терапией. Терапия может быть осуществлена по любому механизму, раскрытому в данном документе, такому как стимуляция иммунной системы. Согласно изобретению предложено любое терапевтическое соединение, раскрытое в данном документе, для применения в стимуляции иммунной системы, вакцинации или иммунотерапии, включая, например, усиление иммунного ответа. Согласно изобретению также предложено любое терапевтическое соединение, раскрытое в данном документе, для предупреждения или лечения любого состояния, раскрытого в данном документе, например рака, аутоиммунного заболевания, воспаления, сепсиса, аллергии, астмы, отторжения трансплантата, заболевания трансплантат против хозяина, иммунодефицита или инфекционного заболевания (как правило, вызванного инфекционным патогеном). Согласно изобретению предложено любое терапевтическое соединение, раскрытое в данном документе, для получения любого клинического результата, раскрытого в данном документе, для любого состояния, раскрытого в

данном документе, такого как сокращение опухолевых клеток *in vivo*. Согласно изобретению также предложено применение любого терапевтического соединения, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения любого состояния, раскрытого в данном документе.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболевания, характеризующегося гиперактивацией mTORC1. Нижеследующие источники информации содержат методы оценки активности mTORC (например, mTORC1): T. O'Reilly et al., *Translational Oncology*, v3, i2, p 65-79, (2010); J. Peralba, *Clinical Cancer Research*, v9, i8, p 2887-2892 (2003); D. R. Moore et al., *Acta Physiologica*, v201, i3, p 365-372 (2010); M. Dieterlen., *Clinical Cytometry*, v82B, i3, p151-157, (2012); содержание каждого из которых включено в данное описание посредством ссылки.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения возрастных заболеваний. Может быть установлено, что модулирование передачи сигнала mTORC1 может пролонгировать продолжительность жизни и может задерживать начало возрастных заболеваний у широкого спектра организмов, от мух до млекопитающих, тем самым возможно обеспечивая терапевтические средства для предупреждения или лечения возрастных заболеваний у людей. В недавнем клиническом исследовании Mannick et al. (mTOR inhibition improves immune function in elderly, *Sci Transl Med.* 2014 Dec 24;6(268):268ra179. doi: 10.1126/scitranslmed.3009892) было показано, что ингибирование mTOR улучшает иммунную функцию у пожилых людей.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения митохондриальных заболеваний. Митохондриальная миопатия и митохондриальный стресс могут представлять собой митохондриальные расстройства, как описано в Chinnery, P.F. (2015); *EMBO Mol. Med.* 7, 1503-1512; Koopman, W.J. et al., 10 (2016); *EMBO Mol. Med.* 8, 311-327 and Young, M.J., и Yound and Copeland, W.C. (2016); *Curr. Opin. Genet. Dev.* 38, 52-62.

В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения заболеваний, связанных с нарушением аутофагии. В некоторых случаях они могут включать нарушения аутофагии, которые приводят к митохондриальному повреждению, лизосомным болезням накопления, раку, болезни Крона и т.д. В некоторых случаях нарушения аутофагии могут быть такими, как описано в Jiang P. & Mizushima, N., *Autophagy and human diseases, Cell Research* volume 24, p.69-79 (2014).

Наборы

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен набор, содержащий соединение или соль, раскрытые в данном документе, и инструкции.

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую соединение или соль, раскрытые в данном документе, и инструкции.

В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен набор, содержащий соединение, соль или фармацевтическую композицию, раскрытые в данном документе, и инструкции по введению соединения, соли или фармацевтической композиции, раскрытой формы, нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых воплощениях набор содержит соединение, соль или фармацевтическую композицию, раскрытые в данном документе, упакованные в контейнер с низкой пропускаемостью влажного пара с влагопоглотителем. Возможно, этикетка находится на контейнере или совместно с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или вытравлены на самом контейнере, и этикетка связана с контейнером, когда он присутствует в емкости или носителе, таком как коробка, которая также содержит контейнер, например вложенный в упаковку. Кроме того, этикетка может быть использована для того, чтобы указывать, что содержимое предназначено для использования для конкретного терапевтического применения. В некоторых воплощениях этикетка содержит указания по применению содержимого, такие как в способах, описанных в данном документе. В некоторых воплощениях соединение, соль или фармацевтическая композиция, раскрытые в данном документе, присутствует в упаковке или контейнере, который содержит одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих соединение, соль или фармацевтическую композицию, раскрытые в данном документе. Упаковка может содержать металлическую или пластиковую фольгу, например блистерная упаковка. Упаковка или контейнер может сопровождаться инструкциями по введению стандартной лекарственной формы. В некоторых воплощениях упаковка или контейнер сопровождаются уведомлением в форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или хранение фармацевтических средств, и это уведомление отражает одобрение органом формы лекарственного средства для введения людям или ветеринарного введения. Такое уведомление, например, может представлять собой одобренную Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США этикетку с информацией по предписанию

лекарственных средств или одобренный листок-вкладыш. В некоторых воплощениях композиции, содержащие соединение, соль или фармацевтическую композицию, раскрытые в данном документе, получают, помещают в подходящий контейнер и обеспечивают этикеткой для лечения указанного состояния.

Получение аналогов рапамицина

В различных воплощениях аналоги рапамицина, описанные в данном документе, получают путем использования рекомбинантного штамма-хозяина *Streptomyces* (например, *S. hygroscopicus*), имеющего геномные делеции одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из *rapQ*, *rapO*, *rapN*, *rapM*, *rapL*, *rapK*, *rapJ*, *rapI*, введенных в *S. hygroscopicus*, и комплементацию или частичную комплементацию посредством экспрессирования единичных генов или комбинаций генов, включая, но без ограничения, *rapK*, *rapI*, *rapQ*, *rapM*, функционально сцепленные гены *rapN* и *O* (здесь обозначенные как *rapN/O*), *rapL* и *rapJ*, в генных кассетах. Этот способ, как правило, дополнительно включает в себя культивирование рекомбинантного штамма-хозяина и возможно выделение продуцированных аналогов рапамицина. Так, например, как иллюстрируется в публикации РСТ № WO 2004/007709 (РСТ/GB2003/003230), рекомбинантный штамм MG2-10[pSGsetrapK], продуцированный путем комплементации имеющего геномные делеции штамма *S. hygroscopicus* MG2-10, с *rapK*, культивировали с получением 9-дезоксо-16-0-дезметил-27-дезметокси-39-0-дезметил-рапамицина (прерапамицина).

Как отмечено выше, эта стратегия типично включает в себя интеграцию вектора, содержащего подмножество генов, включая, но без ограничения, *rapK*, *rapI*, *rapQ*, *rapM*, *rapN*, *rapO*, *rapL* и *rapJ*, в указанный выше делеционный мутант *S. hygroscopicus*. Такая интеграция может быть осуществлена с использованием различных доступных интеграционных функций, включающих, но без ограничения, векторы на основе фС31, векторы на основе pSAM2 интегразы (например, в pPM927 (Smovkina *et al.* (1990) *Gene* 94: 53-59), R4 интегразы (например, в pAT98 (Matsuura *et al.* (1996) *J. Bacteriol.* 178(11): 3374-3376), OVWB интегразы (например, в pKT02 (Van Mellaert *et al.* (1998) *Microbiology* 144:3351-3358, BT1 интегразы (например, pRT801) и интегразы L5 (например, Lee *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:3111-3115). В некоторых случаях интеграция облегчается изменением штамма-хозяина, например добавлением специфичного *attB* сайта для интегразы, чтобы обеспечить условия для высокоэффективной интеграции. В некоторых воплощениях могут быть использованы также реплицирующиеся векторы,

либо в виде замен, либо в дополнение к векторам на основе фС31. Эти векторы включают, но без ограничения, векторы на основе pIJ101 (например, pIJ487, Kieser *et al.* (2000) *Practical Streptomyces Genetics*, John Innes Foundation ISBN 0-7084-0623-8), pSG5 (например, pKC1139, Bierman *et al.* (1992) *Gene* 116: 43-49) и SCP2* (например, pIJ698, Kieser *et al.* (2000) *выше*).

Хотя ведение генных кассет в *S. hygrosopicus* было проиллюстрировано с использованием фВТ1 и фС31 сайт-специфичных интеграционных функций, специалисты в данной области поймут, что существует целый ряд разных стратегий, описанных в литературе, в том числе тех, которые упомянуты выше, которые могут быть использованы для введения таких генных кассет в штаммы-хозяева прокариот или, более предпочтительно, штаммы-хозяева актиномицетов. Эти стратегии включают использование альтернативных сайт-специфичных интеграционных векторов, как описано выше и в нижеследующих статьях (Kieser *et al.* (2000) *выше*; Van Mellaert *et al.* (1998) *Microbiology* 144:3351-3358; Lee *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:3111-3115; Smovkina *et al.* (1990) *Gene* 94: 53-59; Matsuura *et al.* (1996) *J. Bact.* 178(11): 3374-3376). Альтернативно, плазмиды, содержащие генные кассеты, могут быть интегрированы в нейтральный сайт на хромосоме с использованием сайтов гомологичной рекомбинации. Дополнительно, для ряда штаммов-хозяев актиномицетов, включая *S. hygrosopicus*, генные кассеты могут быть введены на самореплицирующихся плаزمиды (Kieser *et al.* (2000) *выше*; WO 1998/001571).

Как правило, генную кассету используют для комплементации рекомбинантных делеционных штаммов *S. hygrosopicus*. Способы конструирования генных кассет и их гетерологичного применения для продуцирования гибридных гликозилированных макролидов ранее были описаны (Gaisser *et al.* (2002) *Mol. Microbiol.* 44: 771-781; РСТ публикации №№ WO 2001/079520, WO 2003/0048375 и WO 2004/007709). В некоторых воплощениях генную кассету собирают непосредственно в векторе экспрессии, а не путем предварительной сборки генов в pUC18/19 плазмиды, тем самым обеспечивая более быструю процедуру клонирования.

Подход иллюстрируется в публикации РСТ № WO 2004/007709. Как описано в данном документе, подходящий вектор (например, но без ограничения, pSGLitl) может быть сконструирован для использования в конструировании указанных генных кассет, где подходящий сайт рестрикции (например, но без ограничения, *Xba*I), чувствительный к *dam*-метиляции, вставляют 5' в ген(ы), представляющий

интерес, и второй сайт рестрикции (например, но без ограничения, *XbaI*) может быть вставлен 3' в гены, представляющие интерес. Специалист поймет, что другие сайты рестрикции могут быть использованы в качестве альтернативы *XbaI*, и что чувствительный к метилированию сайт может быть 5' или 3' гена(ов), представляющего интерес.

Стратегия клонирования также дает возможность встраивать гистидиновую метку в комбинации с терминирующей последовательностью 3' генной кассеты для усиления экспрессии генов. Специалисты в данной области поймут, что можно использовать другие терминирующие последовательности.

В некоторых воплощениях различные разные промоторные последовательности могут быть использованы в собранной генной кассете для оптимизации экспрессии генов. Используя эти методы (например, как дополнительно описано в WO 2004/007709), легко могут быть сконструированы делеционные штаммы *S. hygroscopicus*, где делеция содержит, но без ограничения, ген или подмножество генов *rapQ*, *rapN/O*, *rapM*, *rapL*, *rapK*, *rapJ* и *rapI*. В различных воплощениях генные кассеты для комплементации или частичной комплементации могут, как правило, содержать единичные гены или множество генов, выбранных из подмножества удаленных генов.

В другом подходе аналоги рапамицина, описанные в данном документе, могут быть получены путем осуществления способа, включающего следующие стадии:

- а) конструирование делеционного штамма, где делеция(ии) содержит(ат), но без ограничения, гены *rapK*, *rapQ*, *rapN/O*, *rapM*, *rapL*, *rapJ* и *rapI* или их подмножество;
- б) культивирование делеционного штамма в условиях, подходящих для продуцирования поликетидов;
- в) возможно, выделение продуцированного промежуточного аналога рапамицина;
- г) конструирование штамма биотрансформации, содержащего генную кассету, содержащую все или подмножество удаленных генов;
- д) фидинг промежуточного аналога рапамицина в культуральном супернатанте или выделение, как на стадии (в), в культуру штамма для биотрансформации в подходящих условиях биотрансформации; и
- е) возможно выделение продуцированного аналога рапамицина.

Специалистам в данной области известно, что кластеры генов биосинтеза поликетидов могут быть экспрессированы в гетерологичных хозяевах (Pfeifer and

Khosla, 2001). Соответственно, подходящие штаммы-хозяева для конструирования штамма биотрансформации включают нативный штамм-хозяин, в котором кластер генов биосинтеза рапамицина был удален, или по существу удален, или инактивирован в целях отмены синтеза поликетидов, или гетерологичный штамм-хозяин. Методы экспрессии генных кассет, содержащих один или множество модифицирующих или поставляющих предшественника генов, в гетерологичных хозяевах описаны в WO 2001/079520. В этом контексте гетерологичные хозяева, подходящие для биотрансформации аналогов рапамицина включают, но без ограничения, *S. hygroscopicus*, *S. hygroscopicus* sp., *S. hygroscopicus* var. *ascomyceticus*, *Streptomyces tsukubaensis*, *Streptomyces coelicolor*, *Streptomyces lividans*, *Saccharopolyspora erythraea*, *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces cinnamonensis*, *Streptomyces rimosus*, *Streptomyces albus*, *Streptomyces griseofuscus*, *Streptomyces longisporoflavus*, *Streptomyces venezuelae*, *Micromonospora griseorubida*, *Amycolatopsis mediterranei*, *Escherichia coli* и *Actinoplanes* sp. N902-109 и т.п.

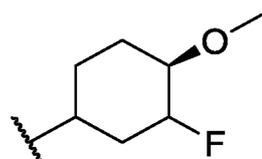
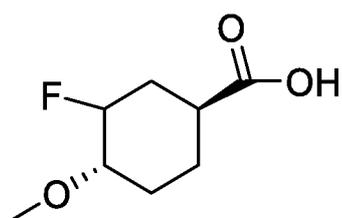
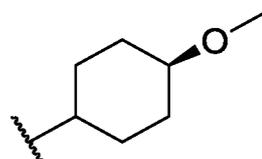
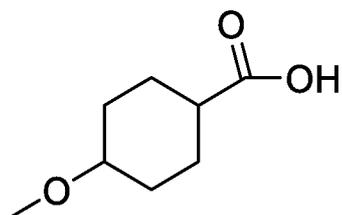
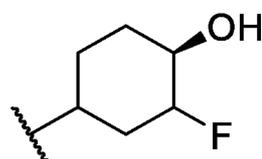
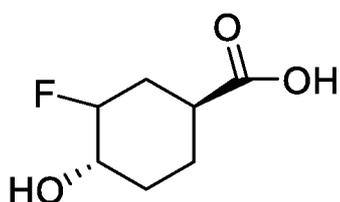
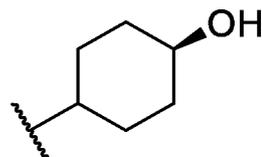
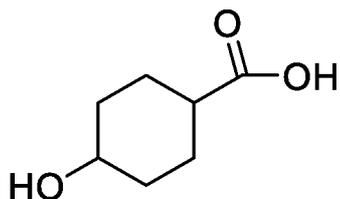
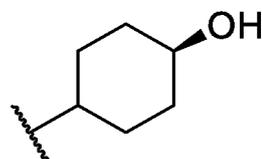
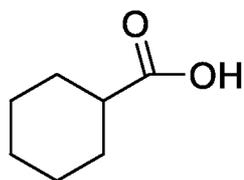
Тесная структурная взаимосвязь между рапамицином и FK506, FK520, FK523, 'hyg', меридамицином, антаскомицином, FK525 и тсукубамицином, среди прочих, и установленные гомологии между генами, участвующими в биосинтезе рапамицина и FK506 и FK520 (см. выше), упрощают применение способов синтеза, описанных в данном документе, в этих тесно связанных системах.

Было продемонстрировано, что *rapK* участвует в поставке биосинтетических предшественников (например, стартовой 4,5-дигидроксициклогекс-1-енкарбонной кислоты) для получения рапамицина. Более того, делеция или инактивация *rapK* или гомолога *rapK* обеспечивает получение штамма в отсутствие конкуренции между природной стартовой единицей и подаваемыми неприродными стартовыми единицами. В другом аспекте изобретения предложен способ эффективного встраивания подаваемых кислот, включая, но без ограничения, те кислоты, которые описаны ниже. Так, например, Таблица 1 иллюстрирует различные стартовые единицы, которые могут быть использованы для получения аналогов рапамицина, описанных в данном документе.

Таблица 1. Иллюстративные, но не ограничивающие, стартовые единицы и получаемый в результате заместитель, присоединенный к углероду 36.

Подаваемая стартерная кислота

По углероду 36

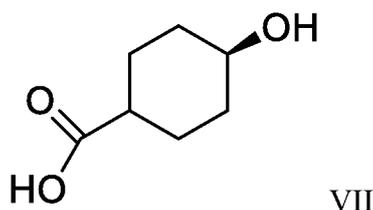


Хотя *rapK* для облегчения встраивания стартовых единиц является типичным подходом в получении соединений, описанных в данном документе, будет понятно, что доступны другие методы исключения конкуренции между эндогенно продуцируемой природной стартовой единицей и подаваемыми альтернативными стартовыми кислотными аналогами. Например, существует возможность помешать биосинтезу природной 4,5-дигидроксициклогекс-1-енкарбоновой кислоты в качестве стартовой единицы. Этого можно достичь путем делеции или инактивации одного или более генов, участвующих в биосинтезе природной стартовой единицы 4,5-

дигидроксициклогекс-1-енкарбоновой кислоты из шикимовой кислоты (Lowden *et al.* (2001) *Angewandte Chemie-International Edition* 40: 777-779), или сам биосинтез шикимовой кислоты. В последнем случае может возникнуть необходимость в добавлении в культуру ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана). Альтернативно, эндогенное продуцирование природной стартовой единицы 4,5-дигидроксициклогекс-1-енкарбоновой кислоты может быть подавлено добавлением химического ингибитора биосинтеза шикимовой кислоты.

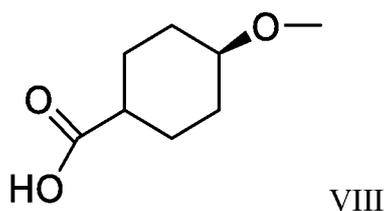
В различных воплощениях способы, описанные в данном документе, обеспечивают получение рацемической смеси целевых аналогов рапамицина, и такие рацемические смеси легко можно использовать в фармацевтических композициях и способах лечения, описанных в данном документе.

Однако в некоторых воплощениях желательной является чистая хиральная форма молекулы в виде единственного диастереомера. Соответственно, в некоторых воплощениях предложены способы получения соединения в чистой хиральной форме, включающие обеспечение подачи стартерной (1R,4R)-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты в чистой хиральной форме формулы (VII)



в продуцирующий рапамицин штамм *Streptomyces* (например, *Streptomyces rapamycinicus*), который был генетически изменен для делеции генов *rapI*, *rapJ*, *rapK*, *rapL*, *rapM*, *rapN*, *rapO* и *rapQ* и конъюгирован с плазмидой, содержащей *rapJ*, *rapM*, *rapN*, *rapO* и *rapLhis*.

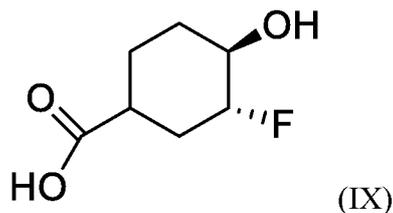
В некоторых воплощениях предложен способ получения соединения в чистой хиральной форме в виде единственного диастереомера, включающий обеспечение подачи стартерной (1R,4R)-4-метоксициклогексанкарбоновой кислоты в чистой хиральной форме формулы (VIII)



в продуцирующий рапамицин штамм *Streptomyces* (например, *Streptomyces*

rapamycinicus), который был генетически изменен для делеции генов *rapI*, *rapJ*, *rapK*, *rapL*, *rapM*, *rapN*, *rapO*, и *rapQ* и конъюгирован с плазмидой, содержащей *rapJ*, *rapM*, *rapN*, *rapO* и *rapLhis*.

В некоторых воплощениях предложен способ получения соединения в чистой хиральной форме в виде единственного диастереомера, включающий обеспечение подачи стартерной (1R,3R,4R)-3-фтор-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты в чистой хиральной форме формулы (IX)



в продуцирующий рапамицин штамм *Streptomyces* (например, *Streptomyces rapamycinicus*), который был генетически изменен для делеции генов *rapI*, *rapJ*, *rapK*, *rapL*, *rapM*, *rapN*, *rapO* и *rapQ* и конъюгирован с плазмидой, содержащей *rapJ*, *rapM*, *rapN*, *rapO* и *rapLhis*. Культуральные условия описаны в WO 2004/007709.

Целевой аналог рапамицина может быть очищен способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в WO 2004/007709.

Следует признать, что эти способы получения являются иллюстративными, а не ограничивающими. Используя представленные в данном документе сведения, другие многочисленные способы получения аналогов рапамицина, описанных в данном документе, будут доступны специалисту в данной области.

ПРИМЕРЫ

Нижеследующие примеры представлены для иллюстрации, но не для ограничения заявленного изобретения.

Нижеследующие схемы синтеза приведены в целях иллюстрации, а не ограничения. Нижеследующие примеры иллюстрируют различные способы получения соединений, описанных в данном документе. Следует понимать, что специалист в данной области сможет получить эти соединения аналогичными способами или путем комбинирования других способов, известных специалисту в данной области. Понятно также, что специалист в данной области сможет получить их способом, аналогичным описанному ниже, путем использования соответствующих исходных веществ и модифицирования пути синтеза, если необходимо. Как правило, исходные вещества и реагенты могут быть получены от коммерческих поставщиков или могут быть

синтезированы согласно источникам, известным специалистам в данной области, или могут быть получены, как описано в данном документе.

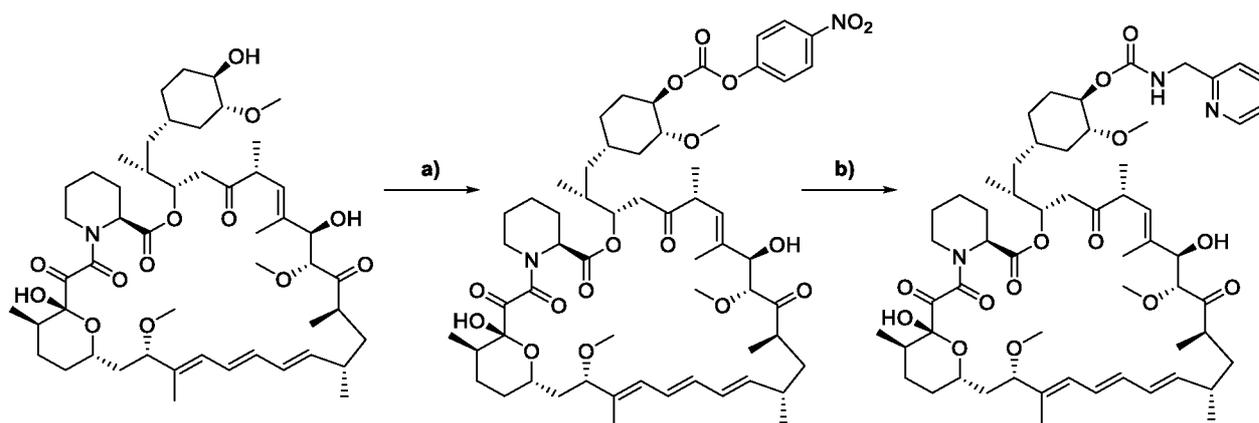
Иллюстративные схемы синтеза

Соединения и соли формул (I), (II) и их субформул могут быть синтезированы согласно одной или более иллюстративным схемам и/или методами, известными в данной области. Вещества, использованные здесь, либо коммерчески доступны, либо получены способами синтеза, как правило, известными в данной области. Эти схемы не ограничены соединениями, перечисленными в примерах, или любыми конкретными заместителями, которые использованы в иллюстративных целях. Хотя на **Схемах 1-12** описаны и изображены различные стадии, стадии в некоторых случаях можно проводить в другом порядке, нежели в порядке, показанном на **Схемах 1-12**. Нумерации или R группы на каждой схеме необязательно соответствуют тем, которые указаны в формуле изобретения, или на других схемах, или таблицах, приведенных в данном документе. В некоторых воплощениях C16 модификация может быть осуществлена до C40 модификации. В некоторых воплощениях C40 модификация может быть осуществлена до C16 модификации.

В некоторых воплощениях соединения из Таблицы 2-Таблицы 4 могут быть получены согласно **Схемам 1-12**.

C40 Модификации

Схема 1:



Пример 1:

Стадия А: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-

4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната

Сиролимус (500 мг; 0,55 ммоль) и безводный пиридин (0,44 мл, 5,47 ммоль) растворяли в безводном DCM (2,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, и в смесь добавляли раствор (4-нитрофенил)карбонохлоридата (229 мг, 1,09 ммоль) в безводном DCM (0,4 мл). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли воду. Смесь экстрагировали дважды DCM, собирали и концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (градиент циклогексан/этилацетат 100/0-50/50) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (518 мг). Выход 83%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 6.43 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 14.8, 11,2 Гц, 1H), 6.26-6.04 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5.09 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.93 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.94 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.36-3.09 (m, 11H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.16-1.82 (m, 5H), 1.82-0.90 (m, 27H), 0.87 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0.83 (q, J = 7.6, 6,7 Гц, 4H), 0.78 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0.73 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0.60 (q, J = 11,9 Гц, 1H).

Стадия В: Получение (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-пиридилметил)карбамата (соединение 333)

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбонат (0,0278 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде (0,5 мл) и триэтиламинe (1,0 ммоль). 2-(Аминометил)пиридин (0,17 ммоль, растворенный в 0,1 мл DMF) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 1,5 часов перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-

хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта, **Соединения 333**, (44,7 мг) в виде белого порошка. Выход 100%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 8.48 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 7.77 (td, J=7.7, 1,8 Гц, 1 H), 7.67 (br t, J=5,9 Гц, 1 H), 7.16-7.35 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.41 (br dd, J=14.5, 11,4 Гц, 1 H), 6.23 (dd, J=14.7, 10,6 Гц, 1 H), 6.08-6.16 (m, 2 H), 5.47 (dd, J=14.9, 9,6 Гц, 1 H), 5.25 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 5.10 (br d, J=9,8 Гц, 1 H), 5.00 (dt, J=7.4, 3,7 Гц, 1 H), 4.92-4.96 (m, 1 H), 4.39-4.48 (m, 1 H), 4.27 (br dd, J=6.1, 2,4 Гц, 2 H), 3.92-4.05 (m, 3 H), 3.63 (br dd, J=11.5, 1,8 Гц, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.31 (br s, 3 H), 3.22-3.29 (m, 2 H), 2.99-3.21 (m, 8 H), 2.70-2.76 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 2 H), 2.18-2.33 (m, 1 H), 2.08-2.14 (m, 1 H), 1.93-2.07 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 3 H), 1.47-1.77 (m, 10 H), 0.90-1.45 (m, 16 H), 0.65-0.89 (m, 13 H)

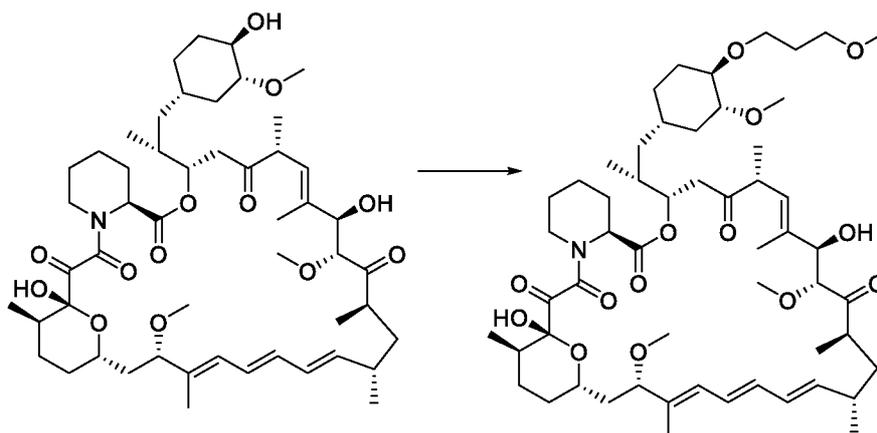
Альтернативная Стадия В: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N,N-бис(2-гидроксиэтил)карбамата (соединение 357)

Смесь [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната (0,066 ммоль) и N,N-диэтилэтанамин (13,36 мг; 0,13 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде (1,54 мл). Затем 2,2'-иминодиэтанол (14,613 мг, 0,13 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 1,5 часов перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта, **Соединения 357**, в виде белого порошка (37,2 мг). Выход 53%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (s, 1 H), 6.41 (br dd, J=14.7, 11,2 Гц, 1 H), 6.22 (br dd, J=14.7, 10,6 Гц, 1 H), 6.09-6.17 (m, 2 H), 5.47 (br dd, J=15.0, 9,7 Гц, 1 H), 5.26 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 5.10 (br d, J=10,0 Гц, 1 H), 4.98 (ddd, J=8.1, 4.5, 3,2 Гц, 1 H), 4.92-4.95 (m, 1 H), 4.69 (t, J=5,4 Гц, 2 H), 4.36 (ddd, J=11.2, 9.3, 4,7 Гц, 1 H), 3.92-4.06 (m, 3 H), 3.61-3.65 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 5 H), 3.24-3.30 (m, 8 H), 2.99-3.21 (m, 8 H), 2.74 (br dd, J=17.6, 2,6 Гц, 1 H), 2.35-2.44 (m, 2 H), 2.18-2.34 (m, 1 H), 2.07-2.14 (m, 1 H), 1.78-2.07 (m, 4 H), 1.74 (s,

3 H), 1.49-1.72 (m, 8 H), 0.81-1.48 (m, 23 H), 0.78 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 0.65-0.75 (m, 4 H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 или 4 с карбаматными группировками по С40 могут быть получены согласно Схеме 1, начиная с сиролимуса или С16 модифицированной формы сиролимуса и используя аминные реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 1.

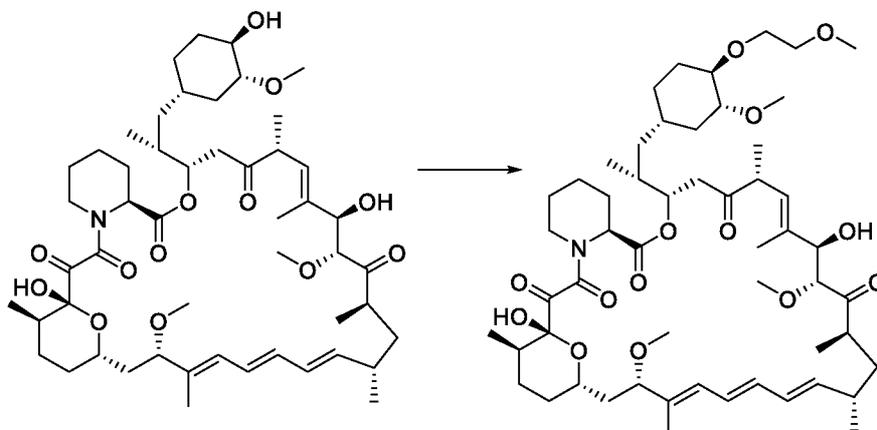
Схема 2:



Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-метоксипропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 308)

3-Метоксипропил-трифторметансульфонат (72,912 мг, 0,33 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (100,0 мг, 0,11 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,11 мл, 0,6 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (0,4051 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (циклогексан/этилацетат 100:00-60/40) с получением целевого продукта, **Соединения 308**, в виде аморфного белого твердого вещества (34,9 мг). Выход 35%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 6.40 (dd, J=14.6, 11,2 Гц, 1 H), 6.22 (br dd, J=14.6, 10,6 Гц, 1 H), 6.09-6.16 (m, 2 H), 5.46 (dd, J=14.9, 9,6 Гц, 1 H), 5.25 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 5.09 (br d, J=10,1 Гц, 1 H), 4.96-5.00 (m, 1 H), 4.94 (br d, J=5,6 Гц, 1 H), 3.97-4.04 (m, 2 H), 3.93 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3.62 (dd, J=11.7, 2,1 Гц, 1 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.48 (dt, J=9.5, 6,3 Гц, 1 H), 3.41-3.46 (m, 1 H), 3.37 (t, J=6,4 Гц, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.21 (m, 7 H), 3.05 (s, 3 H), 2.92-3.03 (m, 2 H), 2.73 (br dd, J=17.7,

2,6 Гц, 1 H), 2.35-2.43 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 1.78-2.13 (m, 6 H), 1.47-1.76 (m, 11 H), 1.37-1.44 (m, 2 H), 0.91-1.33 (m, 15 H), 0.59-0.89 (m, 14 H).

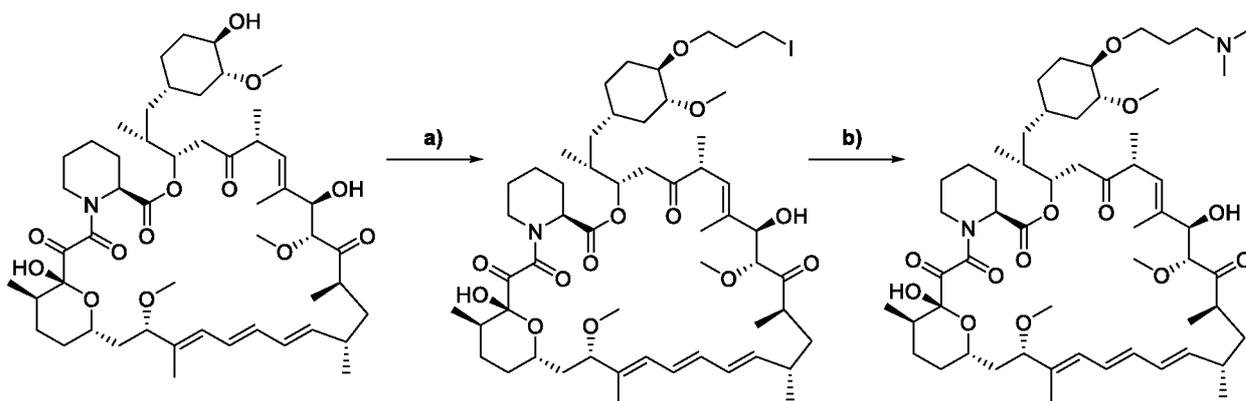


Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 315)

2-Метоксиэтил-трифторметансульфонат (0,04 мл, 0,66 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (200,0 мг, 0,22 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (0,17 мл, 1,2 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (0,8 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (циклогексан/этилацетат 100:00-60/40), затем C18 RP (обращенно-фазовой) хроматографией (ACN/H₂O 40:60-98:02) с получением целевого продукта, **Соединения 315**, в виде аморфного белого твердого вещества (68 мг). Выход 32%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (s, 1 H), 6.40 (br dd, J=14.5, 11,1 Гц, 1 H), 6.22 (br dd, J=14.7, 10,8 Гц, 1 H), 6.08-6.17 (m, 2 H), 5.46 (br dd, J=14.8, 9,7 Гц, 1 H), 4.91-5.31 (m, 4 H), 3.89-4.06 (m, 3 H), 3.55-3.65 (m, 3 H), 3.37-3.44 (m, 4 H), 3.32-3.34 (m, 3 H), 2.90-3.25 (m, 12 H), 2.54-2.87 (m, 2 H), 2.29-2.45 (m, 1 H), 1.90-2.26 (m, 5 H), 1.44-1.88 (m, 14 H), 1.21-1.43 (m, 6 H), 0.56-1.19 (m, 22 H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 или 4 с алкоксиалкилокси группировками по С40 могут быть получены согласно Схеме 2, начиная с сиролимуса или С16 модифицированной формы сиролимуса и используя алкилирующие агенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 2.

Схема 3:

**Пример 3:****Стадия А: Получение**

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

Сиролimus (2 г; 2,18 ммоль) растворяли в сухом толуоле (8 мл) с N-этил-N-изопропил-пропан-2-амином (2,1 мл, 12,03 ммоль). 3-Йодпропил-трифторметансульфонат (2,1 г, 6,56 ммоль) добавляли в смесь в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, концентрировали и очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (циклогексан/этилацетат; градиент: от 100:0 до 50:50) с получением целевого продукта в виде желтой пены (1,25 г). Выход 49%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (s, 1 H), 6.40 (br dd, J=14.7, 11,2 Гц, 1 H), 6.19-6.25 (m, 1 H), 6.08-6.16 (m, 1 H), 5.46 (br dd, J=15.0, 9,7 Гц, 1 H), 5.25 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 5.10 (br d, J=10,0 Гц, 1 H), 4.96-5.01 (m, 1 H), 4.92-4.95 (m, 1 H), 4.01 (d, J=2,5 Гц, 2 H), 3.93 (br d, J=4,7 Гц, 1 H), 3.63 (br dd, J=11.3, 2,2 Гц, 1 H), 3.40-3.57 (m, 3 H), 3.32-3.34 (m, 3 H), 3.28 (br d, J=6,7 Гц, 1 H), 3.17 (br s, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.92-3.03 (m, 5 H), 2.73 (br dd, J=17.6, 2,3 Гц, 1 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 2.18-2.31 (m, 3 H), 2.12 (br s, 6 H), 1.78-2.06 (m, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 0.79-1.71 (m, 30 H), 0.77 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 0.73 (br d, J=6,7 Гц, 3 H), 0.59-0.69 (m, 1 H).

Стадия В: Получение

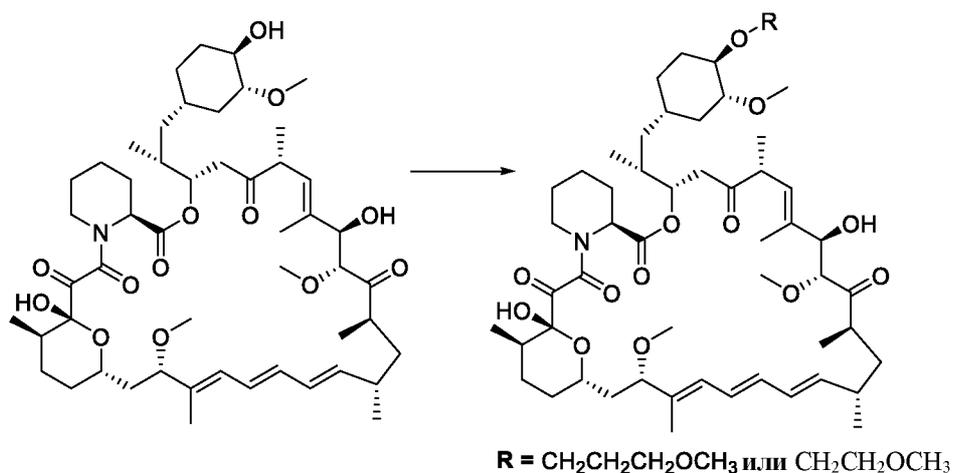
(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-(диметиламино)пропокси]-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-

1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 363)

N-Метилметанамин (2M, 0,04 мл, 0,08 ммоль) добавляли в раствор N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (0,03 мл, 0,19 ммоль) и (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (70 мг; 0,0647 ммоль) в сухом DCM (0,4 мл). После 5 часов перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона реакционную смесь разбавляли DCM и подкисляли 1 н. HCl до pH=4. Органическую фазу промывали H₂O, собирали, концентрировали и очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (элюент А = этилацетат, элюент В = MeOH:Et₃N (50:50); градиент: А/В от 100/0 до 70:30) с получением целевого продукта, **Соединения 363**, в виде аморфного белого твердого вещества (17,3 мг). Выход 24%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300К) δ м.д. 6.44 (s, 1 H), 6.40 (br dd, J=14.7, 11,2 Гц, 1 H), 6.19-6.25 (m, 1 H), 6.08-6.16 (m, 1 H), 5.46 (br dd, J=15.0, 9,7 Гц, 1 H), 5.25 (d, J=4,7 Гц, 1 H), 5.10 (br d, J=10,0 Гц, 1 H), 4.96-5.01 (m, 1 H), 4.92-4.95 (m, 1 H), 4.01 (d, J=2,5 Гц, 2 H), 3.93 (br d, J=4,7 Гц, 1 H), 3.63 (br dd, J=11.3, 2,2 Гц, 1 H), 3.40-3.57 (m, 3 H), 3.32-3.34 (m, 3 H), 3.28 (br d, J=6,7 Гц, 1 H), 3.17 (br s, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.92-3.03 (m, 5 H), 2.73 (br dd, J=17.6, 2,3 Гц, 1 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 2.18-2.31 (m, 3 H), 2.12 (br s, 6 H), 1.78-2.06 (m, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 0.79-1.71 (m, 30 H), 0.77 (d, J=6,7 Гц, 3 H), 0.73 (br d, J=6,7 Гц, 3 H), 0.59-0.69 (m, 1 H)

Некоторые соединения из Таблицы 2 или 4 с аминопропокси группировками по C40 могут быть получены согласно Схеме 3, начиная с сиролимуса или C16 модифицированного сиролимуса и используя на Стадии В аминные реагенты и/или на Стадии А алкилирующий агент, альтернативные тем, которые описаны в Примере 3.

Схема 4:

**Пример 4**

Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-метоксипропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 308)

3-Метоксипропил-трифторметансульфонат (72,912 мг, 0,33 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (100,0 мг, 0,11 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,11 мл, 0,6 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (0,4051 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:00 до 60/40) с получением целевого продукта, **Соединения 308**, в виде аморфного белого твердого вещества (34,9 мг). Выход 35%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 6.40 (dd, J=14.6, 11,2 Гц, 1 H), 6.22 (br dd, J=14.6, 10,6 Гц, 1 H), 6.09-6.16 (m, 2 H), 5.46 (dd, J=14.9, 9,6 Гц, 1 H), 5.25 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 5.09 (br d, J=10,1 Гц, 1 H), 4.96-5.00 (m, 1 H), 4.94 (br d, J=5,6 Гц, 1 H), 3.97-4.04 (m, 2 H), 3.93 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3.62 (dd, J=11.7, 2,1 Гц, 1 H), 3.52-3.57 (m, 1 H), 3.48 (dt, J=9.5, 6,3 Гц, 1 H), 3.41-3.46 (m, 1 H), 3.37 (t, J=6,4 Гц, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.21 (m, 7 H), 3.05 (s, 3 H), 2.92-3.03 (m, 2 H), 2.73 (br dd, J=17.7, 2,6 Гц, 1 H), 2.35-2.43 (m, 2 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 1.78-2.13 (m, 6 H), 1.47-1.76 (m, 11 H), 1.37-1.44 (m, 2 H), 0.91-1.33 (m, 15 H), 0.59-0.89 (m, 14 H)

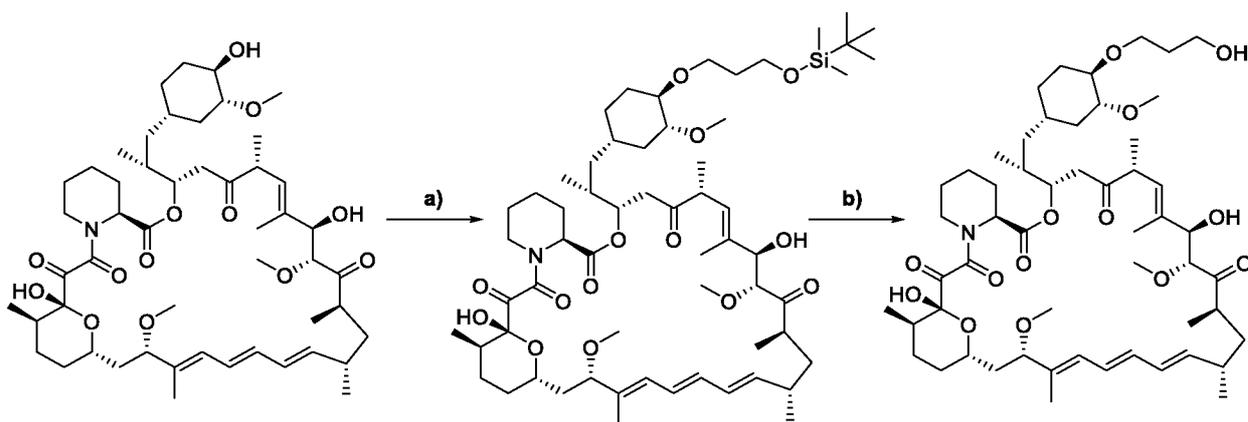
Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-

1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 315)

2-Метоксиэтил-трифторметансульфонат (0,04 мл, 0,66 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (200,0 мг, 0,22 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,17 мл, 1,2 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (0,8 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:00 до 60/40), затем C18 RP хроматографией (ACN/H₂O от 40:60 до 98:02) с получением целевого продукта, **Соединения 315**, в виде аморфного белого твердого вещества (68 мг). Выход 32%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (s, 1 H), 6.40 (br dd, J=14.5, 11,1 Гц, 1 H), 6.22 (br dd, J=14.7, 10,8 Гц, 1 H), 6.08-6.17 (m, 2 H), 5.46 (br dd, J=14.8, 9,7 Гц, 1 H), 4.91-5.31 (m, 4 H), 3.89-4.06 (m, 3 H), 3.55-3.65 (m, 3 H), 3.37-3.44 (m, 4 H), 3.32-3.34 (m, 3 H), 2.90-3.25 (m, 12 H), 2.54-2.87 (m, 2 H), 2.29-2.45 (m, 1 H), 1.90-2.26 (m, 5 H), 1.44-1.88 (m, 14 H), 1.21-1.43 (m, 6 H), 0.56-1.19 (m, 22 H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 или 4 с алкоксиалкилокси группировками по С40 могут быть получены согласно Схеме 4, начиная с сиролимуса или С16 модифицированной формы сиролимуса и используя алкилирующие агенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 4.

Схема 5:



Пример 5:

Стадия А: Получение

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-

[(1S,3R,4R)-4-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокс]-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксипропил-трифторметансульфонат (0,212 г, 0,66 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (200,0 мг, 0,22 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (0,17 мл, 1,2 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (0,8 мл), в атмосфере аргона. После 2 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:0 до 70:30) с получением целевого продукта в виде аморфного белого твердого вещества (103,6 мг). Выход 42%.

Стадия В: Получение

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокс)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 323)

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксипропокс]-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (103,6 мг, 0,1 ммоль) растворяли в метаноле (0,1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли водный 1M хлористый водород (0,05 мл, 0,05 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем нейтрализовали насыщенным NaHCO₃ до pH = 8. Две фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали DCM. Органические фазы объединяли, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:0 до 40:60) с получением целевого продукта, **Соединения 323**, в виде аморфного белого твердого вещества (73,6 мг). Выход 79%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ (м.д.) 6.44 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6.40 (br dd, J = 14.5, 11,3 Гц, 1H), 6.22 (br dd, J = 14.5, 10,7 Гц, 1H), 6.08-6.16 (m, 2H), 5.46 (dd, J = 14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.25 (br d, J = 4,4 Гц, 1H), 5.09 (br d, J = 10,0 Гц, 1H), 4.98 (dt, J = 7.7, 4,0 Гц, 1H), 4.94 (br d, J = 5,4 Гц, 1H), 4.29 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 3.94 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3.62 (br dd, J = 11.7, 2,0 Гц, 1H), 3.54-3.59

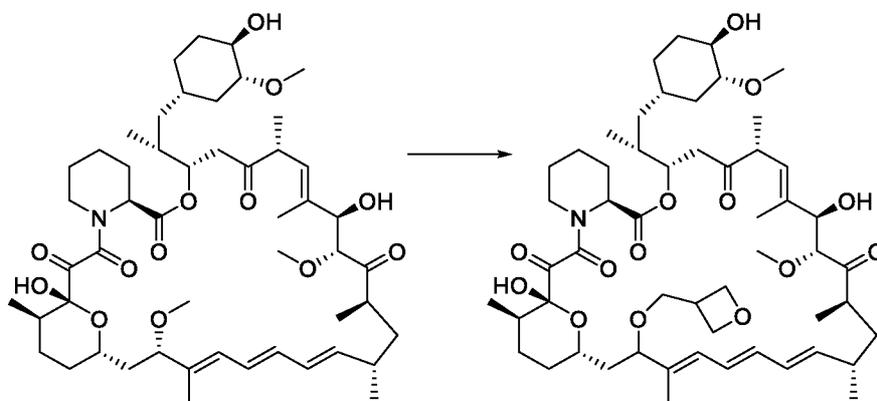
(m, 1H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 2H), 2.73 (br dd, $J = 17.5, 2.4$ Гц, 1H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.09 (br d, $J = 13.6$ Гц, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.51-1.69 (m, 11H), 1.37-1.45 (m, 2H), 0.96-1.31 (m, 12H), 0.87 (br d, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.83 (br d, $J = 6.3$ Гц, 3H), 0.81-0.84 (m, 1H), 0.77 (br d, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.73 (br d, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.61-0.68 (m, 1H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 или 4 с гидроксикаллокси группировками по C40 могут быть получены согласно Схеме 5, начиная с сиролимуса или C16 модифицированной формы сиролимуса и используя на Стадии А алкилирующие агенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 5.

C16 Модификации

Соединения, полученные по методикам, описанным ниже, представляют собой смесь диастереомеров по C16 стереоцентру. Соотношение диастереомеров может варьироваться от большого избытка одного диастереомера относительно другого до рацемической смеси диастереомеров. Диастереомерные продукты не выделяли до тестирования в Примере 12.

Схема 6:

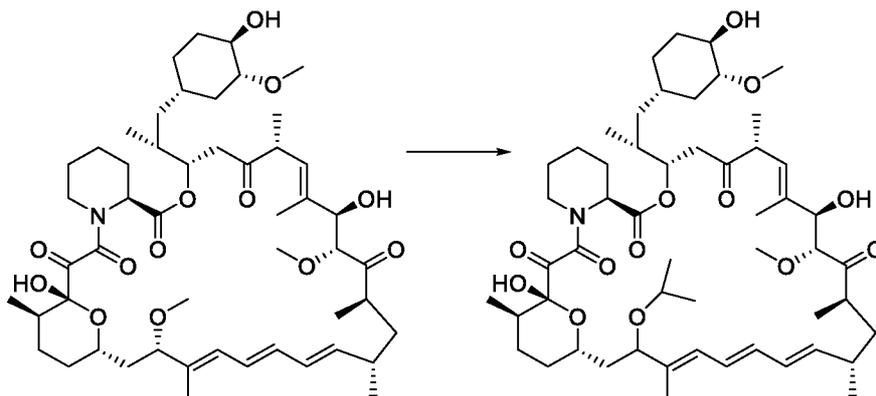


Пример 6:

Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(оксетан-3-илметокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 215)

Сиролимус (150,0 мг, 0,16 ммоль) растворяли в DCM (6,5 мл) с оксетан-3-илметанолом (602,611 мг, 6,5 ммоль), и смесь охлаждали до -40°C . Добавляли *пара-*

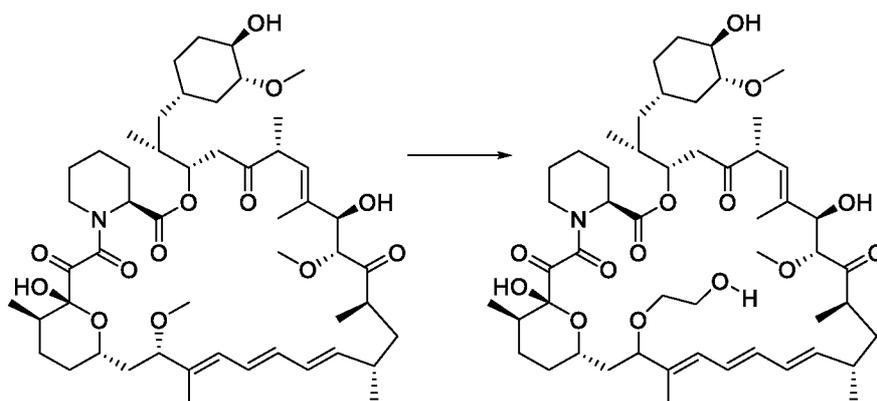
толуолсульфоновую кислоту (138,45 мг, 0,8 ммоль) при энергичном перемешивании, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и гасили насыщенным водн. NaHCO₃ (10 мл). Смесь разбавляли DCM, и органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом и пропускали через разделитель фаз для удаления воды. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД (градиент вода/ACN от 90/10 до 0/100) с получением целевого продукта, **Соединения 215**, в виде белого аморфного твердого вещества (42,8 мг). Выход 24,5%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 6.45 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 14.6, 11,1 Гц, 2H), 6.26-6.09 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5.09 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4.63-4.55 (m, 3H), 4.26 (ddt, J = 7.8, 5.9, 3,1 Гц, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 25.2, 4,8 Гц, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 5H), 3.28-3.00 (m, 6H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.33-1.79 (m, 7H), 1.74 (s, 3H), 1.70-1.48 (m, 9H), 1.46-1.10 (m, 8H), 1.10-0.69 (m, 18H), 0.67-0.53 (m, 1H).



Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-30-изопропокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 208)

Сиролимус (150,0 мг, 0.16 ммоль) растворяли в DCM (6,5 мл) и 2-пропанол (4,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли *para*-толуолсульфоновую кислоту (92,3 мг, 0,54 ммоль) при энергичном перемешивании, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водн. NaHCO₃ и рассолом, сушили над Na₂SO₄. Растворители удаляли, и неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя 0-100%

ацетоном в DCM с получением целевого продукта, **Соединения 208**, в виде белого аморфного твердого вещества (8,3 мг). Выход 8%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 6.44 (br s, 1 H), 6.39 (br dd, J=14.8, 11,3 Гц, 1 H), 6.08-6.24 (m, 2 H), 5.45 (br dd, J=14.7, 9,7 Гц, 1 H), 5.09 (br d, J=10,3 Гц, 1 H), 4.95-5.01 (m, 1 H), 4.89-4.94 (m, 1 H), 3.80-4.13 (m, 5 H), 3.36-3.47 (m, 4 H), 3.07-3.30 (m, 7 H), 2.68-2.89 (m, 2 H), 2.33-2.41 (m, 1 H), 0.69-2.29 (m, 55 H), 0.51-0.65 (m, 1 H).



Получение (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метоксициклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 219)

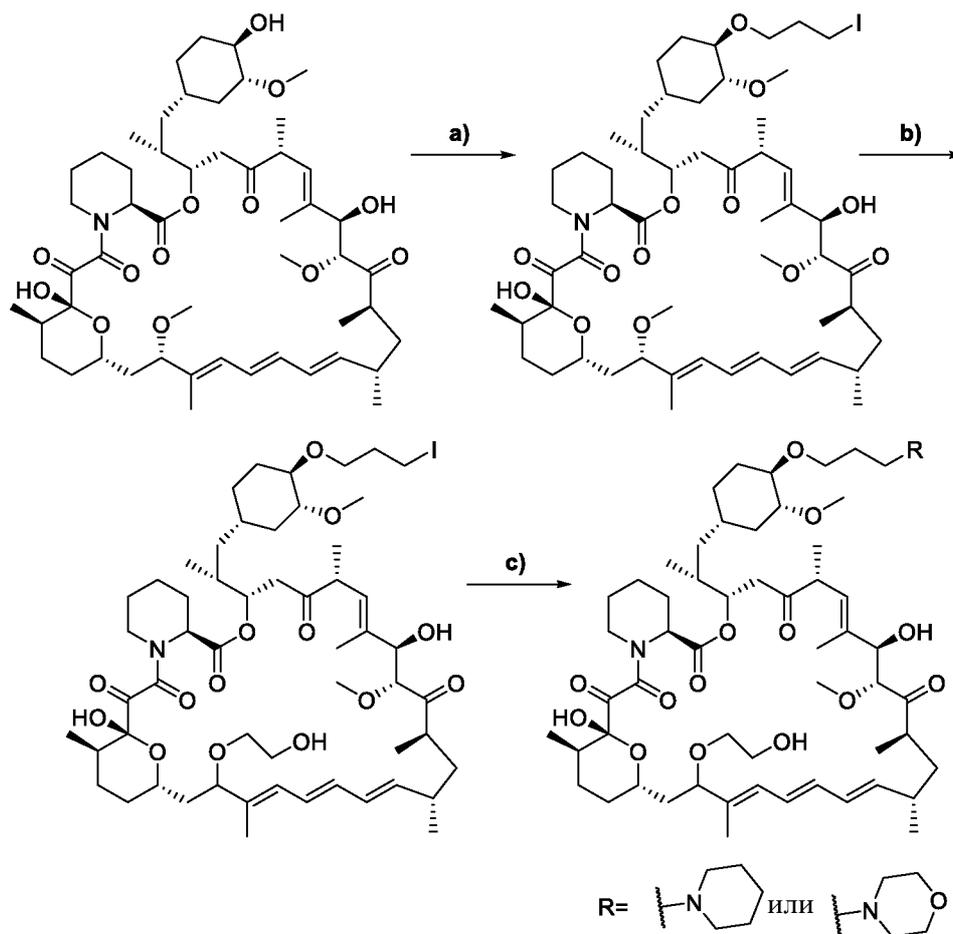
Сиролimus (300 мг, 0,328 ммоль) растворяли в DCM (2,7723 мл) при комнатной температуре и добавляли этиленгликоль (6,7 мл, 0,120 моль). Добавляли *para*-толуолсульфоновую кислоту (283 мг, 1,64 ммоль) при энергичном перемешивании, и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NaHCO₃, промывали рассолом и пропускали через разделитель фаз для удаления воды. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД (градиент вода/ACN от 90/10 до 0/100) с получением целевого продукта, **Соединения 219**, в виде белого аморфного твердого вещества (69,9 мг). Выход 20,5%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 6.43 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 14.8, 11,2 Гц, 1H), 6.26-6.04 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5.09 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.93 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.94 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.36-3.09 (m, 11H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.73 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.16-1.82 (m, 5H), 1.82-0.90 (m, 27H), 0.87 (d, J = 6,6 Гц, 3H),

0.83 (q, J = 7.6, 6,7 Гц, 4H), 0.78 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0.73 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0.60 (q, J = 11,9 Гц, 1H).

Некоторые соединения из Таблицы 3 или 4 могут быть получены согласно Схеме 6, начиная с сиролимуса или С40 модифицированной формы сиролимуса и используя реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 6.

С16/С40 комбинация модификаций

Схема 7



Пример 7:

Стадия А: Получение

(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

3-Йодпропил-трифторметансульфонат (2,714 г, 8,53 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (2,60 г, 2,84 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (2,7 мл, 15,6

ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (10,342 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C реакционную смесь охлаждали до к.т. (комнатная температура), разбавляли DCM и прямо наносили на диоксид кремния. Растворители выпаривали с получением сухого образца, который затем очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (Су (циклогексан)/EtOAc; градиент: от 100: до 77:23) с получением целевого продукта в виде аморфного белого твердого вещества (1,56 г). Выход 49,7%.

Стадия В: Получение

1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (600 мг, 0,554 ммоль) растворяли в безводном DCM (6,8083 мл). Добавляли этиленгликоль (11 мл, 0,203 моль), затем добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (477 мг, 2,77 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. NaHCO₃. Органическую фазу промывали NaCl, пропускали через разделитель фаз, затем концентрировали досуха с получением бледно-желтой пены (760 мг). Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД (элюент H₂O/ACN; градиент: от 30:70 до 0:100) с получением целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества (98 мг). Выход 15%.

Стадия С: Получение

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-[3-(1-пиперидил)пропокси]циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 87)

Пиперидин (0,010 мл, 0,106 ммоль) добавляли в раствор N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,046 мл, 0,264 ммоль) и

(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (98 мг, 0,0881 ммоль) в сухом DCM (0,5507 мл). После 4 часов перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона реакционную смесь разбавляли DCM и гасили 1 н. HCl (pH=4-5). Органическую фазу промывали H₂O и пропускали через разделитель фаз. Раствор прямо наносили на диоксид кремния, и растворитель удаляли с получением сухого образца, который затем очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (элюент А = этилацетат, элюент В = MeOH:Et₃N (50:50), градиент: А/В от 100/0 до 70:30) с получением целевого продукта, **Соединения 87**, в виде аморфного белого твердого вещества (29,8 мг). Выход 30%.

Альтернативная Стадия С: Получение

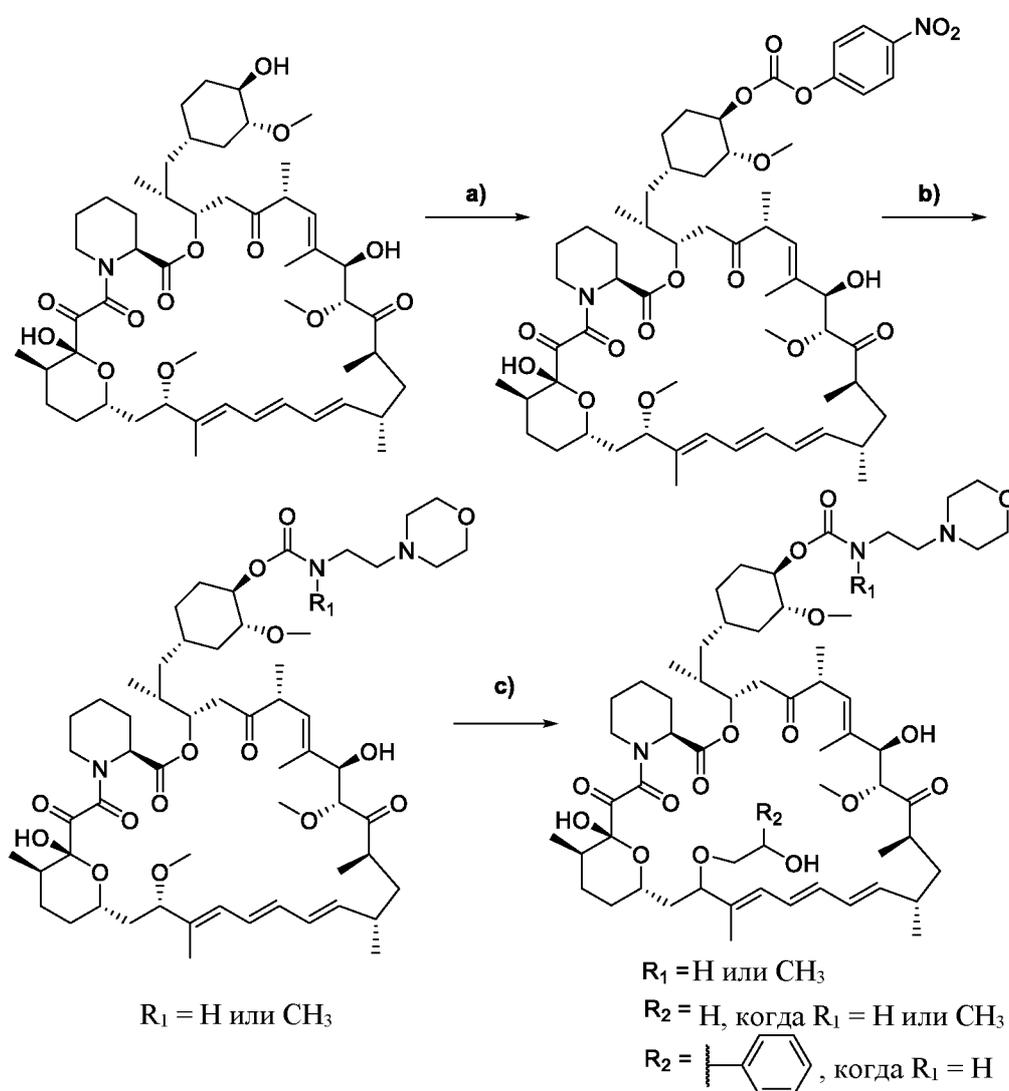
(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-морфолинопропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 55)

Морфолин (0,0070 мл, 0,0806 ммоль) добавляли в раствор N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,035 мл, 0,201 ммоль) и (1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-йодпропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (75 мг, 0,0672 ммоль) в сухом DCM (0,4 мл). После 7,5 часов перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона реакционную смесь разбавляли DCM и подкисляли 1 н. HCl до pH=5. Органическую фазу промывали H₂O, пропускали через разделитель фаз и наносили прямо на диоксид кремния. Растворитель удаляли с получением неочищенного остатка, который затем очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент А = этилацетат, элюент В = MeOH:Et₃N (50:50); градиент: А/В от 100/0 до 80:20) с получением целевого продукта, **Соединения 55**, в виде аморфного белого твердого вещества (18,6 мг). Выход 24%. 1H ЯМР (DMSO, 500 МГц): δ (м.д.) 6.44 (s, J=1,4 Гц, 1H), 6.40 (dd, J=14.5, 11,1 Гц, 1H), 6.24-6.07 (m, 3H), 5.46

(dd, $J=14.8, 9.6$ Гц, 1H), 5.26 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 5.09 (d, $J=10.1$ Гц, 1H), 4.98 (dt, $J=7.8, 3.8$ Гц, 1H), 4.93 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 4.50 (td, $J=5.4, 2.3$ Гц, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.93 (d, $J=4.6$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=13.5$ Гц, 1H), 3.45 (dt, $J=8.2, 5.9$ Гц, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.28-3.12 (m, 5H), 2.98 (m, $J=23.9, 8.9, 4.7$ Гц, 2H), 2.73 (d, $J=15.2$ Гц, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 7H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.91 (m, $J=30.1, 16.6, 9.9$ Гц, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.68-0.90 (m, 34H), 0.85 (dd, $J=21.1, 6.5$ Гц, 7H), 0.75 (dd, $J=21.1, 6.7$ Гц, 6H), 0.69-0.59 (m, 1H)

Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 7, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А, В, и/или С реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 7.

Схема 8:



Пример 8:

Стадия А: По методике, описанной в Примере 1

Стадия В: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбонат (500,0 мг, 0,46 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде (10 мл) и триэтилаmine (129 мкл, 0,93 ммоль). N-Метил-2-(морфолин-4-ил)этанамин (134 мг, 0,926 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 1 часа перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта (460 мг) в виде белого порошка. Выход 91%.

Альтернативная Стадия В: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-морфолиноэтил)карбамата

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0⁴,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбонат (600,0 мг, 0,56 ммоль) растворяли в безводном диметилформамиде (12,3 мл) и триэтилаmine (0,15 мл, 1,11 ммоль). 2-Морфолиноэтанамин (144,753 мг, 1,11 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 2 часов перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением

целевого продукта (510 мг) в виде белого порошка. Выход 86%.

Стадия С: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамата (Соединение 41)

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-метил-N-(2-морфолиноэтил)карбамат (230 мг, 0,212 ммоль) растворяли в безводном DCM (1,5 мл) и добавляли этиленгликоль (4,6 мл, 77,6 ммоль). Затем добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (183 мг, 1,06 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в течение 1 ч 25 мин. Неочищенную смесь с DCM и и гасили насыщенным водн. NaHCO₃. Затем смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта, **Соединения 41**, в виде белого аморфного твердого вещества (29,8 мг). Выход 12,4%.

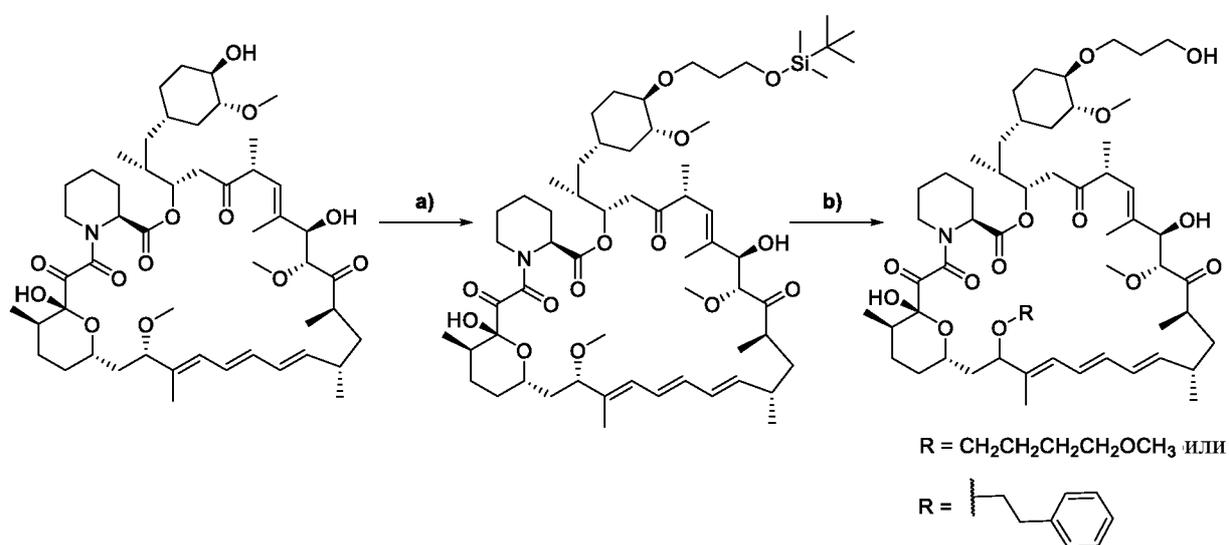
Альтернативная Стадия С: Получение [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-30-[(2S)-2-гидрокси-2-фенил-этокси]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-морфолиноэтил)карбамата

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-морфолиноэтил)карбамат (350 мг, 0,327 ммоль) растворяли в безводном DCM (13 мл) при -20°C в атмосфере аргона и добавляли (1S)-1-фенилэтан-1,2-диол (1,79 г, 12,9 ммоль). Затем добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту

(276 мг, 1,60 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в течение 3 ч 30 мин. Неочищенную смесь с DCM и и гасили насыщенным водн. NaHCO_3 . Затем смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества (57,8 мг). Выход 13,1%.

Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 8, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А, В и/или С реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 8.

Схема 9:



Пример 9:

Стадия А: Получение

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[*tert*-бутил(диметил)силил]оксипропокс]-3-метоксициклогексил]-1-метил-этил]-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]-гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

3-[*tert*-Бутил(диметил)силил]оксипропил-трифторметансульфонат (1799 мг, 5,58 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (1,7 г, 1,86 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,8 мл, 10,2 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (6,9 мл), в атмосфере аргона. После 3 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:0 до 70:30) с получением целевого продукта в виде

аморфного белого твердого вещества (799 мг). Выход 39%.

Стадия В: Получение

(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 94)

Смесь (1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипропокси]-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (250 мг, 0,230 ммоль), 2-фенилэтанола (1,1 мл, 9,11 ммоль) в DCM (9,2 мл) охлаждали до -20°C. Добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (198 мг, 1,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч 45 мин при температуре от -20°C до 10°C. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем гасили насыщенным водн. NaHCO₃. 2 фазы разделяли, и органическую фазу промывали H₂O, пропускали через разделитель фаз и объединяли. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества (76,5 мг). Выход 31%. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300K) δ м.д. 7.08-7.34 (m, 5 H), 6.40 (d, J=1,3 Гц, 1 H), 6.37 (br dd, J=14.6, 11,1 Гц, 1 H), 6.19 (br dd, J=14.6, 10,6 Гц, 1 H), 6.06-6.14 (m, 2 H), 5.45 (br dd, J=14.9, 9,6 Гц, 1 H), 5.24 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 5.08 (br d, J=10,0 Гц, 1 H), 4.94-4.98 (m, 1 H), 4.93 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 4.28-4.31 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 3.93 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3.73 (br dd, J=11.7, 2,1 Гц, 1 H), 3.51-3.60 (m, 2 H), 3.40-3.51 (m, 5 H), 3.32 (s, 3 H), 3.22-3.27 (m, 1 H), 3.07-3.22 (m, 4 H), 2.86-3.06 (m, 2 H), 2.71-2.85 (m, 3 H), 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.17-2.25 (m, 1 H), 1.75-2.12 (m, 5 H), 1.73 (s, 3 H), 1.48-1.70 (m, 13 H), 1.35-1.48 (m, 3 H), 1.20-1.34 (m, 3 H), 0.88-1.19 (m, 7 H), 0.59-0.87 (m, 14 H)

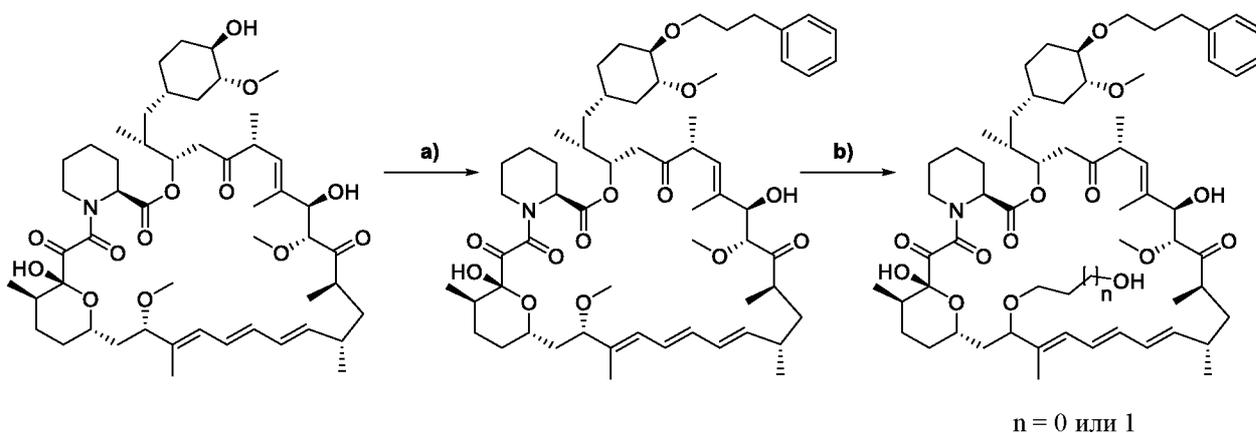
Альтернативная Стадия В: Получение

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(3-гидроксипропокси)-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-30-(4-метоксибутокси)-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-

пентона (Соединение 70)

Смесь 1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-[3-[*трет*-бутил(диметил)силлил]оксипропокс]-3-метоксициклогексил]-1-метил-этил]-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (250 мг, 0,230 ммоль) в DCM (7 мл) и 4-метоксибутан-1-оле (0,97 г, 9,11 ммоль) охлаждали до -10°C. Добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (198 мг, 1,15 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре от -20°C до 0°C. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем гасили насыщенным водн. NaHCO₃. 2 фазы разделяли, и органическую фазу промывали H₂O, пропускали через разделитель фаз и объединяли. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта, **Соединение 70**, в виде белого аморфного твердого вещества (60,2 мг). Выход 23,8%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ (м.д.) 6.44 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.17-6.24 (m, 1H), 6.08-6.16 (m, 1H), 5.45 (br dd, J = 14.8, 9,5 Гц, 1H), 4.88-5.32 (m, 4H), 4.25-4.33 (m, 1H), 3.68-4.06 (m, 4H), 3.41-3.60 (m, 6H), 3.28-3.31 (m, 5H), 3.04-3.25 (m, 9H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.91-2.25 (m, 5H), 0.62-1.81 (m, 49H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 9, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А и В реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 9.

Схема 10:**Пример 10:****Стадия А: Получение**

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-

19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-фенилпропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

3-Фенилпропил-трифторметансульфонат (391 мг, 1,31 ммоль) добавляли в смесь сиролимуса (400,0 мг, 0,44 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амина (0,42 мл, 2,41 ммоль), предварительно растворенного в сухом толуоле (1,6 мл), в атмосфере аргона. После 1,5 часов перемешивания при 60°C неочищенную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (циклогексан/этилацетат от 100:0 до 70:30) с получением целевого продукта в виде аморфного белого твердого вещества (283 мг). Выход 62,7%.

Стадия В: Получение

(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-30-(3-гидроксипропокси)-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-фенилпропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 67)

Смесь (1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-фенилпропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (174,0 мг, 0,17 ммоль), пропан-1,3-диола (4,5 мл, 61,7 ммоль) в DCM (1,7 мл) охлаждали до -20°C. Добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (145 мг, 0,843 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч 20 мин при к.т. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем гасили насыщенным водн. NaHCO₃. 2 фазы разделяли. Затем смесь экстрагировали DCM (x3). Органическую фазу промывали H₂O, пропускали через разделитель фаз и объединяли. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта, **Соединение 67**, в виде белого аморфного твердого вещества (43,2 мг). Выход 23,8%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.31-7.23 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 14.7, 11,2 Гц, 1H), 6.24-6.04 (m, 3H), 5.45 (dd, J = 14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.25 (dd, J = 10.5, 4,7 Гц, 1H), 5.09 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4.34 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 4.05-3.97 (m,

2H), 3.94 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 3.72 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3.56-3.33 (m, 8H), 3.29-3.08 (m, 7H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.73 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.14-1.34 (m, 24H), 1.34-0.90 (m, 12H), 0.86 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 0.83 (d, J = 6,5 Гц, 4H), 0.78 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0.76-0.71 (m, 3H), 0.71-0.60 (m, 1H).

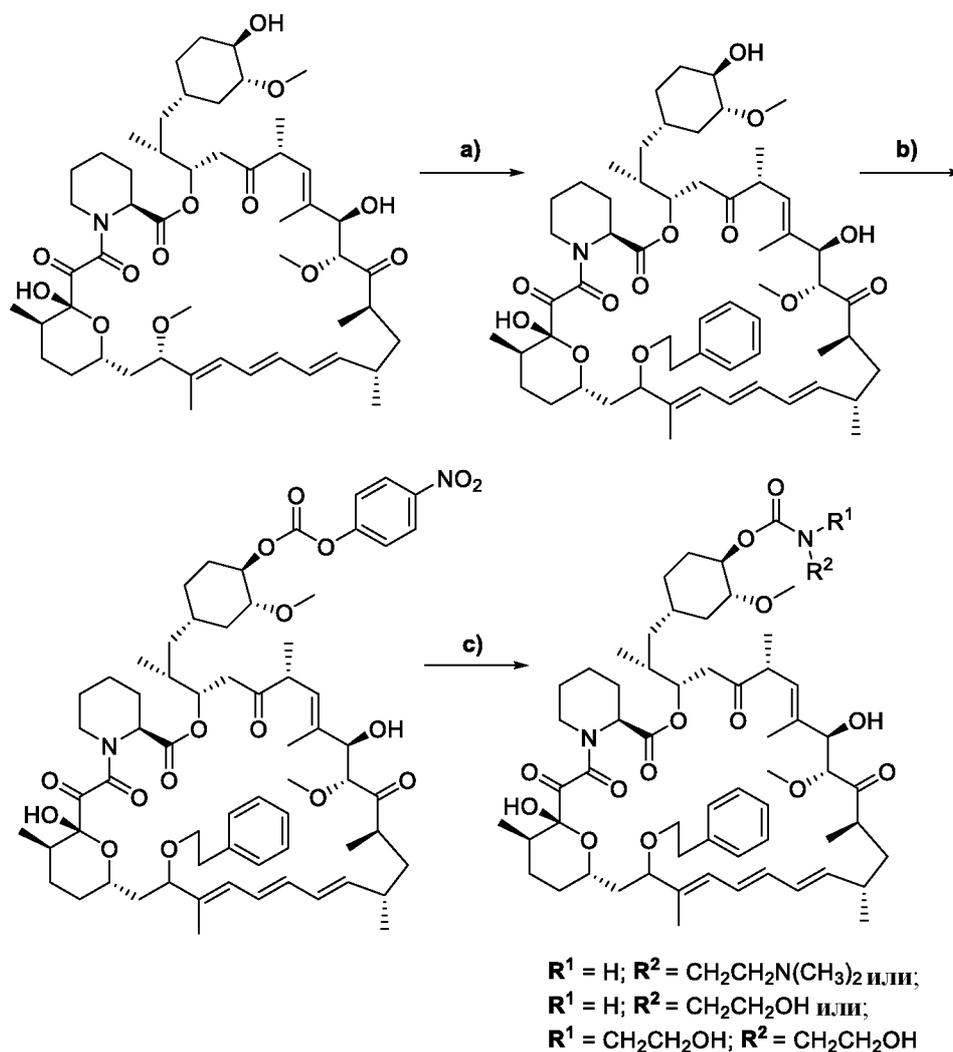
Альтернативная Стадия В: Получение

1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-19-метокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-фенилпропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (Соединение 38)

Смесь (1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-3-метокси-4-(3-фенилпропокси)циклогексил]-1-метил-этил]-15,17,21,23,29,35-гексаметил-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона (174,0 мг, 0,17 ммоль) и этиленгликоля (3,4 мл, 61,7 ммоль) в DCM (1,7 мл) при к.т. Добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (145 мг, 0,843 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч 20 мин при к.т. Реакционную смесь разбавляли DCM, затем гасили насыщенным водн. NaHCO₃. 2 фазы разделяли. Затем смесь экстрагировали DCM (X3). Органическую фазу промывали H₂O, пропускали через разделитель фаз и объединяли. Органический слой сушили в фазе разделителя, объединяли, затем концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта, **Соединение 38**, в виде белого аморфного твердого вещества (31,8 мг). Выход 17,8%. ¹H ЯМР (DMSO, 600 МГц): δ (м.д.) 7.27 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.40 (dd, J=14.6, 11,2 Гц, 1H), 6.28-6.04 (m, 3H), 5.46 (dd, J=14.9, 9,6 Гц, 1H), 5.25 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5.10 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4.98 (dt, J=8.0, 4,1 Гц, 1H), 4.93 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4.49 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3.76 (dd, J=17.2, 10,2 Гц, 1H), 3.56-3.32 (m, 8H), 3.28-3.07 (m, 7H), 3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.22 (d, J=7,1 Гц, 1H), 2.12-1.36 (m, 22H), 1.33-0.92 (m, 13H), 0.88-0.81 (m, 6H), 0.78 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0.73 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0.71-0.60 (m, 1H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 10, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А и В реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 10.

Схема 11

**Пример 11:****Стадия А: Получение**

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентона

Сиролимус (2,0 г, 2,19 ммоль) растворяли в DCM (87 мл) с 2-фенилэтанолом (10,35 мл, 86,64 ммоль), и смесь охлаждали до -40°C . Добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (1,85 г, 10,72 ммоль) при -40°C при энергичном перемешивании, и реакционную смесь перемешивали до -10°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и гасили насыщенным водн. NaHCO_3 (10 мл). Смесь разбавляли DCM, и органическую фазу промывали насыщенным раствором

NaHCO₃, рассолом и пропускали через разделитель фаз для удаления воды. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества (1,22 г). Выход 39%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, 300К) δ м.д. 7.14-7.33 (m, 5 H), 6.94 (br d, J=4,5 Гц, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.37 (dd, J=14.6, 11,1 Гц, 1 H), 6.16-6.22 (m, 1 H), 6.06-6.15 (m, 2 H), 5.45 (dd, J=14.8, 9,7 Гц, 1 H), 5.24 (br d, J=4,5 Гц, 1 H), 5.09 (br d, J=10,1 Гц, 1 H), 4.97 (dt, J=8.0, 3,8 Гц, 1 H), 4.91-4.94 (m, 1 H), 4.30-4.40 (m, 1 H), 3.91-4.04 (m, 3 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 3.44 (br d, J=2,9 Гц, 3 H), 3.22-3.27 (m, 4 H), 2.95-3.16 (m, 7 H), 2.70-2.83 (m, 3 H), 2.30-2.44 (m, 4 H), 2.06-2.29 (m, 8 H), 1.92-2.05 (m, 2 H), 1.79-1.90 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 0.88-1.70 (m, 24 H), 0.65-0.88 (m, 14 H)

Стадия В: Получение

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S*,32S,35R)-1,18-дигидрокси-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-гидрокси-3-метокси-циклогексил]-1-метил-этил]-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-2,3,10,14,20-пентон (400 мг, 0,398 ммоль) и безводный пиридин (0,32 мл, 3,98 ммоль) растворяли в безводном DCM (1,5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, и раствор (4-нитрофенил)карбонхлоридата (161 мг, 0,797 ммоль) в безводном DCM (0,4 мл) добавляли в смесь. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество (4-нитрофенил)карбонхлоридата (161 мг, 0,797 ммоль) в безводном DCM (0,1 мл) при -78°C, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до к.т. Затем реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. 2 фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM. Органические фазы собирали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (градиент циклогексан/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (105 мг). Выход 23%.

Стадия С: Получение

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-[2-(диметиламино)этил]карбамата (Соединение 104)

Раствор [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S*,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната (105,1 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (25 мкл, 0,18 ммоль) в безводном диметилформаиде (1,94 мл) охлаждали до -20°C. N',N'-диметилэтан-1,2-диамин (20 мкл, 0,18 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 45 минут перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта, **Соединение 104**, (80,7 мг) в виде белого порошка. Выход 63,8%.

Альтернативная Стадия С: Получение

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N,N-бис(2-гидроксиэтил)карбамата (Соединение 112)

Раствор [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S*,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната (110,0 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (26 мкл, 0,19 ммоль) в безводном диметилформаиде (2,03 мл) охлаждали до -20°C. 2,2'-Иминодиэтанол (18 мкл, 0,19 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество 2,2'-иминодиэтанола (18 мкл, 0,19 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли этилацетат, органические фазы отделяли

и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта, **Соединения 112**, (46,9 мг) в виде белого порошка. Выход 37,9%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ (м.д.) 7.12-7.30 (m, 5H), 6.41 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6.37 (dd, J = 14.5, 11,2 Гц, 1H), 6.16-6.23 (m, 1H), 6.06-6.15 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 14.8, 9,7 Гц, 1H), 5.25 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 5.09 (br d, J = 10,1 Гц, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.94 (br d, J = 5,3 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 4.36 (ddd, J = 11.0, 9.4, 4,8 Гц, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.94 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 3.74 (dd, J = 11.4, 1,9 Гц, 1H), 3.39-3.57 (m, 6H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 8H), 3.12-3.20 (m, 4H), 2.69-2.83 (m, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.10 (br d, J = 12,9 Гц, 1H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.50-1.57 (m, 3H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 1H), 1.18-1.36 (m, 5H), 1.00-1.17 (m, 3H), 0.97 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0.82 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0.77 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0.73 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0.65-0.70 (m, 1H)

Альтернативная Стадия С: Получение

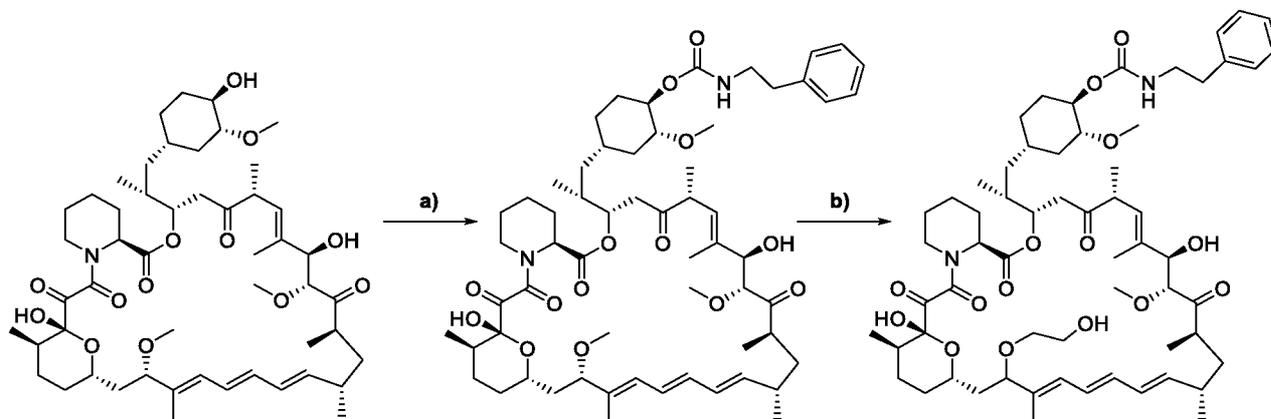
[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]-гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-гидроксиэтил)карбамата (Соединение 111)

Раствор [(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S*,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-30-(2-фенилэтокси)-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]-гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-(4-нитрофенил)карбоната (50 мг, 0,0428 ммоль) и триметиламина (12 мкл, 0,0855 ммоль) в безводном диметилформамиде (0,8 мл) охлаждали до -20°C. 2-аминоэтанол (5,2 мг, 0,0855 ммоль) в 0,123 мл безводного DMF (20 мкл, 0,18 ммоль) добавляли по каплям при -20°C в атмосфере азота. После 1,5 ч перемешивания при -20°C добавляли этилацетат, органические фазы отделяли и промывали водой дважды. Органические фазы объединяли и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (градиент 0-10% MeOH в DCM) с получением целевого продукта, **Соединение 111**, (41,8 мг) в виде белого порошка. Выход 86%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.35-7.08 (m, 5H), 6.95 (t, J = 5,7

Гц, 1H), 6.44-6.33 (m, 2H), 6.23-6.02 (m, 3H), 5.45 (dd, J = 14.8, 9.6 Гц, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 5.09 (d, J = 10.2 Гц, 1H), 4.96 (dd, J = 7.7, 4.2 Гц, 1H), 4.93 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.36 (td, J = 10.9, 5.0 Гц, 1H), 4.06-3.90 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.50-3.05 (m, 15H), 3.02 (q, J = 6.1 Гц, 2H), 2.85-2.67 (m, 3H), 2.43-2.29 (m, 2H), 2.19 (d, J = 21.4 Гц, 1H), 2.16-0.57 (m, 45H).

Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 11, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А, В, и/или С реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 11.

Схема 12:



Пример 12

Стадия А: Получение

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-

[(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-фенилэтил)карбамата

Сиролимус (500,0 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 0,8 мл безводного THF. Добавляли дибутил[бис(додеканоилокси)]станнан (34 мкл, 0,05 ммоль), затем раствор (2-изоцианатоэтил)бензола (100 мкл, 0,66 ммоль) в 0,2 мл безводного THF при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали рассолом. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали на силикагеле колоночной флэш-хроматографией (DCM/MeOH от 0% до 50% за 30 колоночных объемов) с получением целевого продукта в виде белого аморфного твердого вещества (259 мг). Выход 47,4%.

Стадия В: Получение

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-

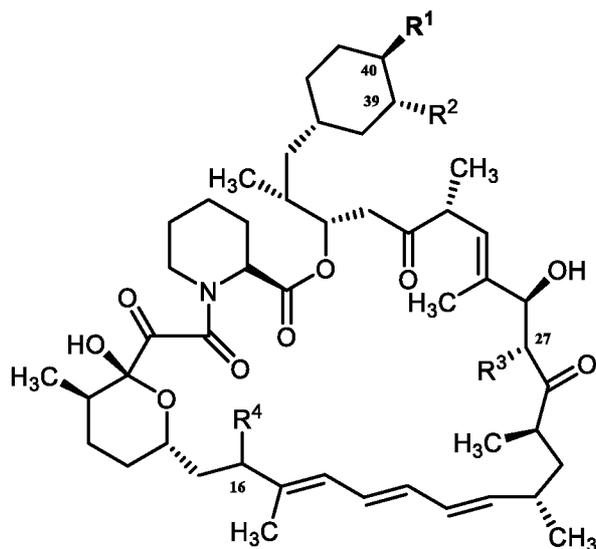
[(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-30-(2-гидроксиэтокси)-19-метокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-фенилэтил)карбамата (Соединение 1)

[(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12SR,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32SR,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метокси-циклогексил]-N-(2-фенилэтил)карбамат (259 мг, 0,24 ммоль) растворяли в этиленгликоле (5,0 мл, 89,42 ммоль) при к.т. в атмосфере N₂. Смесь была гетерогенной. Добавляли безводный DCM (3 мл), чтобы способствовать растворению и гомогенизировать каждый компонент. 4-Метилбензолсульфоновую кислоту (210,352 мг, 1,22 ммоль) добавляли при к.т., и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Неочищенную смесь гасили насыщенным водн. NaHCO₃. Затем смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили в фазе разделителя, затем концентрировали досуха. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой C18 препаративной ЖХВД с получением целевого продукта, **Соединения 1**, в виде белого аморфного твердого вещества (55 мг). Выход 20,6%. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7.33-7.15 (m, 5H), 7.12 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6.49-6.34 (m, 2H), 6.27-6.05 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.8, 9,8 Гц, 1H), 5.24 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 5.10 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.95 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3.78 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3.45 (ddd, J = 13.5, 8.7, 5,4 Гц, 3H), 3.28-3.06 (m, 13H), 2.84-2.63 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.16-1.11 (m, 25H), 1.11-0.64 (m, 20H).

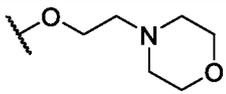
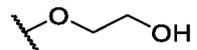
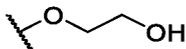
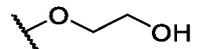
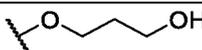
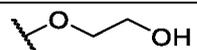
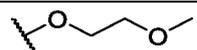
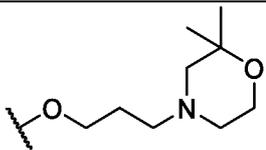
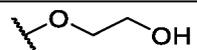
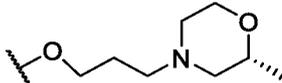
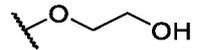
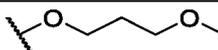
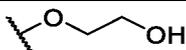
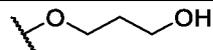
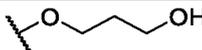
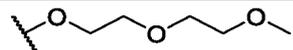
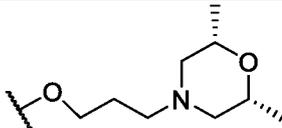
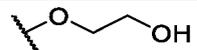
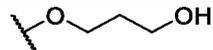
Некоторые соединения из Таблицы 2 могут быть получены согласно Схеме 12, начиная с сиролимуса и используя на Стадиях А, В и/или С реагенты, альтернативные тем, которые описаны в Примере 12.

Иллюстративные соединения могут включать, но без ограничения, соединения или их соли, выбранные из **Таблицы 2-Таблицы 4**, которые могут быть получены по Схемам 1-12 и по методикам, описанным в данном документе.

Таблица 2: Аналоги рапамицина с замещением по C40 и C16



| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 1 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1113,3 |
| 2 | | | | | [M+H] ⁺ , 1086,0 |
| 3 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,7 |
| 4 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1026,6 |
| 5 | | | | | [M+H] ⁺ , 1086,0 |
| 6 | | | | | [M+H] ⁺ , 980,6 |
| 7 | | | | | [M+Na] ⁺ , |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|---|---|---|--|--|
| | | | | | 1039,8 |
| 8 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1058,1 |
| 9 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1010,5 |
| 10 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1024,6 |
| 11 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 994,6 |
| 12 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1099,8 |
| 13 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1085,7 |
| 14 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1052,7 |
| 15 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1024,8 |
| 16 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 980,6 |
| 17 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1082,7 |
| 18 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1100,0 |
| 19 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| | | | | | 994,8 |
| 20 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1068,7 |
| 21 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1066,7 |
| 22 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1080,7 |
| 23 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1096,7 |
| 24 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1008,9 |
| 25 | | | | | [M+H] ⁺ , 1128,7 |
| 26 | | | | | [M+H] ⁺ , 1098,1 |
| 27 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1099,8 |
| 28 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,8 |
| 29 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,7 |
| 30 | | | | | [M+H] ⁺ , 1114,7 |
| 31 | | | | | [M+Na] ⁺ , |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| | | | | | 1038,7 |
| 32 | | | | | [M+H] ⁺ , 1098,8 |
| 33 | | | | | [M+H] ⁺ , 1053,2 |
| 34 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,8 |
| 35 | | | | | [M+H] ⁺ , 1083,8 |
| 36 | | | | | [M+H] ⁺ , 1099,9 |
| 37 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1039,7 |
| 38 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1084,6 |
| 39 | | | | | [M+H] ⁺ , 1127,1 |
| 40 | | | | | [M+H] ⁺ , 1024,8 |
| 41 | | | | | [M+H] ⁺ , 1114,7 |
| 42 | | | | | [M+H] ⁺ , 1099,9 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 43 | | | | | [M+H] ⁺ , 1085,7 |
| 44 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,1 |
| 45 | | | | | [M+H] ⁺ , 1054,8 |
| 46 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,8 |
| 47 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,8 |
| 48 | | | | | [M+H] ⁺ , 1085,9 |
| 49 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1024,9 |
| 50 | | | | | [M+H] ⁺ , 1085,9 |
| 51 | | | | | [M+H] ⁺ , 1069,8 |
| 52 | | | | | [M+H] ⁺ , 1100,0 |
| 53 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1068,9 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 54 | | | | | [M+H] ⁺ , 1099,5 |
| 55 | | | | | [M+H] ⁺ , 1071,7 |
| 56 | | | | | [M+H] ⁺ , 1100,6 |
| 57 | | | | | [M+H] ⁺ , 1112,8 |
| 58 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1054,9 |
| 59 | | | | | [M+H] ⁺ , 1113,7 |
| 60 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1054,9 |
| 61 | | | | | [M+H] ⁺ , 1056,0 |
| 62 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,7 |
| 63 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,7 |
| 64 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1053,6 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 65 | | | | | [M+H] ⁺ , 1113,6 |
| 66 | | | | | [M+H] ⁺ , 1126,0 |
| 67 | | | | | [M+H] ⁺ , 1098,7 |
| 68 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1053,0 |
| 69 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1054,9 |
| 70 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1066,7 |
| 71 | | | | | [M+H] ⁺ , 1112,7 |
| 72 | | | | | [M+H] ⁺ , 1098,8 |
| 73 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1079,0 |
| 74 | | | | | [M+H] ⁺ , 1142,1 |
| 75 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1036,7 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 76 | | | | | [M+H] ⁺ , 1113,8 |
| 77 | | | | | [M+H] ⁺ , 1086,7 |
| 78 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,0 |
| 79 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1144,8 |
| 80 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1111,5 |
| 81 | | | | | [M+H] ⁺ , 1100,0 |
| 82 | | | | | [M+H] ⁺ , 1100,7 |
| 83 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1067,6 |
| 84 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1050,7 |
| 85 | | | | | [M+H] ⁺ , 1099,6 |
| 86 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1064,7 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 87 | | | | | [MН ⁺] ⁺ , 1069,7 |
| 88 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1086,6 |
| 89 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1105,6 |
| 90 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1100,7 |
| 91 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1038,7 |
| 92 | | | | | [M+H] ⁺ , 1147,8 |
| 93 | | | | | [M+H] ⁺ , 1161,7 |
| 94 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1084,7 |
| 95 | | | | | [M+H] ⁺ , 1146,8 |
| 96 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1082,4 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 97 | | | | | [M+H] ⁺ , 1144,8 |
| 98 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1052,9 |
| 99 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1070,6 |
| 100 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1289,8 |
| 101 | | | | | [M+H] ⁺ , 1129,8 |
| 102 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1052,6 |
| 103 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1086,5 |
| 104 | | | | | [M+H] ⁺ , 1118,8 |
| 105 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1127,6 |
| 106 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1092,9 |
| 107 | | | | | [M+H] ⁺ , 1073,8 |
| 108 | | | | | [M+H] ⁺ , 1131,8 |

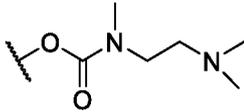
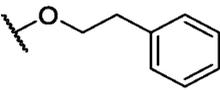
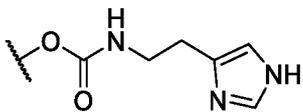
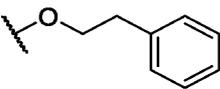
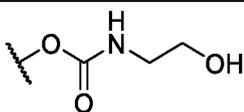
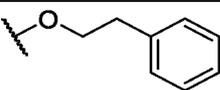
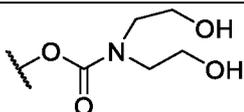
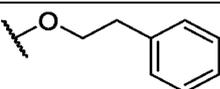
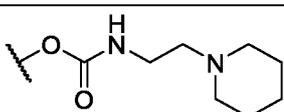
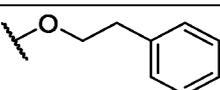
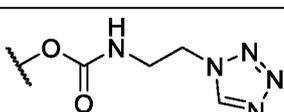
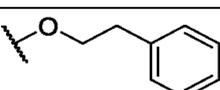
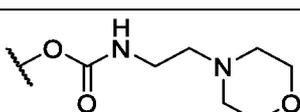
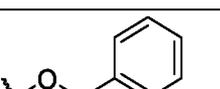
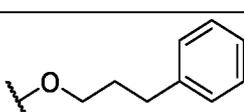
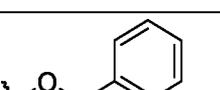
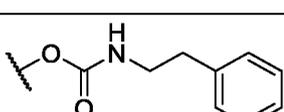
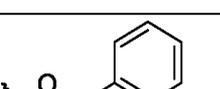
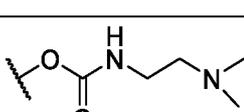
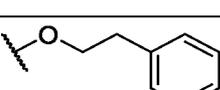
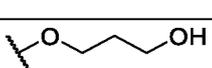
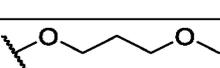
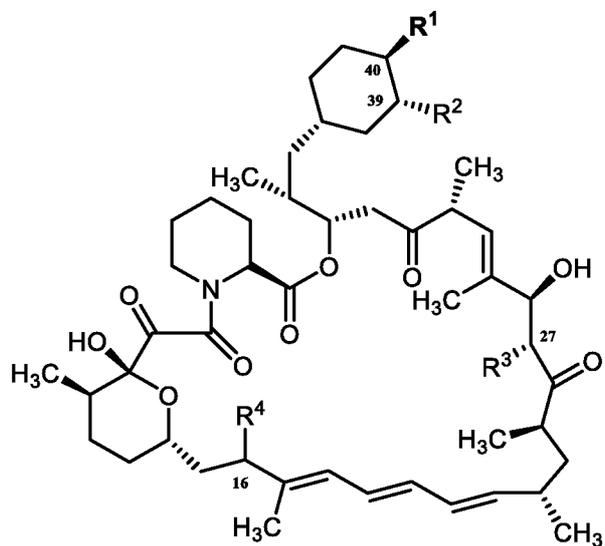
| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|---|---|---|--|--|
| 109 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1132,8 |
| 110 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1141,7 |
| 111 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1113,7 |
| 112 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1157,7 |
| 113 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1158,8 |
| 114 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1165,8 |
| 115 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1146,7 |
| 116 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1130,6 |
| 117 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1159,5 |
| 118 |  |  |  |  | |
| 119 |  |  |  |  | |

Таблица 3: Аналоги рапамидина с замещением по C16

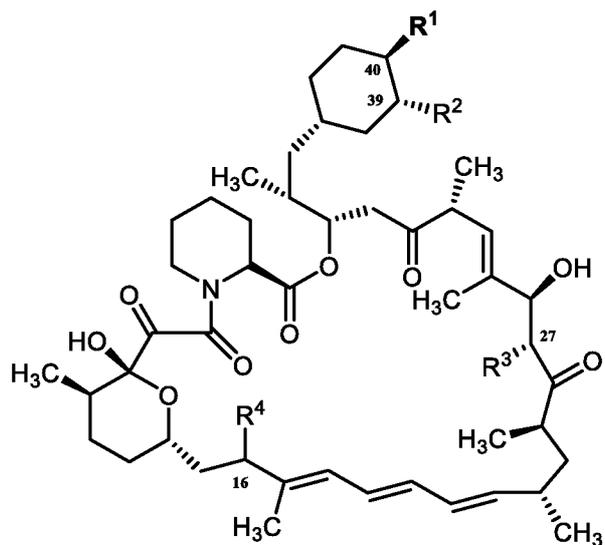


| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 200 | | | | | [M+H] ⁺ , 986,3 |
| 201 | | | | | [M+H] ⁺ , 958,3 |
| 202 | | | | | [M+H] ⁺ , 980,3 |
| 203 | | | | | [M+H] ⁺ , 980,3 |
| 204 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1042,8 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 205 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1012,4 |
| 206 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1056,6 |
| 207 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1040,4 |
| 208 | | | | | [M+Na] ⁺ , 964,4 |
| 209 | | | | | [M+Na] ⁺ , 962,4 |
| 210 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,4 |
| 211 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1026,6 |
| 212 | | | | | [M+H] ⁺ , 963,4 |
| 213 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1034,6 |
| 214 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1042,6 |
| 215 | | | | | [M+H] ⁺ , 992,5 |
| 216 | | | | | [M+Na] ⁺ , 994,6 |

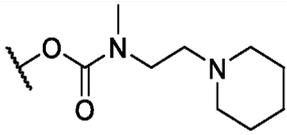
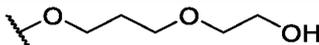
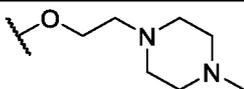
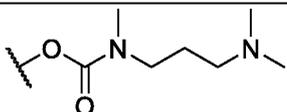
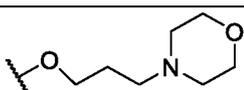
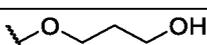
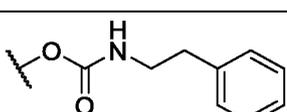
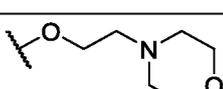
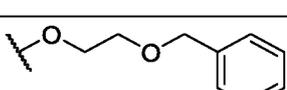
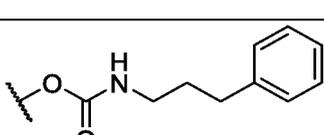
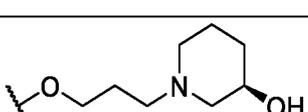
| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|--|
| 217 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1042,6 |
| 218 | | | | | [M+Na] ⁺ , 978,3 |
| 219 | | | | | [M+Na] ⁺ , 966,3 |
| 220 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,5 |
| 221 | | | | | [M+Na] ⁺ , 994,3 |
| 222 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1003,6 |
| 223 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,5 |
| 224 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1010,6 |
| 225 | | | | | [M+Na] ⁺ , 994,8 |
| 226 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1020,6 |
| 227 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1024,7 |

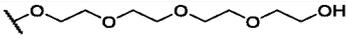
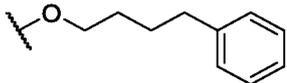
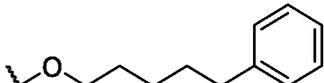
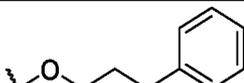
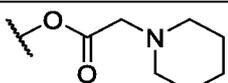
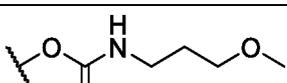
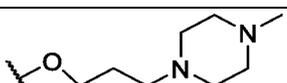
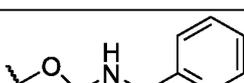
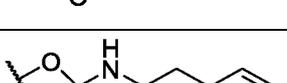
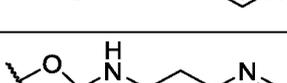
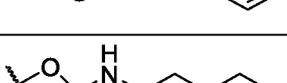
Таблица 4: Аналоги рапамицина с замещением по С40



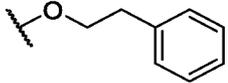
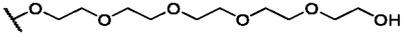
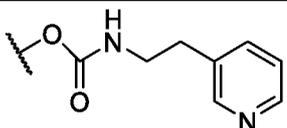
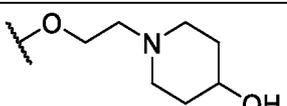
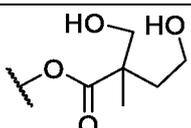
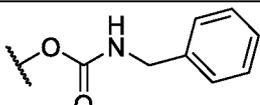
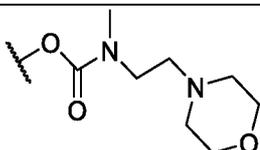
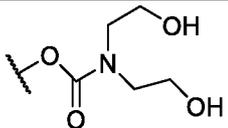
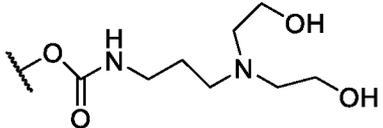
| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 300 | | | | | [M+H] ⁺ , 1055,9 |
| 301 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,5 |
| 302 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1051,0 |
| 303 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1051,0 |
| 304 | | | | | [M+H] ⁺ , 950,6 |
| 305 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1026,3 |
| 306 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,6 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 307 | | | | | [M+Na] ⁺ , 988,3 |
| 308 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1008,5 |
| 309 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1092,3 |
| 310 | | | | | [M+H] ⁺ , 1056,0 |
| 311 | | | | | [M+Na] ⁺ , 988,3 |
| 312 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1075,6 |
| 313 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1037,4 |
| 314 | | | | | [M+H] ⁺ , 950,6 |
| 315 | | | | | [M+Na] ⁺ , 994,6 |
| 316 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1068,0 |
| 317 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1068,6 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|---|---|---|--|---|
| 318 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1082,9 |
| 319 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1038,6 |
| 320 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1040,9 |
| 321 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1056,6 |
| 322 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1041,6 |
| 323 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 994,6 |
| 324 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1083,5 |
| 325 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1050,4 |
| 326 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1074,5 |
| 327 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1097,5 |
| 328 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1055,7 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|---|---|---|--|---|
| 329 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1112,6 |
| 327 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1068,6 |
| 328 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1082,5 |
| 329 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1054,4 |
| 330 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1025,5 |
| 331 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1028,4 |
| 332 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1054,7 |
| 333 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1048,6 |
| 334 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1062,5 |
| 335 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1061,5 |
| 336 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1070,5 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 337 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1047,4 |
| 338 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1051,4 |
| 339 | | | | | [M+Na] ⁺ , 980,5 |
| 340 | | | | | [M+H] ⁺ , 1056,0 |
| 341 | | | | | [M+H] ⁺ , 1039,6 |
| 342 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1012,4 |
| 343 | | | | | [M+H] ⁺ , 999,5 |
| 344 | | | | | [M+H] ⁺ , 1084,8 |
| 345 | | | | | [M+H] ⁺ , 1025,8 |
| 346 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1081,6 |
| 347 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1199,6 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|---|---|---|--|---|
| 348 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1040,3 |
| 349 |  |  |  |  | |
| 350 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1156,7 |
| 351 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1061,6 |
| 352 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1038,6 |
| 353 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1041,9 |
| 354 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1052,4 |
| 355 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1069,4 |
| 356 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1084,7 |
| 357 |  |  |  |  | [M+Na] ⁺ , 1067,6 |
| 358 |  |  |  |  | [M+H] ⁺ , 1102,6 |

| № | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Характеристика ЖХ-МС Ион, полученная масса |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 359 | | | | | [M+H] ⁺ , 1042,7 |
| 360 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1028,7 |
| 361 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1141,4 |
| 362 | | | | | [M+Na] ⁺ , 1023,6 |
| 363 | | | | | [M+H] ⁺ , 999,7 |
| 364 | | | | | [M+H] ⁺ , 1051,4 |
| 365 | | | | | [M+H] ⁺ , 1068,7 |
| 366 | | | | | [M+H] ⁺ , 1082,7 |
| 367 | | | | | [M+H] ⁺ , 1083,7 |
| 368 | | | | | [M+H] ⁺ , 1055,7 |

Пример 12: Анализ ингибирования mTORC1 и mTORC2

Значения IC₅₀ ингибирования mTORC1 и mTORC2 определяли *in vitro* путем

определения фосфорилирования pS6K в положении Thr389 (ингибирование mTORC1) и pAkt в положении Ser473 (ингибирование mTORC2). Исследования *in vitro* проводили с использованием технологии AlphaLISA®, используя клетки PC3 (аденокарцинома предстательной железы человека (*Homo sapiens*)). Клетки высевали в 96-луночные планшеты и обрабатывали в течение 24 часов разными соединениями. Ингибирование фосфорилирования S6K и Akt определяли напрямую с использованием AlphaLISA® SurFire® анализов согласно инструкциям производителя (Alpha.Sure Fire ULTRA AKT 1/2/3 pS473; Perkin Elmer ALSU-ПАКТ-B10K; Alpha.SF ULTRA p70 S6K pT389; Perkin Elmer ALSU-PP70-A10K; Alpha.SF ULTRA Total AKT1; Perkin Elmer ALSU-TAK1-A10K). Все анализы выполняли с использованием GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, San Diego, USA).

Таблицы 5-7 содержат значения pIC_{50} в отношении mTORC1 для выбранных соединений, причем для соединений, имеющих pIC_{50} в отношении mTORC1 $>9,5$ как А, $8,5-9,5$ как В и менее $8,5$ как С. Таблицы 5-7 содержат значения pIC_{50} в отношении mTORC2 для выбранных соединений, причем для соединений, имеющих pIC_{50} в отношении mTORC2 <5 как А, $5-6$ как В и более 6 как С.

Таблица 5: pIC_{50} в отношении mTORC1 и mTORC2 для аналогов рапамицина, замещенных по C40 и C16

| Соединение № | pIC_{50} mTORC1 | pIC_{50} mTORC2 |
|--------------|----------------------|----------------------|
| 1 | А | А |
| 2 | А | А |
| 3 | А | А |
| 4 | А | А |
| 5 | А | А |
| 6 | А | А |
| 7 | А | А |
| 8 | А | А |
| 9 | А | А |
| 10 | А | А |
| 11 | А | А |
| 12 | А | А |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 13 | A | A |
| 14 | A | A |
| 15 | A | A |
| 16 | A | A |
| 17 | A | A |
| 18 | A | A |
| 19 | A | A |
| 20 | A | A |
| 21 | A | A |
| 22 | A | A |
| 23 | A | A |
| 24 | A | A |
| 25 | A | B |
| 26 | A | A |
| 27 | A | B |
| 28 | A | B |
| 29 | A | A |
| 30 | A | B |
| 31 | A | B |
| 32 | A | B |
| 33 | A | B |
| 34 | B | A |
| 35 | A | B |
| 36 | A | B |
| 37 | B | A |
| 38 | B | A |
| 39 | A | B |
| 40 | A | B |
| 41 | A | B |
| 42 | A | B |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 43 | A | B |
| 44 | A | B |
| 45 | A | B |
| 46 | B | A |
| 47 | A | B |
| 48 | A | B |
| 49 | B | A |
| 50 | A | B |
| 51 | A | B |
| 52 | A | B |
| 53 | B | A |
| 54 | A | B |
| 55 | A | B |
| 56 | A | B |
| 57 | A | B |
| 58 | A | B |
| 59 | A | B |
| 60 | A | B |
| 61 | B | A |
| 62 | A | B |
| 63 | A | B |
| 64 | B | A |
| 65 | A | B |
| 66 | A | B |
| 67 | B | A |
| 68 | A | B |
| 69 | B | A |
| 70 | A | B |
| 71 | B | A |
| 72 | B | A |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 73 | A | B |
| 74 | A | B |
| 75 | B | B |
| 76 | B | A |
| 77 | B | A |
| 78 | B | A |
| 79 | A | B |
| 80 | B | A |
| 81 | B | B |
| 82 | B | B |
| 83 | B | B |
| 84 | B | B |
| 85 | B | B |
| 86 | B | B |
| 87 | B | B |
| 88 | A | B |
| 89 | B | B |
| 90 | A | B |
| 91 | B | B |
| 92 | A | B |
| 93 | A | C |
| 94 | A | B |
| 95 | A | C |
| 96 | C | A |
| 97 | A | C |
| 98 | B | B |
| 99 | A | B |
| 100 | A | C |
| 101 | A | C |
| 102 | A | B |

| Соединение № | pIC ₅₀ mTORC1 | pIC ₅₀ mTORC2 |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 103 | B | B |
| 104 | A | C |
| 105 | A | C |
| 106 | B | B |
| 107 | A | C |
| 108 | A | C |
| 109 | A | C |
| 110 | A | C |
| 111 | A | C |
| 112 | A | C |
| 113 | A | C |
| 114 | A | C |
| 115 | A | C |
| 116 | B | C |
| 117 | A | C |

Таблица 6: pIC₅₀ в отношении mTORC1 и mTORC2 для аналогов рапамицина, замещенных по C16

| Соединение № | pIC ₅₀ mTORC1 | pIC ₅₀ mTORC2 |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 200 | C | B |
| 201 | C | B |
| 202 | C | B |
| 203 | C | B |
| 204 | A | C |
| 205 | A | C |
| 206 | B | B |
| 207 | B | B |
| 208 | B | B |
| 209 | A | C |

| Соединение № | pIC ₅₀ mTORC1 | pIC ₅₀ mTORC2 |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 210 | B | C |
| 211 | A | C |
| 212 | B | B |
| 213 | B | B |
| 214 | A | B |
| 215 | B | B |
| 216 | B | B |
| 217 | A | B |
| 218 | B | A |
| 219 | B | A |
| 220 | A | B |
| 221 | A | B |
| 222 | A | B |
| 223 | B | A |
| 224 | B | A |
| 225 | A | B |
| 226 | B | A |
| 227 | A | A |

Таблица 7: pIC₅₀ в отношении mTORC1 и mTORC2 для аналогов рапамицина, замещенных по C40

| Соединение № | pIC ₅₀ mTORC1 | pIC ₅₀ mTORC2 |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 300 | A | C |
| 301 | A | C |
| 302 | C | B |
| 303 | A | C |
| 304 | A | C |
| 305 | A | C |
| 306 | A | C |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 307 | A | C |
| 308 | A | C |
| 309 | A | C |
| 310 | A | C |
| 311 | A | C |
| 312 | A | C |
| 313 | A | C |
| 314 | A | C |
| 315 | A | C |
| 316 | A | C |
| 317 | A | C |
| 318 | A | C |
| 319 | A | C |
| 320 | A | C |
| 321 | A | C |
| 322 | A | C |
| 323 | A | C |
| 324 | A | C |
| 325 | A | C |
| 326 | A | C |
| 327 | A | C |
| 328 | A | C |
| 329 | A | C |
| 330 | A | C |
| 331 | A | C |
| 332 | A | C |
| 333 | A | C |
| 334 | A | C |
| 335 | A | C |
| 336 | A | C |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 337 | A | C |
| 338 | A | C |
| 339 | A | C |
| 340 | A | C |
| 341 | A | C |
| 342 | A | C |
| 343 | A | C |
| 344 | A | C |
| 345 | A | C |
| 346 | A | C |
| 347 | A | C |
| 348 | A | C |
| 349 | A | C |
| 350 | A | C |
| 351 | A | C |
| 352 | A | C |
| 353 | A | C |
| 354 | A | C |
| 355 | A | C |
| 356 | A | C |
| 357 | A | C |
| 358 | A | C |
| 359 | A | C |
| 360 | A | C |
| 361 | C | C |
| 362 | A | C |
| 363 | A | C |
| 364 | A | C |
| 365 | A | C |
| 366 | C | B |

| Соединение № | pIC50 mTORC1 | pIC50 mTORC2 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| 367 | A | C |
| 368 | A | C |

T представляет собой возможно замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, где заместители независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

Q¹ и Q³ независимо выбраны из -O-, -OC(=O)NR⁴¹-, -S- и -NR⁴⁰-;

Q² выбран из возможно замещенного C₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла, -OR³⁴, -(O-CH₂-(CH₂)_p)-W и -N(R³⁹)₂, где заместители на C₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

Q⁴ выбран из возможно замещенного C₃₋₆карбоцикла, возможно замещенного 3-8-членного гетероцикла и -OR⁴², где заместители на C₃₋₆карбоцикле и 3-8-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

R³⁰, R³¹, R³⁵ и R³⁶ независимо выбраны из водорода, гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

каждый из R³², R³³, R³⁷ и R³⁸ независимо выбран из водорода, гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

каждый R³⁴ выбран из водорода, возможно замещенного C₁-C₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на C₁-C₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый R³⁹ выбран из водорода, C₁-C₆алкила, галогеналкила и алкокси-C₁-C₆алкила;

каждый R⁴⁰ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-C₆алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксиды, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла; и

каждый R⁴¹ выбран из водорода и возможно замещенной C₁-C₆алкильной группы, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксиды, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

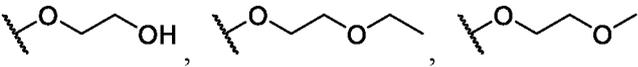
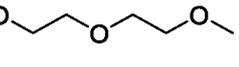
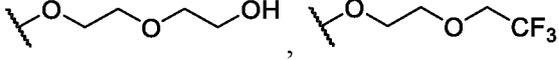
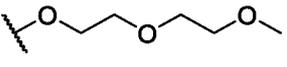
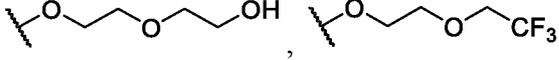
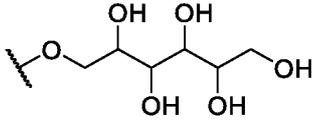
каждый R⁴² выбран из водорода, возможно замещенного C₁-C₆алкила, возможно замещенного карбоцикла и возможно замещенного гетероцикла, где заместители на

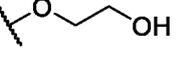
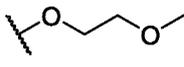
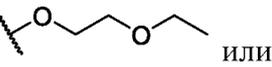
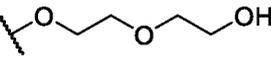
C₁-C₆алкиле, карбоцикле и гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкокси, карбоцикла и гетероцикла;

каждый p выбран из 1 или 2;

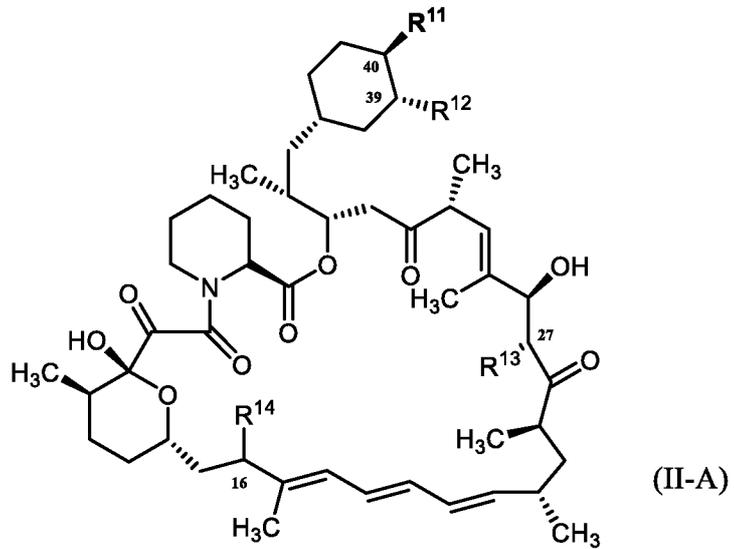
n выбран из 2-4;

W выбран из -ОН и -ОСН₃;

где, когда R¹¹ представляет собой , , или , тогда R¹⁴ не представляет собой , , или .

2. Соединение или соль по п. 1, где R¹¹ не представляет собой , ,  или .

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, где соединение формулы (II-A)



представлено формулой (II-A):

4. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где R¹² выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси.

5. Соединение или соль по п. 4, где R¹² представляет собой группу C₁-C₆алкокси.

6. Соединение или соль по п. 5, где R¹² представляет собой -ОСН₃.

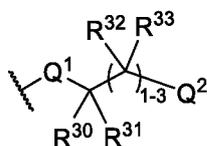
7. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, где R¹³ выбран из возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси.

8. Соединение или соль по п. 7, где R¹³ представляет собой группу

C₁-C₆алкокси.

9. Соединение или соль по п. 8, где R¹³ представляет собой -OCH₃.

10. Соединение или соль по любому из пп. 1-9, где R¹¹ выбран из:



11. Соединение или соль по п. 10, где Q¹ в R¹¹ выбран из -O- и -OC(=O)NR⁴¹-, и R⁴¹ выбран из водорода и C₁-C₃алкильной группы, возможно замещенной галогеном или гидроксигруппой.

12. Соединение или соль по п. 11, где Q¹ выбран из -O-, -OC(=O)NH- и -OC(=O)N(CH₃)-.

13. Соединение или соль по п. 12, где Q¹ выбран из -OC(=O)NH- и -OC(=O)N(CH₃)-.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, где каждый из R³⁰, R³¹, R³² и R³³ независимо выбран из водорода, гидроксигруппы, галогена, циано, нитро и C₁-C₃алкила.

15. Соединение или соль по п. 14, где каждый из R³⁰, R³¹, R³² и R³³ независимо выбран из водорода, гидроксигруппы и метила.

16. Соединение или соль по п. 15, где один из R³⁰, R³¹, R³² и R³³ представляет собой гидроксигруппу, и остальные из R³⁰, R³¹, R³² и R³³, каждый, представляют собой водород.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-16, где Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла, -OR³⁴, -(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W и -N(R³⁹)₂, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксигруппы-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила.

18. Соединение или соль по п. 17, где Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и -N(R³⁹)₂, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксигруппы, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксигруппы-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила.

19. Соединение или соль по п. 17, где, когда Q¹ представляет собой -O-, тогда Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и -N(R³⁹)₂, где заместители на фениле и 5-7-членном гетероцикле

независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкоксиды и алкоксиды-C₁-C₆алкила.

20. Соединение или соль по п. 18, где Q² выбран из возможно замещенного фенила и возможно замещенного 5- или 6-членный гетероцикла, где заместители на фениле и 5- или 6-членном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкоксиды и алкоксиды-C₁-C₆алкила.

21. Соединение или соль по п. 20, где Q² выбран из возможно замещенного фенила и возможно замещенного 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла, где заместители на фениле и 5- или 6-членном насыщенном гетероцикле независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкоксиды и алкоксиды-C₁-C₆алкила.

22. Соединение или соль по п. 21, где Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного пиперидина, возможно замещенного морфолина, возможно замещенного пиперазина, возможно замещенного пирролидина, возможно замещенного пиразолидина, возможно замещенного оксазолидина и возможно замещенного изооксазолидина, где заместители на фениле, морфолине, пиперидине, пирролидине, пиразолидине, оксазолидине, изооксазолидине и пиперазине независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкоксиды и алкоксиды-C₁-C₆алкила.

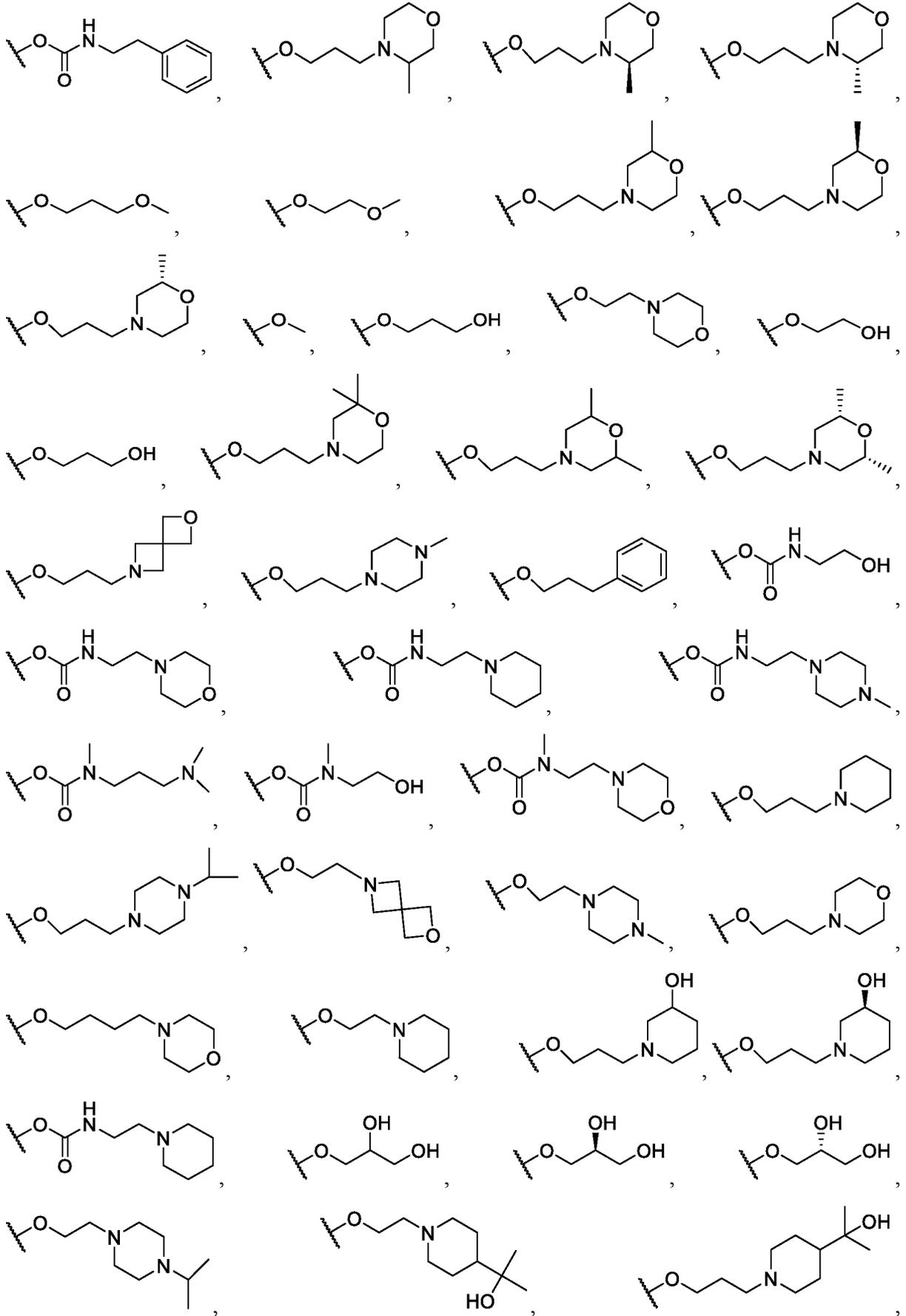
23. Соединение или соль по п. 22, где Q² выбран из возможно замещенного фенила, возможно замещенного пиперидина, возможно замещенного морфолина и возможно замещенного пиперазина, где заместители на фениле, морфолине, пиперидине и пиперазине независимо выбраны из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкоксиды и алкоксиды-C₁-C₆алкила.

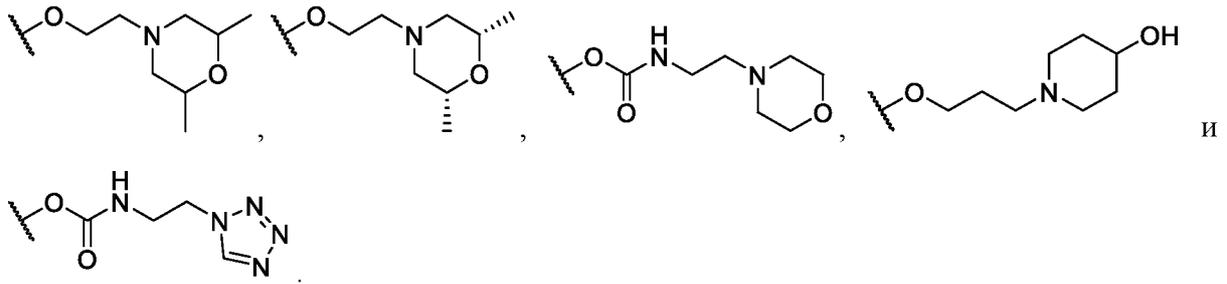
24. Соединение или соль по п. 17, где Q² выбран из возможно замещенного 5-7-членного гетероцикла и -OR³⁴.

25. Соединение или соль по п. 24, где Q² выбран из -OR³⁴, и R³⁴ выбран из водорода и возможно замещенного C₁-C₆алкила.

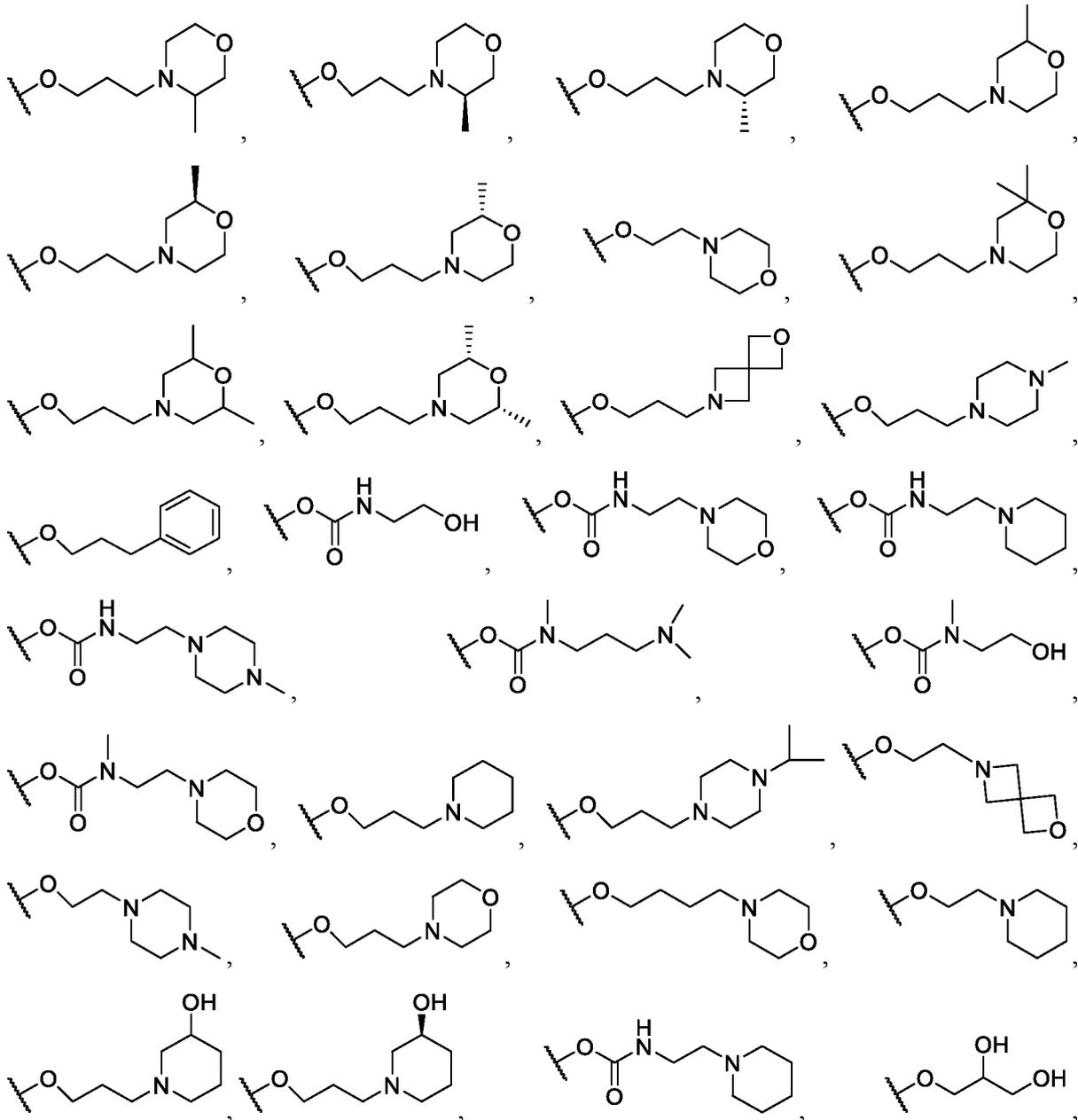
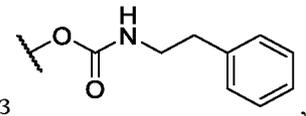
26. Соединение или соль по п. 25, где Q² выбран из -OR³⁴, и R³⁴ выбран из водорода, метила, этила и пропила.

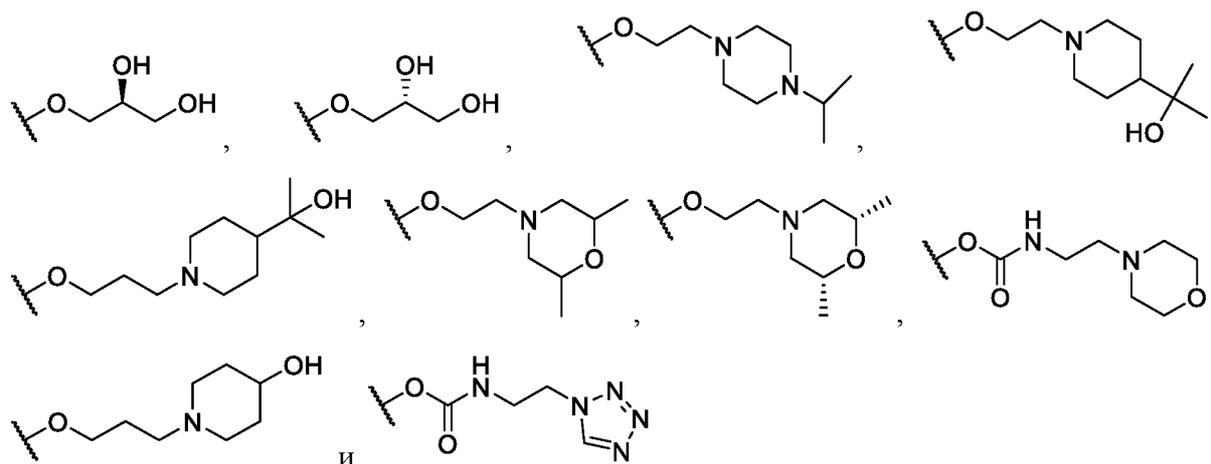
27. Соединение или соль по любому из пп. 1-9, где R¹¹ выбран из

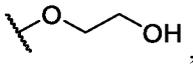


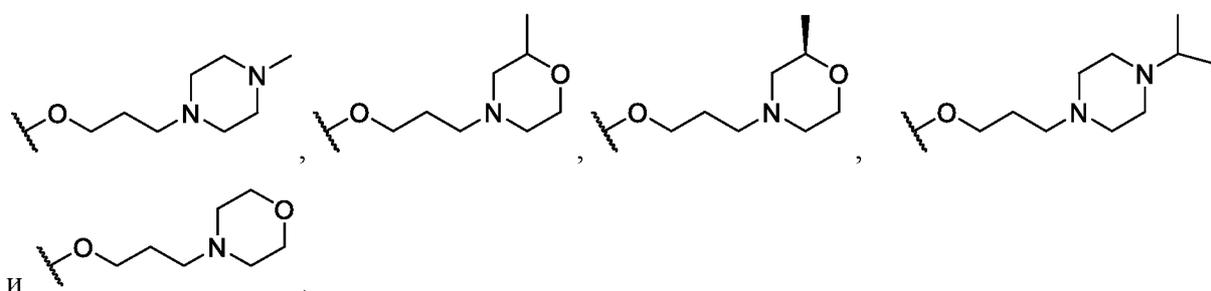


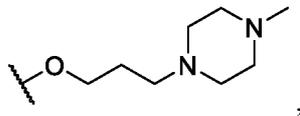
28. Соединение или соль по п. 27, где R¹¹ выбран из

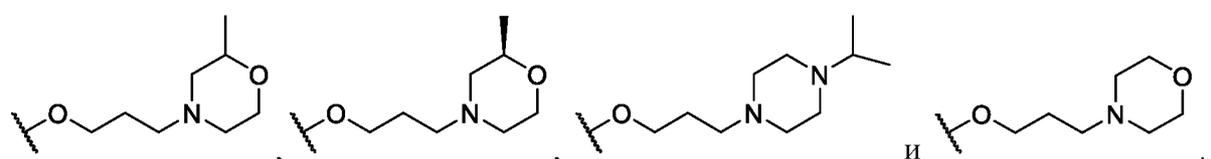




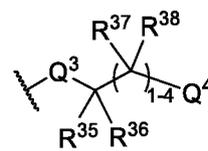
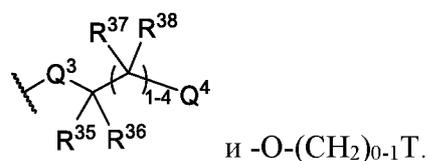
29. Соединение или соль по п. 27, где R^{11} выбран из ,



30. Соединение или соль по п. 27, где R^{11} выбран из ,



31. Соединение или соль по любому из пп. 1-30, где R^{14} выбран из



32. Соединение или соль по п. 31, где R^{14} выбран из

33. Соединение или соль по п. 32, где Q^3 в R^{14} представляет собой $-O-$.

34. Соединение или соль по любому из пп. 1-33, где каждый из R^{35} , R^{36} , R^{37} и R^{38} независимо выбран из водорода, гидроксиды, галогена, циано, нитро и C_1 - C_3 алкила.

35. Соединение или соль по п. 34, где каждый из R^{35} , R^{36} , R^{37} и R^{38}

независимо выбран из водорода, гидроксид и метила.

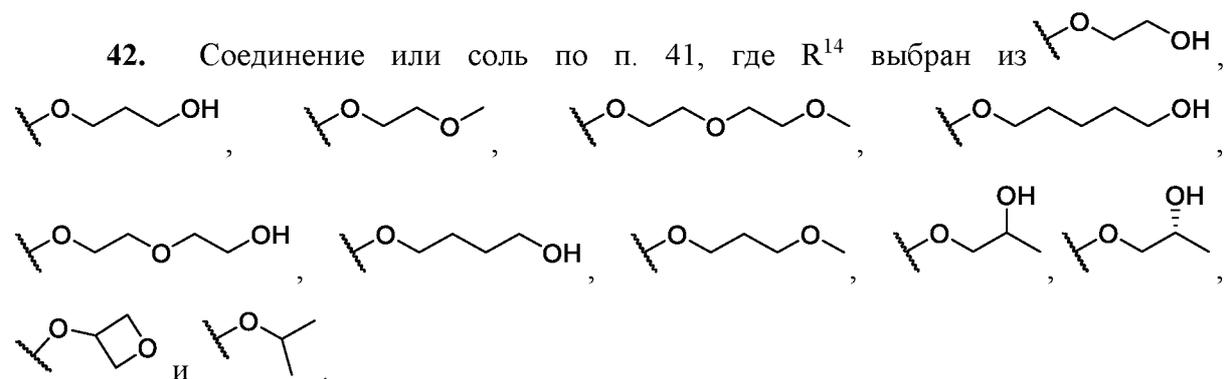
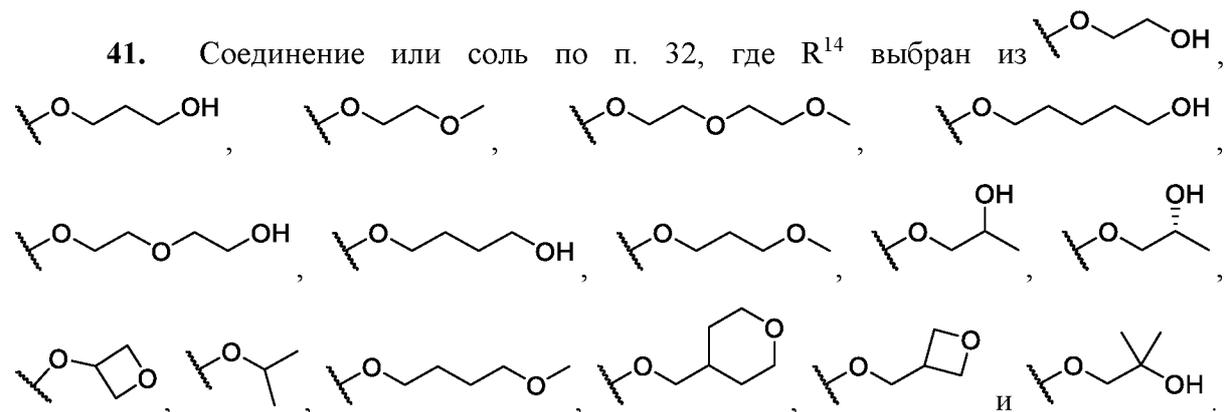
36. Соединение или соль по п. 35, где один или два из R^{35} , R^{36} , R^{37} и R^{38} выбраны из гидроксид и метила, а остальные из R^{35} , R^{36} , R^{37} и R^{38} , каждый, представляют собой водород.

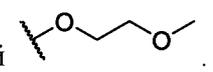
37. Соединение или соль по любому из пп. 1-36, где Q^4 выбран из возможно замещенного фенила и $-OR^{42}$, где заместители на фениле независимо выбраны из гидроксид, галогена, циано, нитро, C_1 - C_6 алкила, галогеналкила, гидроксид- C_1 - C_6 алкила, алкокси и алкокси- C_1 - C_6 алкила.

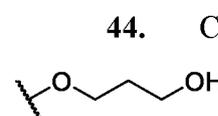
38. Соединение или соль по п. 37, где Q^4 выбран из фенила и $-OR^{42}$, и R^{42} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_6 алкила.

39. Соединение или соль по п. 38, где Q^4 выбран из фенила и $-OR^{42}$, и R^{42} выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_2 алкила.

40. Соединение или соль по п. 39, где Q^4 выбран из фенила и $-OR^{42}$, и R^{42} выбран из водорода, метила, гидроксидэтила и метоксиэтила.

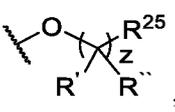
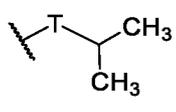


43. Соединение или соль по п. 1-42, где R^{11} представляет собой .

44. Соединение или соль по п. 1-42, где R^{11} представляет собой .

группы C₂-C₆алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый, возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксидыалкила, алкокси и алкоксиалкила;

R³ выбран из водорода, возможно замещенной группы C₁-C₆алкокси, где заместители независимо выбраны в каждом случае из гидроксиды, галогена, циано, нитро, группы C₂-C₆алкокси, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, где циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, каждый, возможно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксиды, галогена, циано, нитро, алкила, галогеналкила, гидроксидыалкила, алкокси и алкоксиалкила; и

R⁴ выбран из метокси, ,  или возможно замещенного гетероарила;

где возможно замещенный гетероарил R¹ может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

где возможно замещенный гетероарил R⁴ может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из гидроксиды, галогена, циано, нитро, C₁-C₆алкила, галогеналкила, гидроксиды-C₁-C₆алкила, алкокси и алкокси-C₁-C₆алкила;

R²⁰ выбран из водорода и возможно замещенного C₁-C₆алкила;

R²¹ выбран из возможно замещенного C₁-C₆алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R²² выбран из возможно замещенного C₂-C₆алкила, возможно замещенного бензила, -Si(R²⁴)₃ и -P(=O)(R²⁴)₂;

R²³ выбран из возможно замещенного C₁-C₆алкила и возможно замещенного 3-7-членного гетероцикла;

R²⁴ представляет собой возможно замещенный C₁-C₆алкил;

где заместители на R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴ независимо выбраны в каждом случае из галогена, -OR³⁰, -N(R³⁰)₂, -(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W, -SR³⁰, -N(R³⁰)₂, -C(O)R³⁰, -C(O)N(R³⁰)₂, -N(R³⁰)C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰, -OC(O)R³⁰, -S(O)R³⁰, -S(O)₂R³⁰, -P(O)(OR³⁰)₂, -OP(O)(OR³⁰)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R³⁰) и -CN; C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR³⁰, -SR³⁰, -N(R³⁰)₂, -C(O)R³⁰, -C(O)N(R³⁰)₂, -N(R³⁰)C(O)R³⁰, -C(O)OR³⁰,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{30}$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{30})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{30})$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- R^{30} , C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый p выбран из 1 или 2;

n выбран из 1-4;

W выбран из $-\text{OH}$ и $-\text{CH}_3$,

R^{30} независимо выбран в каждом случае из водорода, группы $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_3$; и C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OH}$, группы $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, C_{1-10} алкила, $-\text{C}_{1-10}$ галогеналкила, группы $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ алкил, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла и галогеналкила;

z равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R' и R'' независимо выбраны из водорода, галогена, $-\text{OR}^{31}$ и C_{1-3} алкила, возможно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и $-\text{OR}^{31}$;

T представляет собой S или O ;

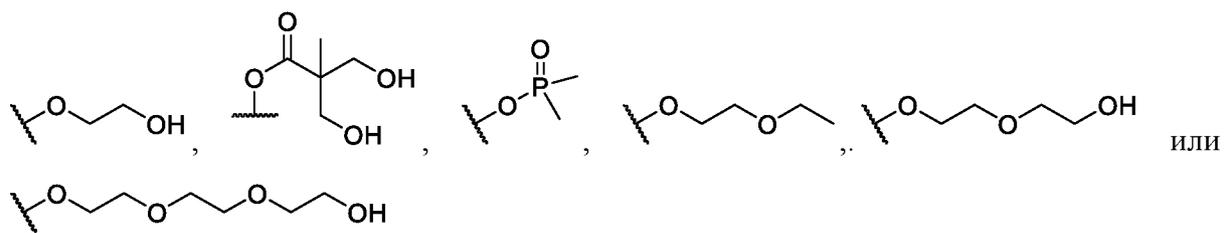
R^{25} выбран из $-\text{OR}^{31}$, возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла;

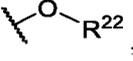
где заместители на R^{25} независимо выбраны в каждом случае из галогена, $-\text{OR}^{31}$, $-\text{SR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{31})$ и $-\text{CN}$; C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{31}$, $-\text{SR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{31})$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{31}$, $-\text{SR}^{31}$, $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{31})$, $-\text{CN}$,

C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила; и

R³¹ независимо выбран в каждом случае из водорода, группы -Si(C₁₋₆ алкил)₃; и C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых возможно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, группы -OSi(C₁₋₆ алкил)₃, -CN, -NO₂, -NH₂, =O, =S, C₁₋₁₀алкила, -C₁₋₁₀галогеналкила, группы -O-C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

52. Аналог рапамицина по п. 51, где R¹ не представляет собой -OH,



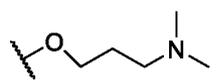
53. Аналог рапамицина по п. 51 или 52, где R¹ представляет собой , где R²² выбран из возможно замещенного C₂₋₆алкила, возможно замещенного бензила, -Si(R²⁴)₃ и -P(=O)(R²⁴)₂.

54. Аналог рапамицина по любому из пп. 51-53, где R²² представляет собой возможно замещенный C₂₋₆алкил.

55. Аналог рапамицина по любому из пп. 51-54, где R²² представляет собой C₂₋₆алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из -N(R³⁰)₂, -(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W, -OR³⁰, возможно замещенного C₃₋₁₀карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла, и где R³⁰ выбран из водорода, группы -Si(C₁₋₆алкил)₃ и возможно замещенного C₁₋₁₀ алкила.

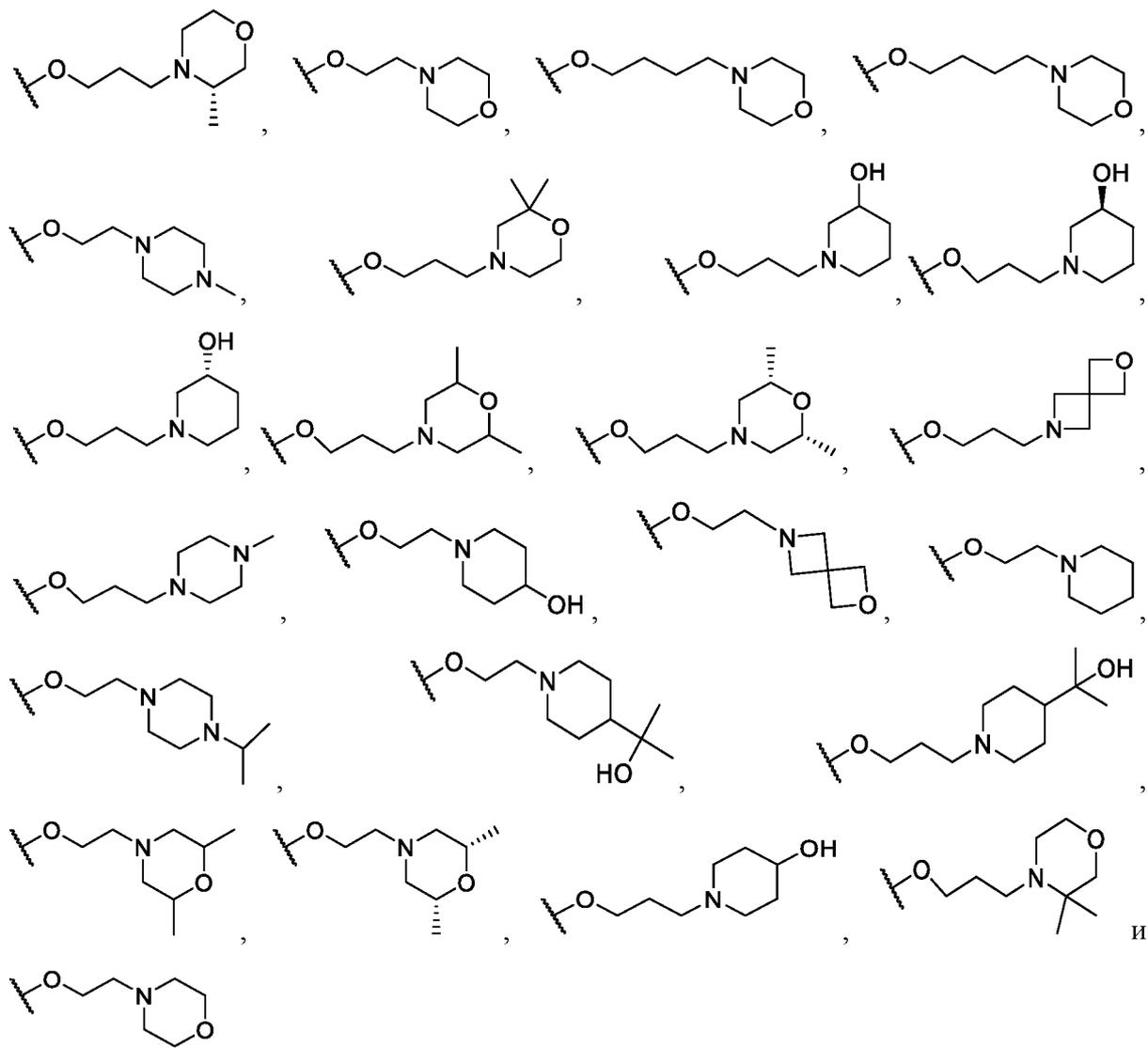
56. Аналог рапамицина по п. 55, где R²² представляет собой C₂₋₆алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из -N(R³⁰)₂.

57. Аналог рапамицина по п. 56, где заместитель R¹ выбран из



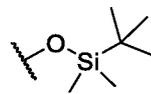
58. Аналог рапамицина по п. 55, где R²² представляет собой C₂₋₆алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из -(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W и -OR³⁰.

59. Аналог рапамицина по п. 58, где R¹ выбран из



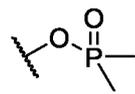
66. Аналог рапамицина по п. 3, где R^{22} представляет собой $-\text{Si}(\text{R}^{24})_3$, где R^{24} выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила.

67. Аналог рапамицина по п. 16, где R^1 выбран из



68. Аналог рапамицина по п. 53, где R^{22} представляет собой $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{24})_2$, где R^{24} выбран из возможно замещенного C_{1-10} алкила.

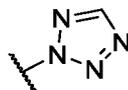
69. Аналог рапамицина по п. 68, где R^1 выбран из

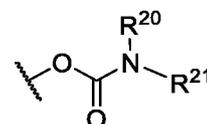


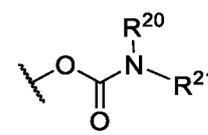
70. Аналог рапамицина по п. 51, где R^1 представляет собой возможно замещенный гетероарил.

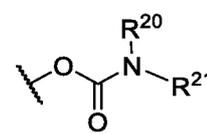
71. Аналог рапамицина по п. 70, где возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере 1 гетероатом, который представляет собой атом азота.

72. Аналог рапамицина по п. 70 или 71, где возможно замещенный гетероарил представляет собой 4-6-членный гетероарил.

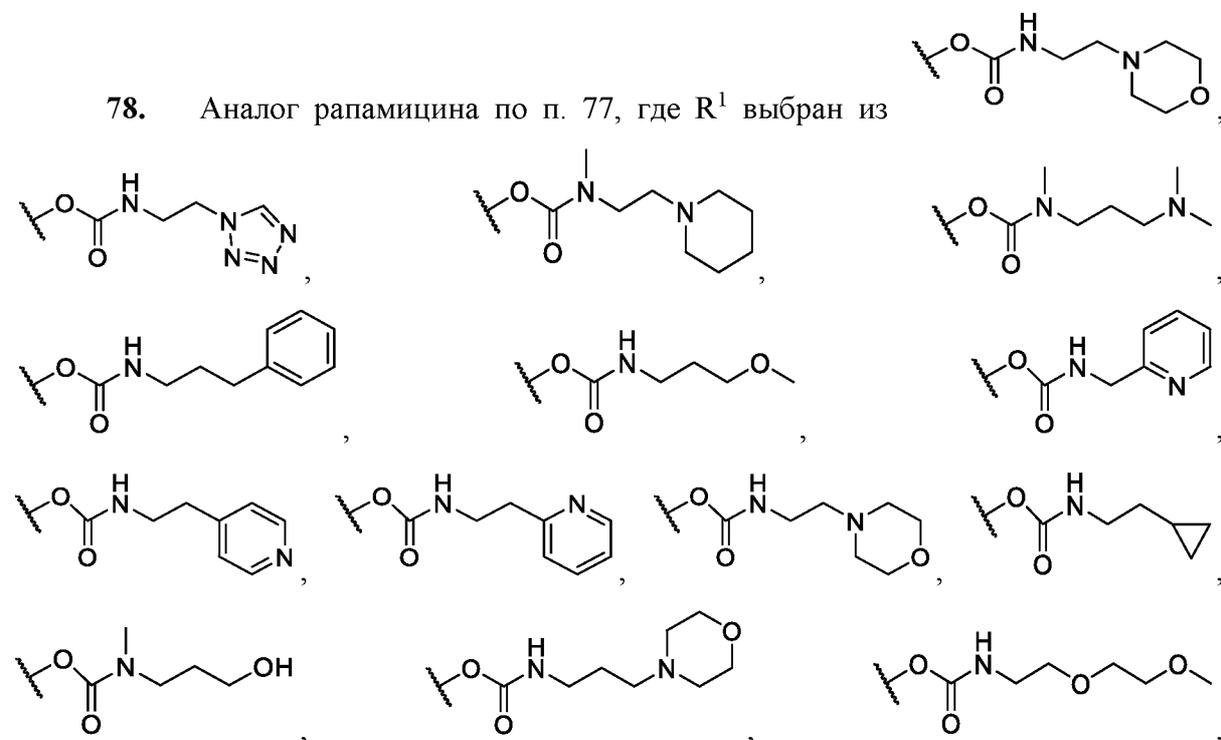
73. Аналог рапамицина по п. 72, где R^1 выбран из 

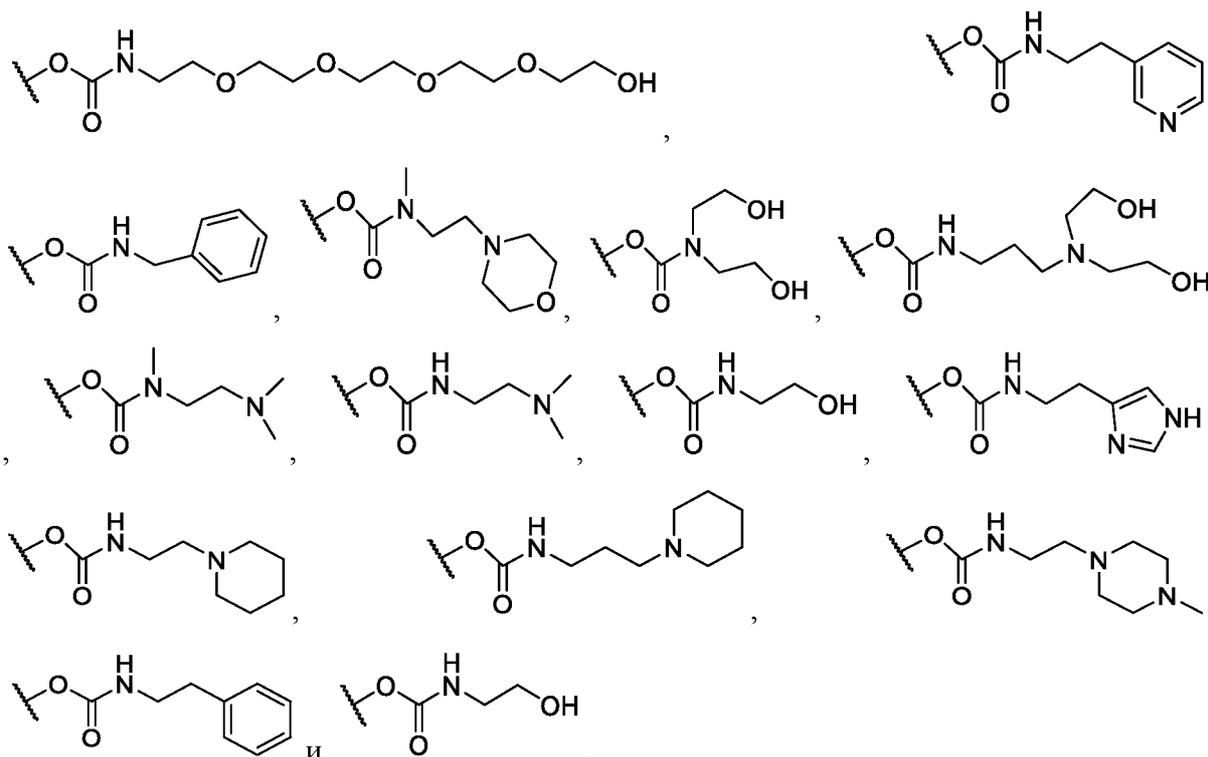
74. Аналог рапамицина по п. 51, где R^1 представляет собой 

75. Аналог рапамицина по п. 74, где R^{20} в  выбран из водорода и возможно замещенного C_1 - C_3 алкила.

76. Аналог рапамицина по п. 74 или 75, где R^{21} в  представляет собой возможно замещенный C_{1-10} алкил.

77. Аналог рапамицина по п. 76, где C_{1-10} алкил в R^{21} замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и возможно замещенного 3-10-членного гетероцикла.

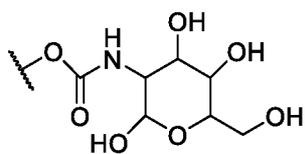
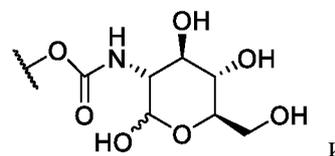




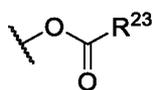
79. Аналог рапамицина по п. 74 или 75, где R^{21} представляет собой возможно замещенный 3-7-членный гетероцикл.

80. Аналог рапамицина по п. 79, где 3-7-членный гетероцикл замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$ и возможно замещенного C_{1-10} алкила.

81. Аналог рапамицина по п. 80, где R^1 выбран из



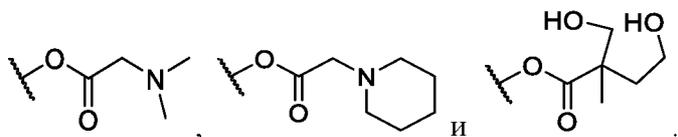
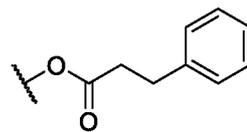
82. Аналог рапамицина по п. 51 или 52, где R^1 представляет собой



83. Аналог рапамицина по п. 82, где R^{23} представляет собой возможно замещенный C_1-C_6 алкил.

84. Аналог рапамицина по п. 83, где C_1-C_6 алкил замещен одним или более заместителями, выбранными из $-OR^{30}$, $-N(R^{30})_2$, возможно замещенного C_{1-10} алкила, возможно замещенного C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла.

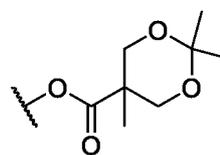
85. Аналог рапамицина по п. 84, где R^1 выбран из



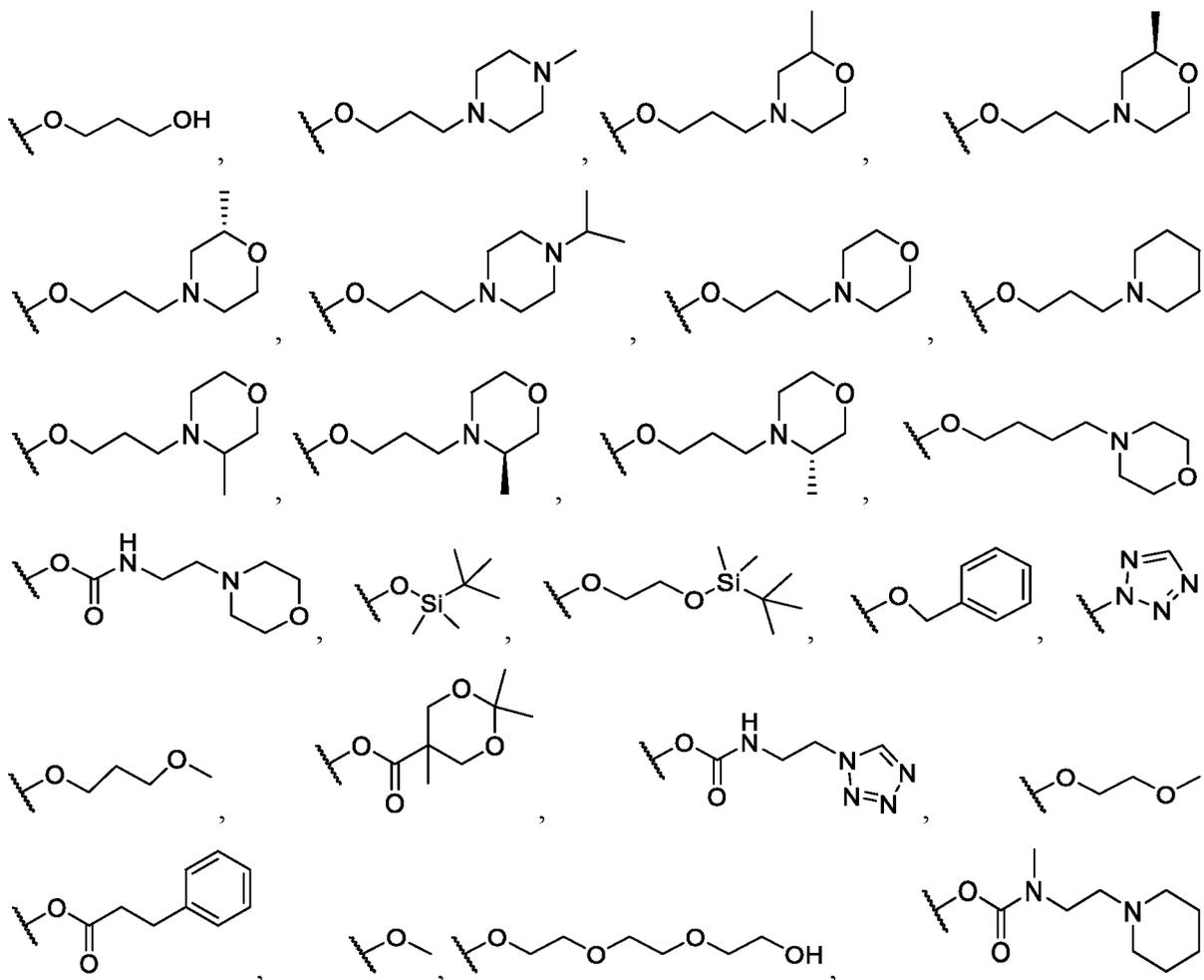
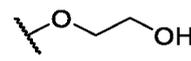
86. Аналог рапамицина по п. 82, где R^{23} представляет собой возможно замещенный 3-7-членный гетероцикл.

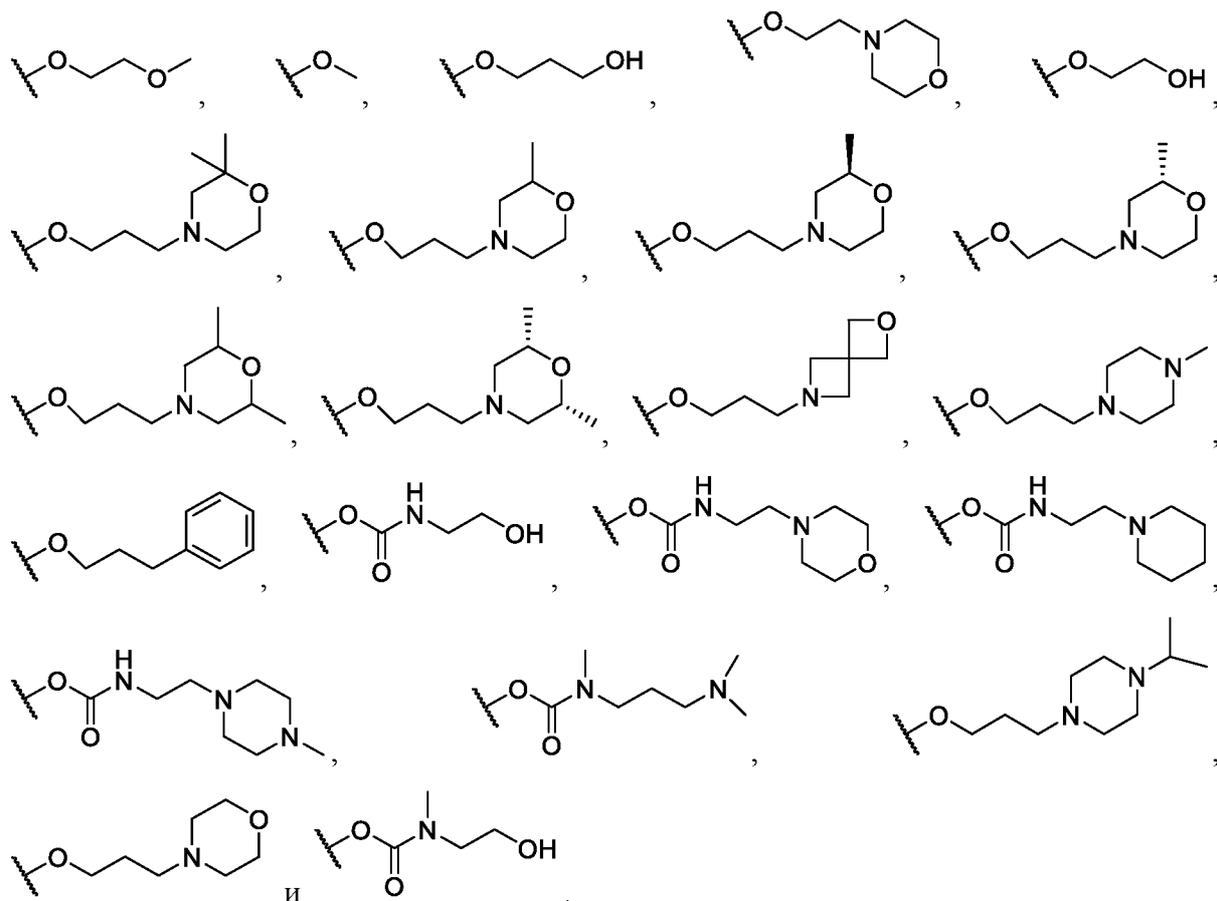
87. Аналог рапамицина по п. 86, где 3-7-членный гетероцикл замещен одним или более заместителями, выбранными из возможно замещенного C_{1-10} алкила.

88. Аналог рапамицина по п. 87, где R^1 выбран из

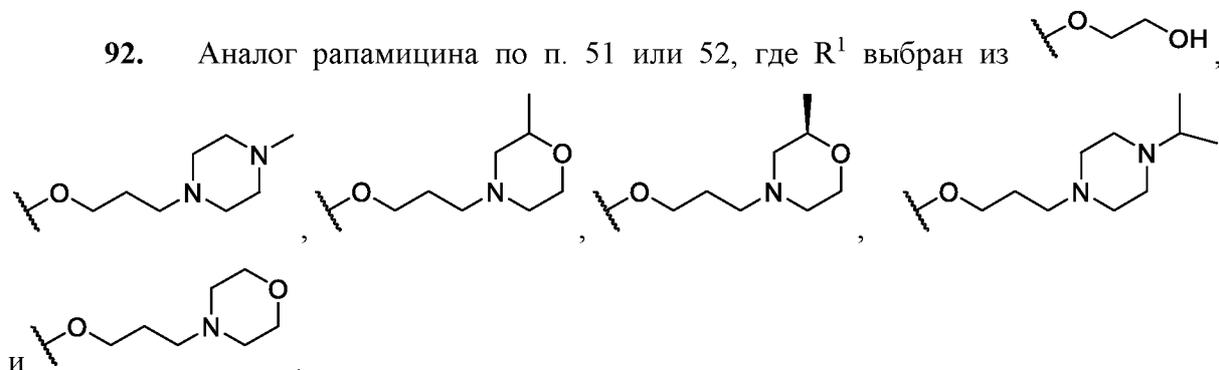


89. Аналог рапамицина по п. 51 или 52, где R^1 выбран из

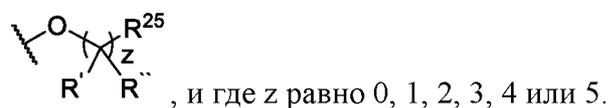




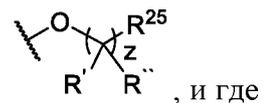
92. Аналог рапамицина по п. 51 или 52, где R^1 выбран из



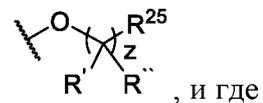
93. Аналог рапамицина по любому из пп. 51-92, где R^4 представляет собой

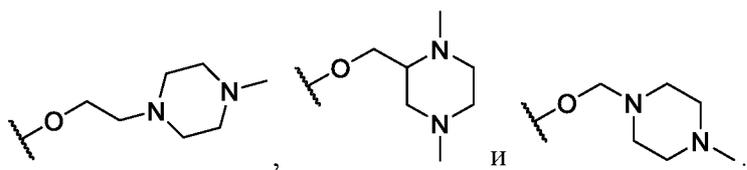


94. Аналог рапамицина по п. 93, где R^4 представляет собой z равно 1, 2, 3, 4 или 5.



95. Аналог рапамицина по п. 94, где R^4 представляет собой z равно 2, 3 или 4.

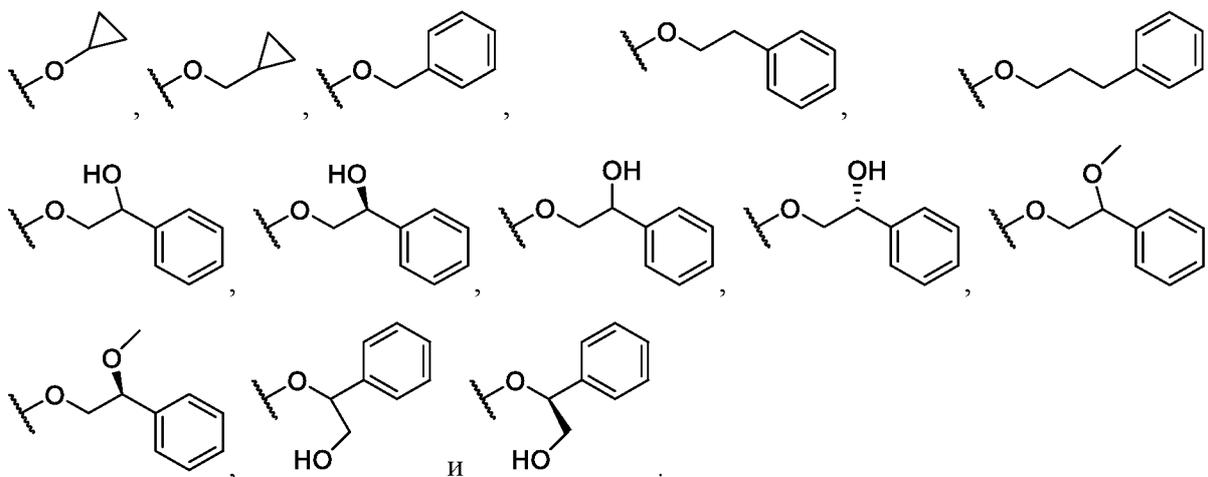




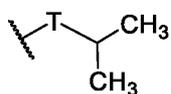
105. Аналог рапамицина по любому из пп. 93-97, где R^{25} в R^4 представляет собой возможно замещенный C_{3-10} карбоцикл.

106. Аналог рапамицина по п. 105, где R^{25} в R^4 представляет собой возможно замещенный C_{3-6} карбоцикл.

107. Аналог рапамицина по п. 106, где R^4 выбран из

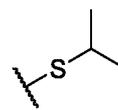


108. Аналог рапамицина по любому из пп. 51-92, где R^4 представляет собой



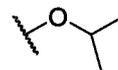
109. Аналог рапамицина по п. 108, где T представляет собой S.

110. Аналог рапамицина по п. 109, где R^4 представляет собой



111. Аналог рапамицина по п. 108, где T представляет собой O.

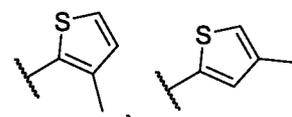
112. Аналог рапамицина по п. 111, где R^4 представляет собой



113. Аналог рапамицина по любому из пп. 51-92, где R^4 представляет собой возможно замещенный гетероарил.

114. Аналог рапамицина по п. 113, где возможно замещенный гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S, N и O.

115. Аналог рапамицина по п. 114, где R^4 выбран из



соединения с pIC50 9,0 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и pIC50 6,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего нуждающемуся в этом субъекту.

132. Способ по п. 131, включающий введение соединения с pIC50 9,5 или более в отношении комплекса 1 мишени рапамицина млекопитающего и pIC50 5,0 или менее в отношении комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающего нуждающемуся в этом субъекту.

133. Способ по любому из пп. 130-132, где введение включает в себя длительное введение аналога рапамицина или соединения или его соли.

134. Способ по п. 133, где указанное длительное введение включает в себя введение указанного аналога рапамицина или соединения или его соли ежедневно, через день, один раз в три дня, один раз в неделю или один раз в месяц.

135. Способ по п. 133 или 134, где указанное длительное введение включает в себя введение в течение 60 суток или более.

136. Способ по п. 135, где указанное длительное введение включает в себя введение в течение 90 суток или более.

137. Способ по п. 136, где указанное длительное введение включает в себя введение в течение 180 суток или более.

138. Способ по любому из пп. 130-137, где заболевание выбрано из хронического заболевания.

139. Способ по п. 138, где хроническое заболевание выбрано из заболевания, при котором mTORC1 гиперактивирован, или заболевания, при котором полезно ингибирование активности mTORC1.

140. Способ по п. 138, где хроническое заболевание является заболеванием, при котором полезно ингибирование mTORC1.

141. Способ по п. 138, где хроническое заболевание выбрано из нейродегенеративного заболевания, нейрокутанного заболевания, нарушения развития нервной системы, mTORопатий, таупатий, когнитивных расстройств, эпилепсий, расстройств аутистического спектра, аутоиммунных заболеваний, метаболических заболеваний, рака, заболеваний, связанных с нарушением аутофагии, инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, мышечной атрофии, воспалительных заболеваний, глазных болезней, возрастных заболеваний, которые приводят к гиперактивации mTORC1, или возрастных заболеваний, при которых полезно

ингибирование активности mTORC1, включающих снижение иммунной активности у пожилых людей.

142. Способ по п. 141, где хроническое заболевание представляет собой mTORопатию.

143. Способ по п. 138, где mTORопатия представляет собой туберозный склероз, фокальную кортикальную дисплазию или PTEN (фосфатаза и гомолог тензина) заболевание.

144. Способ по п. 138, где симптомом хронического заболевания является эпилептиформная активность.

145. Способ по п. 138, где хроническое заболевание характеризуется накоплением по меньшей мере одного aberrантного белка в головном мозге.

146. Способ по п. 145, где aberrантный белок выбран из альфа-синуклеина, тау-белка, бета-амилоида, TDP-43 и BRCA1.

147. Способ по п. 138, где заболевание выбрано из нейродегенеративного заболевания или заболевания, связанного с нарушением развития нервной системы.

148. Способ по любому из пп. 129-138, где заболевание выбрано из лизосомных болезней накопления, рака, болезни Крона и заболевания, вызывающего митохондриальное повреждение.

149. Способ лечения или предупреждения заболевания, включающий введение субъекту с заболеванием или хроническим заболеванием терапевтически эффективного количества соединения или соли из Таблицы 2, Таблицы 3 или Таблицы 4.

150. Способ по п. 149, где соединение или соль представляет собой соединение из Таблицы 2.

151. Способ по п. 149, где соединение или соль представляет собой соединение из Таблицы 3.

152. Способ по п. 149, где соединение или соль представляет собой соединение из Таблицы 4.

153. Способ по п. 149, где соединение или соль выбрано(а) из соединений 1-24, 26 и 29.

154. Способ по п. 149, где соединение или соль выбрано(а) из соединений 25, 30, 31-33, 35, 36, 39-45, 47, 48, 50-52, 54-60, 62-63, 65, 66, 68, 70, 73, 74, 79, 88, 90, 92, 94 и 102.

155. Способ по п. 149, где соединение или соль выбрано(а) из соединений 34,

37, 38, 46, 49, 53, 61, 64, 67, 69, 71, 72, 76, 77, 78 и 80.