

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 040562

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.06.23

(21) Номер заявки

201890539

(22) Дата подачи заявки

2016.08.19

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИПЕРИДИНОБЕНЗОДИАЗЕПИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(31) 1514928.9

(32) 2015.08.21

(33) GB

(43) 2018.09.28

(86) PCT/GB2016/052565

(87) WO 2017/032983 2017.03.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФЕМТОДЖЕНИКС ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

Джексон Пол Джозеф Марк, Тёрстон
Дэвид Эдвин, Рахман Кхондакер
Миразур (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2007039752

US-A1-2008064870

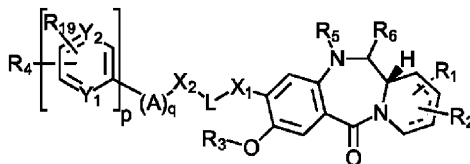
BARALDI G. ET AL.: "Synthesis, in Vitro Antiproliferative Activity, and DNA-Binding Properties of Hybrid Molecules Containing Pyrrolo(2,1-c)(1,4)benzodiazepine and Minor-Groove-Binding Oligopyrrole Carriers", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 42, № 25, 1 January 1999 (1999-01-01), p. 5131-5141, XP002272006, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM991033W, the whole document

WO-A1-2015028850

WO-A1-2010091150

MARKANDEYA N. ET AL.: "Asymmetric syntheses of piperidino-benzodiazepines through 'cation-pool' host/guest supramolecular approach and their DNA-binding studies", TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD, OXFORD, GB, vol. 21, № 21, 22, 25 November 2010 (2010-11-25), p. 2625-2630, XP027537170, ISSN: 0957-4166 [retrieved on 2010-11-25], compound 4b

(57) Изобретение относится к пиридинобензодиазепинам (PDD), содержащим три конденсированных 6-7-6-членных кольца, соединенным с ароматическими группами, и их фармацевтически приемлемым солям, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств, таких как антипролиферативные агенты. PDD могут быть представлены формулой (I)



(I)

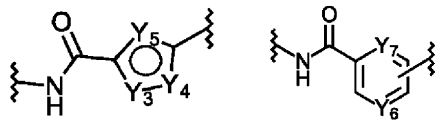
и его солями и сольватами, где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между одним и более C1 и C2; C2 и C3; и C3 и C4; R₁ и R₂ представляют собой группы заместителей; R₃ выбран из H, C₁₋₁₂-алкила и CH₂Ph; R₄ выбран из фенила и C_{5,9}-гетероарильных групп, необязательно замещенных, при условии, что необязательно замещенный C_{5,9}-гетероарил не является индолиллом; R₁₉ выбран из H и (CH₂)_n-NR₂₀R₂₁; Y₁ представляет собой N или CH; Y₂ представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH; p обозначает 0 или 1; X₁ представляет собой соединяющую группу; L представляет собой линкерную группу; X₂ представляет собой соединяющую группу или отсутствует; q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6; A выбран из

B1

040562

040562

B1



A1 и A2 ;

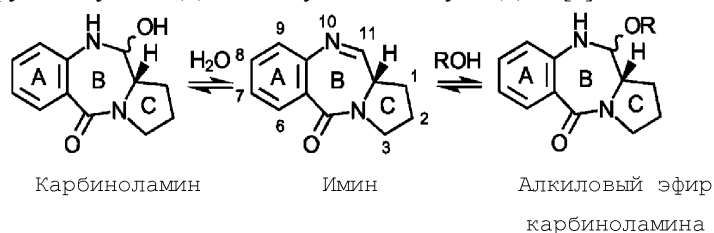
в каждой группе A1 один из Y₃ и Y₄ выбран из N-R₁₇, S и O; и другой из Y₃ и Y₄ представляет собой CH; и Y₅ выбран из CH, N, S и COH; в каждой группе A2 один из Y₆ и Y₇ независимо выбран из N и CH; и другой из Y₆ и Y₇ представляет собой CH; R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила; и также (i) R₅ и R₆ вместе образуют двойную связь; (ii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OH; или (iii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OC₁₋₆-алкил, при условии, что, когда р обозначает O и А представляет собой А1, тогда (а) по меньшей мере в одной группе А1 один из Y₃ и Y₄ выбран из S и O; или (b) по меньшей мере в одной группе А1 Y₃ представляет собой S; или (с) R₄ не представляет собой пирролил, имидазол, необязательно замещенный пирролил или необязательно замещенный имидазол.

Область изобретения

Изобретение относится к пирридинобензодиазепинам (PDD), содержащим три конденсированных 6-7-6-членных кольца. В частности, изобретение относится к соединениям, содержащим группу PDD, связанную через кольцо А с ароматическими группами, и к их фармацевтически приемлемым солям, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств, в частности в качестве антипролиферативных агентов.

Предпосылки изобретения

Пирридинобензодиазепины (PDD) являются близкими по структуре к пирролобензодиазепинам (PBD). Пирролобензодиазепины (PBD) представляют собой группу соединений, некоторые из которых, как было показано, являются сиквенс-специфичными связующими агентами малой бороздки ДНК. PBD сначала были обнаружены в видах рода *Streptomyces* [1-5]. Они являются трициклическими по природе и состоят из конденсированных 6-7-5-членного колец, которые включают антрацилат (кольцо А), диазепин (кольцо В) и пирролидин (кольцо С) [3]. Они характеризуются электрофильной иминной группой N10=C11 (как показано далее) или гидратированным эквивалентом, карбиноламино [NH-CH(OH)] или алкиловым эфиром карбиноламина ([NH-CH(OR), где R=алкил], которые могут образовывать ковалентную связь с C2-амино группой гуанина ДНК с получением аддукта ДНК [6].



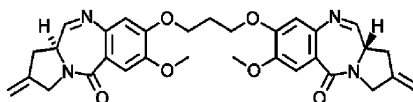
Природные продукты взаимодействуют в малой бороздке спирали ДНК с идеальной укладкой (т.е. хорошей "изоспиральностью") благодаря правой продольной закрутке, вызванной хиральным C11a-положением, которое имеет (S)-конфигурацию [6]. Сообщалось, что аддукт ДНК ингибирует ряд биологических процессов, включая связывание факторов транскрипции [7-9] и функцию ферментов, таких как эндонуклеазы [10, 11] и РНК-полимераза [12]. С помощью футпринтинга [6], ЯМР (13, 14), молекулярного моделирования [15] и рентгеновской кристаллографии [16] было показано, что мономеры PBD (например, антрамицин) перекрывают три пары оснований и имеют термодинамическое предпочтение для последовательности 5'-Pu-G-Pu-3' (где Pu=пуриин и G представляет собой реактивный гуанин) [17] и кинетическое предпочтение для Pu-5-Pu (где Pu=пиримидин).

Считается, что PBD взаимодействуют с ДНК, сначала размещаясь в связывающей последовательности с энергией низкого заряда (т.е. триплет 5'-Pu-G-Pu-3') посредством Ван-дер-Ваальсовского, водородного и электростатического взаимодействий [7]. Затем после размещения происходит нуклеофильная атака экзоциклической C2-аминогруппой центрального гуанина с образованием ковалентного аддукта [7]. После связывания PBD остается закрепленным в малой бороздке ДНК, избегая восстановления ДНК, вызывая незначительное искажение спирали ДНК [16]. Способность PBD образовывать аддукт в малой бороздке и сшивании ДНК позволяет им вмешиваться в работу ДНК и, следовательно, дает возможность для их использования в качестве антипролиферативных агентов.

Ряд мономерных структур PBD был выделен из образцов *Streptomyces*, включая антрамицин [18], первый PBD, томамицин [19] и недавно узабамицин [20] из образцов *Streptomyces* морского грунта. Это привело к разработке широкого спектра синтетических аналогов, которые были рассмотрены [1, 21]. В последнее время появились сообщения (WO 2007/039752, WO 2013/164593 [22-27]) о ряде мономерных структур PBD, которые соединены через их C8 положение с пирролами и имидазолами.

В WO 2010/091150 описан димер 6-7-6 кольцевой системы, связанный через свои А-кольца. В WO 2015/028850 описаны димеры PBD 6-7-5 кольцевых систем, которые соединены через линкеры, содержащие оксид фосфина, присоединенные к ароматическим А-кольцам. Кроме того, в WO 2015/028850 описано димерное соединение, содержащее 6-7-6 кольцевую систему, связанное посредством линкеров, содержащих ключевой оксид фосфина.

Было показано, что различные PBD действуют *in vitro* как цитотоксичные агенты (см., например, WO 00/12508, WO 2004/087711) и *in vivo* в качестве противоопухолевых агентов на моделях опухолей животных (см., например, WO 2011/117882, WO 2013/164593). Кроме того, для C8/C8'-соединенного PBD димера SJG-136 [28, 29] была завершена фаза I клинических исследований по лейкозу и раку яичников [30] и был показан достаточный терапевтический эффект для продолжения исследований на фазе II.



SJG-136

Однако результаты фазы I клинической оценки SJG-136 показали, что препарат вызывал несколько

побочных эффектов, включая отек и тяжесть в нижних конечностях (31).

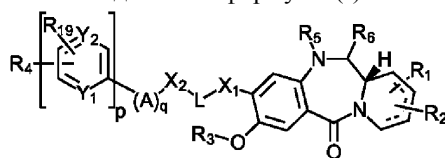
Таким образом, существует потребность в дополнительных соединениях, связанных с PBD, которые являются терапевтически активными для лечения ряда пролиферативных заболеваний.

В настоящей заявке представлены пирридининобензодиазепины (PDD), которые относятся к PBD, но содержат расширенное 6-членное С-кольцо по сравнению с 5-членным С-кольцом PBD. Изобретатели обнаружили, что PDD-конъюгаты обеспечивают такие свойства, как цитотоксичность и связывание ДНК, что приводит к эффективным соединениям.

Настоящее изобретение направлено на преодоление проблем, связанных с предшествующим уровнем техники.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

и его солям и сольватам, где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между одним и более C1 и C2; C2 и C3; и C3 и C4;

R₁ выбран из R₇, =CH₂, =CH-(CH₂)_m-CH₃, =O, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-SO₂R₇, O-SO₂R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈;

R₂ выбран из R₉, =CH₂, =CH-(CH₂)_t-CH₃, =O, (CH₂)_t-OR₉, (CH₂)_t-CO₂R₉, (CH₂)_t-NR₉R₁₀, O-(CH₂)_s-NR₉R₁₀, NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-C(O)-NH-R₉, (CH₂)_t-SO₂R₉, O-SO₂R₉, (CH₂)_t-COR₉ и (CH₂)_t-C(O)NR₉R₁₀;

R₃ выбран из H, C₁₋₁₂-алкила и CH₂Ph;

R₄ выбран из фенила и C₅₋₉-гетероарильных групп, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C₁₋₆-алкила, OC₁₋₆-алкила, (CH₂)_j-CO₂R₁₁, O-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, (CH₂)_j-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-R₂₄ и C(=O)-NH-(CH₂)_k-C(=NH)NR₁₁R₁₂,

при условии, что необязательно замещенный C₅₋₉-гетероарил не является индолиллом;

R₁₉ выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

Y₁ представляет собой N или CH;

Y₂ представляет собой N или CH,

где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH;

p обозначает 0 или 1;

j, m, r и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6;

k, n и s независимо выбраны из целого числа от 1 до 6;

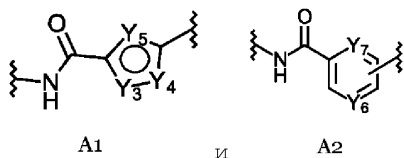
X₁ выбран из O, S, NR₁₃, CR₁₃R₁₄, CR₁₃R₁₄O, C(=O), C(=O)NR₁₃, NR₁₃C(=O), O-C(O) и C(O)-O;

L выбран из аминокислоты, пептидной цепи, имеющей от 2 до 6 аминокислот, алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, которая может иметь одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод, параформальдегидной цепи (OCH₂)₁₋₁₂, полиэтиленгликолевой цепи -(OCH₂CH₂)₁₋₆-, где цепи могут быть прерваны одним или несколькими группами O, S, и/или NH, и/или C₃₋₉-гетероариленом и/или фениленом;

X₂ выбран из O, S, NR₁₅, CR₁₅R₁₆, CR₁₅R₁₆O, C(=O), C(=O)NR₁₅, NR₁₅C(=O), O-C(O) и C(O)-O или отсутствует;

q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

A выбран из



в каждой группе A1 один из Y₃ и Y₄ независимо выбран из N-R₁₇, S и O; и другой из Y₃ и Y₄ представляет собой CH; и Y₅ независимо выбран из CH, N, S и COH; и

в каждой группе A2 один из Y₆ и Y₇ независимо выбран из N и CH; и другой из Y₆ и Y₇ представляет собой CH;

R₇ и R₉ независимо выбраны из H, C₁₋₁₂-алкильной, C₅₋₉-гетероарильной, C₆₋₁₅-гетероарилалкильной, фенильной и C₇₋₁₂-аралкильной групп, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех необязательными заместителями, выбранными из C₁₋₆-алкила, OH, OC₁₋₆-алкила;

R₂₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех необязательными заместителя-

ми, выбранными из OH, C₁₋₆-алкила, OC₁₋₆-алкила, (CH₂)_j-CO₂R₁₁, O-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, (CH₂)_j-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂ и C(=O)-NH-(CH₂)_k-C(=NH)NR₁₁R₁₂;

R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила; и также

(i) R₅ и R₆ вместе образуют двойную связь;

(ii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OH; или

(iii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OC₁₋₆-алкил,

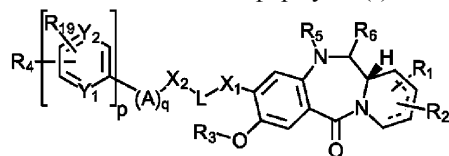
при условии, что, когда р обозначает 0 и А представляет собой А1, тогда

(а) по меньшей мере в одной группе А1 один из Y₃ и Y₄ выбран из S и O; или

(б) по меньшей мере в одной группе А1 Y₅ представляет собой S; или

(с) R₄ не представляет собой пирролил, имидазол, необязательно замещенный пирролил или необязательно замещенный имидазол.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

и его солям и сольватам,

где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между одним и более C1 и C2; C2 и C3; и C3 и C4;

R₁ выбран из R₇, =CH₂, =CH-(CH₂)_m-CH₃, =O, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-SO₂R₇, O-SO₂R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈;

R₂ выбран из R₉, =CH₂, =CH-(CH₂)_r-CH₃, =O, (CH₂)_r-OR₉, (CH₂)_r-CO₂R₉, (CH₂)_r-NR₉R₁₀, O-(CH₂)_s-NR₉R₁₀, NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-C(O)-NH-R₉, (CH₂)_r-SO₂R₉, O-SO₂R₉, (CH₂)_r-COR₉ и (CH₂)_r-C(O)NR₉R₁₀;

R₃ выбран из H, C₁₋₁₂-алкила и CH₂Ph;

R₄ выбран из фенила и C₅₋₉-гетероарильных групп, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C₁₋₆-алкила, OC₁₋₆-алкила, (CH₂)_j-CO₂R₁₁, O-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, (CH₂)_j-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_j-R₁₈ и C(=O)-NH-(CH₂)_k-C(=NH)NR₁₁R₁₂, при условии, что необязательно замещенный C₅₋₉-гетероарил не является индолилом;

R₁₉ выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

Y₁ представляет собой N или CH;

Y₂ представляет собой N или CH; и

где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH;

р обозначает 0 или 1;

j, m, r и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6;

k, n и s независимо выбраны из целого числа от 1 до 6;

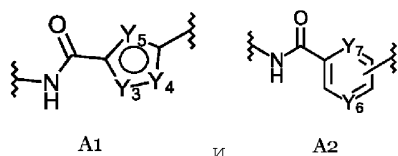
X₁ выбран из O, S, NR₁₃, CR₁₃R₁₄, CR₁₃R₁₄O, C(=O), C(=O)NR₁₃, NR₁₃C(=O), O-C(O) и C(O)-O;

L выбран из аминокислоты, пептидной цепи, имеющей от 2 до 6 аминокислот, алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, которая может иметь одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод, параформальдегидной цепи (OCH₂)₁₋₁₂, полиэтиленгликолевой цепи -(OCH₂CH₂)₁₋₆-, где цепи могут быть прерваны одним или несколькими группами O, S, и/или NH, и/или C₃₋₉-гетероариленом и/или фениленом;

X₂ выбран из O, S, NR₁₅, CR₁₅R₁₆, CR₁₅R₁₆O, C(=O), C(=O)NR₁₅, NR₁₅C(=O), O-C(O) и C(O)-O или отсутствует;

q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

А выбран из



A1

и

A2

;

в каждой группе А1 один из Y₃ и Y₄ независимо выбран из N-R₁₇, S и O; и другой из Y₃ и Y₄ представляет собой CH; и Y₅ независимо выбран из CH, N, S и COH; и

в каждой группе А2 один из Y₆ и Y₇ независимо выбран из N и CH; и другой из Y₆ и Y₇ представляет собой CH;

R₇ и R₉ независимо выбраны из H, C₁₋₁₂-алкильной, C₅₋₉-гетероарильной, C₆₋₁₅-гетероарилалкильной, фенильной и C₇₋₁₂-аралкильной групп, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкиль-

ная группы необязательно замещены до трех необязательными заместителями, выбранными из C₁₋₆-алкила, OH, ОС₁₋₆-алкила;

R₁₈ выбран из CO₂R₁₁ и NR₁₁R₁₂;

R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила;

и также

(i) R₅ и R₆ вместе образуют двойную связь;

(ii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OH; или

(iii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой ОС₁₋₆-алкил;

при условии, что, когда p обозначает 0 и A представляет собой A1, тогда

(a) по меньшей мере в одной группе A1 один из Y₃ и Y₄ выбран из S и O; или

(b) по меньшей мере в одной группе A1 Y₅ представляет собой S; или

(c) R₄ не представляет собой пирролил, имидазол, необязательно замещенный пирролил или необязательно замещенный имидазол.

В еще одном аспекте предложено соединение формулы (I) и его соли и сольваты для применения в способе лечения.

В еще одном аспекте предложено соединение формулы (I) и его соли и сольваты для применения в качестве лекарственного средства.

В еще одном аспекте предложено соединение формулы (I) и его соли и сольваты для применения при лечении пролиферативного заболевания.

В еще одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и его соли и сольваты и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) и его соли и сольваты при изготовлении лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего пролиферативным заболеванием, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и его соли и сольватов или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В еще одном аспекте соединение формулы (I) и его соли и сольваты могут быть введены отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами либо одновременно, либо последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, кроме того, может содержать один или несколько (например, два, три или четыре) других активных агентов.

В еще одном аспекте соединение формулы (I) и его соли и сольваты могут быть связаны либо прямо, либо косвенно с таргетным агентом (например, антителом, фрагмент антитела, гормон и т.д.) с получением таргетного конъюгата. Таргетные конъюгаты по настоящему изобретению могут содержать одно или несколько соединений формулы (I) (или их соли и сольваты). Разнообразие таргетных конъюгатов известно в данной области и может использоваться с соединениями (I) и его солями и сольватами. Например, в конкретном аспекте таргетный конъюгат представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, где одно или несколько соединений формулы (I) соединены прямо или косвенно с антителом. Таким образом, соединение формулы (I) и его соли и сольваты могут использоваться как полезная нагрузка в таргетном конъюгате.

Определения.

В описании используются следующие сокращения:

Ac: ацетил;

Alloc: аллилоксикарбонил;

BAIB: бис(ацетокси)идбензол/(диацетоксид)бензол;

Woc: трет-бутоксикарбонил;

BPD бензопиридопиазидины;

CBz: бензилоксикарбонил;

DBU: 1,8-диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен;

DHP: дигидропиран;

DMAP: 4-диметиламинопиридин;

DMF: диметилформамид;

DMCO: диметилсульфоксид;

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид;

Et: этил;

Et₂O: диэтиловый эфир;

EtOAc: этилацетат;

EtOH этанол;

NATU: (1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфос-

фат);

HMDST: гексаметилдисилатиан;
 iBu: изобутил;
 KotBu: трет-бутоксид калия;
 L-селектрид лития три-втор-бутил(гидрид)борат;
 Me: метил;
 MeOH: метанол;
 PBD: пирроло[2,1-с][1,4]бензодиазепины;
 PDD: пиридинобензодиазепины;
 PIFA: фенилйод (III) бис[трифторацетат];
 Ph: фенил;
 p-TSA/PTSA: п-толуолсульфоная кислота;
 Pуг: пиридин;
 TBAF: тетрабутиламмоний фторид;
 TBS-CI/TBDMSCl: трет-бутилдиметилсилилхлорид;
 TEA: триэтиламин;
 TEMPO: (2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-1-ил)оксил;
 ТФУ: трифторуксусная кислота;
 ТГФ: тетрагидрофуран;
 ТНР: тетрагидропиранил;
 Тгос: 2,2,2-трихлорэтил карбонат; и
 Ts (тозилат): п-толуолсульфоная кислота.

Термин "замещенный", когда он используется в связи с химическим заместителем или фрагментом (например, алкильная группа), означает, что один или несколько атомов водорода заместителя или фрагмента были заменены одним или несколькими атомами не водорода или группами, при условии, что соблюдаются правила валентности и что результатом замещения является химически стабильное соединение.

Термин "необязательно замещенный" относится к исходной группе, которая может быть незамещенной или которая может быть замещена одним или несколькими заместителями. Соответственно, если не указано иное, когда имеются необязательные заместители, необязательно замещенная исходная группа включает от одного до трех необязательных заместителей. Если группа может быть "необязательно замещена до трех группами", это означает, что группа может быть замещена 0, 1, 2 или 3 необязательными заместителями. Если группа может быть "необязательно замещена одним или двумя необязательными заместителями", это означает, что группа может быть замещена 0, 1 или 2 необязательными заместителями. Подходящие группы могут быть необязательно замещены 0 или 1 необязательными заместителями.

Термин "независимо выбранный" используется в контексте утверждения, что, например, "R₁ и R₂ независимо выбраны из H, C₁₋₁₂-алкила, фенила...", и означает, что в каждом случае функциональная группа, например R₁, выбрана из перечисленных вариантов независимо от любого другого примера R₁ или R₂ в соединении. Следовательно, например, C₁₋₁₂-алкил может быть выбран для первого примера R₁ в соединении; фенильная группа может быть выбрана для следующего примера R₁ в соединении; и H может быть выбран для первого примера R₂ в соединении.

C₁₋₁₂-алкил относится к прямым и разветвленным насыщенным углеводородным группам, обычно содержащим от 1 до 12 атомов углерода; предпочтительно к C₁₋₇-алкилу; более предпочтительно к C₁₋₆-алкилу. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилэт-1-ил, н-гексил, н-гептил и т.п.

Термин "алкилен" относится к двухвалентному радикалу, производному алкана, который может быть линейным или разветвленным, примером которого является -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Термин "арил" относится к полностью ненасыщенным моноциклическим, бициклическим и полициклическим ароматическим углеводородам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо и содержащим определенное число атомов углерода, которые включают в себя члены кольца (например, C₆₋₁₄-арил относится к арильной группе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода в качестве членов кольца). Арильная группа может быть присоединена к родительской группе или к субстрату по какому-либо атому кольца и может включать один или несколько неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будут нарушать правила валентности.

Термин "C₇₋₁₂-аралкил" относится к арилалкильной группе, содержащей от 7 до 12 атомов углерода и имеющей алкильную группу, замещенную арильной группой. Подходящая алкильная группа представляет собой C₁₋₆-алкильную группу, и арильная группа представляет собой фенил. Примеры C₇₋₁₂-аралкила включают бензил и фенетил. В некоторых случаях C₇₋₁₂-аралкильная группа необязательно может быть замещена, и примером необязательно замещенной C₇₋₁₂-аралкильной группы является 4-метоксилбензил.

Термин "C₅₋₉-гетероарил" относится к незамещенным моноциклическим или бициклическим арома-

тическим группам, содержащим от 5 до 9 кольцевых атомов, будь то атомы углерода или гетероатомы, из которых от 1 до 5 являются кольцевыми гетероатомами. Соответственно моноциклическое гетероарильное кольцо имеет от 5 до 6 кольцевых атомов и от 1 до 3 кольцевых гетероатомов. Предпочтительно каждый кольцевой гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. Бициклические кольца включают конденсированные кольцевые системы и, в частности, включают бициклические группы, в которых моноциклический гетероцикл, содержащий 5 кольцевых атомов, конденсирован с бензольным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена к родительской группе или к субстрату по какому-либо кольцевому атому и может содержать один или несколько неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности или не будет приводить к химически нестабильному соединению.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничиваются, производные следующих гетероариллов:

N₁: пиррол, пиридин;

O₁: фуран;

S₁: тиофен;

N₁O₁: оксазол, изоксазол, изоксазин;

N₂O₁: оксадиазол (например, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил);

N₃O₁: оксатриазол;

N₁S₁: тиазол, изотиазол;

N₂: имидазол, пиразол, пиридазин, пиримидин, пиразин;

N₃: триазол, триазин; и

N₄: тетразол.

Примеры гетероарила, который содержит конденсированные кольца, включают, но этим не ограничиваются, производные следующих гетероариллов:

O₁: бензофуран, изобензофуран;

N₁: индол, изоиндол, индолизин, изоиндолин;

S₁: бензотиофуран;

N₁O₁: бензоксазол, бензизоксазол;

N₁S₁: бензотиазол;

N₂: бензимидазол, индазол;

O₂: бензодиоксол;

N₂O₁: бензофуразан;

N₂S₁: бензотиадиазол;

N₃: бензотриазол; и

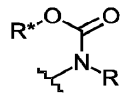
N₄: пурин (например, аденин, гуанин), птеридин.

Термин "гетероариллен" относится к двухвалентному радикалу, производному гетероарильной группы, как проиллюстрировано пиридилином -(C₅H₃N)-.

Термин "C₆₋₁₅-гетероарилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой. Подходящим алкилом является C₁₋₆-алкильная группа, и гетероарильная группа представляет собой C₅₋₉-гетероарил, определенный выше. Примеры C₆₋₁₅-гетероарилалкильных групп включают пиррол-2-илметил, пиррол-3-илметил, пиррол-4-илметил, пиррол-3-илэтил, пиррол-4-илэтил, имидазол-2-илметил, имидазол-4-илметил, имидазол-4-илэтил, тиофен-3-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-2-илметил, пиридин-2-илэтил, тиазол-2-илметил, тиазол-4-илметил, тиазол-2-илэтил, пиримидин-2-илпропил и т.п.

Азотзащитные группы.

Азотзащитные группы хорошо известны в данной области техники. Предпочтительными азотзащитными группами являются карбаматные защитные группы, которые имеют общую формулу



Большое число возможных карбаматных азотзащитных групп перечислено на страницах 706-771 обзора Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley-Interscience, 2007; и в работе P. Kocienski, *Protective Groups*, 3rd edition (2005), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Особенно предпочтительные защитные группы включают Alloc (аллилоксикарбонил), Тос (2,2,2-трихлорэтил карбонат), Теос [2-(триметилсилил)этоксикарбонил], БОС (трет-бутилоксикарбонил), Дос (2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил), Нос (циклогексилокси-карбонил), ТсВОС (2,2,2-трихлор-трет-бутилоксикарбонил), Fмос (9-флуоренилметилоксикарбонил), 1-АдоС (1-адамантилоксикарбонил) и 2-АдоС (2-адамантилоксикарбонил).

Гидроксизащитные группы.

Гидроксизащитные группы хорошо известны в данной области техники; большое число подходя-

щих групп описаны на страницах 16-366 обзора Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, Wiley-Interscience, 2007; и в работе P. Kocienski, *Protective Groups*, 3rd edition (2005), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Классы, представляющие особый интерес, включают силильные простые эфиры, метиловые простые эфиры, алкиловые простые эфиры, бензиловые простые эфиры, сложные эфиры, бензоаты, карбонаты и сульфонаты.

Особенно предпочтительные защитные группы включают ТНР (тетрагидропираниловый эфир).

Выражение "соединение формулы (I) и его соли и сольваты" относится к соединениям формулы (I), солям соединений формулы (I), сольватам соединений формулы (I) и сольватам солей соединений формулы (I).

Термин "лекарственное средство", "лекарственное средство вещество", "активный фармацевтический ингредиент" и т.п. относится к соединению (например, соединениям формулы (I) и соединениям, конкретно названным выше), которое может быть использовано для лечения субъекта при необходимости лечения.

Термин "вспомогательное вещество" относится к веществу, которое может влиять на биодоступность лекарственного средства, но в остальном фармакологически неактивно.

Термин "фармацевтически приемлемые" вещества относятся к веществам, которые согласно здравому медицинскому суждению пригодны для использования при контакте с тканями субъектов без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., соизмеримы с разумным соотношением польза-риск и являются эффективными при их предполагаемом использовании.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации одного или нескольких лекарственных веществ и одного или нескольких вспомогательных веществ.

Термин "субъект", как он используется в настоящем документе, относится к человеку и млекопитающему, не относящемуся к человеку. Примеры млекопитающего, не относящегося к человеку, включают сельскохозяйственных животных, таких как овцы, лошади, коровы, свиньи, козы, кролики и олени; и домашних животных, таких как кошки, собаки, грызуны и лошади.

Выражение "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства относится к количеству лекарственного средства или композиции, которое является эффективным при лечении субъекта и таким образом производит желаемое терапевтическое, благоприятное, ингибирующее или профилактическое действие. Терапевтически эффективное количество может зависеть, помимо прочего, от веса и возраста субъекта и пути введения.

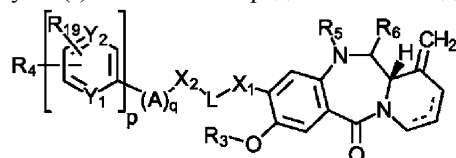
Термин "лечение" относится к реверсированию, облегчению, ингибированию прогрессирования или к предотвращению нарушения, заболевания или состояния, к которым относится этот термин, или к реверсированию, облегчению, ингибированию или предотвращению одного или нескольких симптомов такого нарушения, заболевания или состояния.

"Излечение" относится к действию "лечения", определенного непосредственно выше.

Как определено в настоящем документе, термин "содержащий" означает "включающий по меньшей мере в какой-то степени" и должен быть охватывающим или неограниченным. При интерпретации каждого утверждения в этом описании, которое включает в себя термин "содержащий", могут также присутствовать признаки, элементы и/или стадии, отличные от тех, которые предваряются термином. Связанные термины, такие как "содержать" и "содержит", должны интерпретироваться таким же образом.

R₁.

R₁ выбран из R₇, =CH₂, =CH-(CH₂)_m-CH₃, =O, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-SO₂R₇, O-SO₂R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈. Для вариантов, когда R₁ выбран из =CH₂, =CH-(CH₂)_m-CH₃ и =O, атом углерода C-кольца, к которому он присоединен, не может иметь необязательную двойную связь для соответствия требованиям валентности в молекуле. Например, если R₁ представляет собой =CH₂ и расположен в положении C1 C-кольца, соседнего с конденсированным углеродом C-кольца, и R₂ представляет собой H, тогда полученное соединение формулы (I) может быть представлено в виде



Предпочтительно R₁ выбран из R₇, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-SO₂R₇, O-SO₂R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈.

Предпочтительно R₁ выбран из R₇, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈.

Предпочтительно R₁ выбран из R₇, OR₇, CO₂R₇, NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, C(O)R₇ и C(O)NR₇R₈.

Предпочтительно R_1 выбран из R_7 , OR_7 , CO_2R_7 , $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$, $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$, $C(O)R_7$ и $C(O)NR_7R_8$.

Предпочтительно R_1 выбран из R_7 , $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ и $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$.

В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой H.

R_2 .

R_2 выбран из R_9 , $(CH_2)_r-OR_9$, $(CH_2)_r-CO_2R_9$, $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$, $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$, $NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$, $(CH_2)_r-SO_2R_9$, $O-SO_2R_9$, $(CH_2)_r-COR_9$ и $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$.

Предпочтительно R_2 выбран из R_9 , $(CH_2)_r-OR_9$, $(CH_2)_r-CO_2R_9$, $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$, $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$, $NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$, $(CH_2)_r-COR_9$ и $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$.

Предпочтительно R_2 выбран из R_9 , OR_9 , CO_2R_9 , NR_9R_{10} , $NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$, COR_9 и $C(O)NR_9R_{10}$.

Предпочтительно R_2 выбран из R_9 , OR_9 , CO_2R_9 , $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$, $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$, COR_9 и $C(O)NR_9R_{10}$.

Предпочтительно R_2 выбран из R_9 , $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ и $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H.

R_3 .

Предпочтительно R_3 выбран из H, C_{1-6} -алкила и CH_2Ph . Предпочтительно R_3 выбран из H, метила, этила и CH_2Ph . Более предпочтительно R_3 выбран из метила и этила. Более предпочтительно R_3 представляет собой метил.

R_4 .

R_4 выбран из фенила и C_{5-9} -гетероарильных групп, необязательно замещенных до трех необязательными группами заместителей. Следовательно, любая из фенильной группы или C_{5-9} -гетероарильных групп, выбранных для R_4 , необязательно может быть замещена до трех необязательными группами заместителей.

Предпочтительно R_4 выбран из фенила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила и бензотиазолила, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-R_{24}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$.

Предпочтительно R_4 выбран из фенила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила и бензотиазолила, необязательно замещенных одной или двумя необязательными группами заместителей, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$; $C(=O)-NH-R_{24}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$.

Предпочтительно R_4 выбран из фенила, N-метилпирролила, тиофенила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, бензотиофенила, N-метилбензоимидазолила и бензотиазолила, необязательно замещенных одной или двумя необязательными группами заместителей, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-R_{24}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$.

Предпочтительно R_4 необязательно замещен до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NH_2$, $(CH_2)_j-NH_2$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NH_2$, $C(=O)-NH-R_{24}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NH_2$.

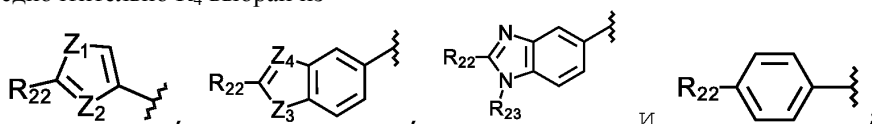
Предпочтительно R_4 необязательно замещен $C(=O)-NH-R_{24}$, где R_{24} представляет собой $-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$, и фениленовая группа $-C_6H_4-$ является паразамещенной.

Предпочтительно R_4 необязательно замещен до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, метила, этила, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CO_2H , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $O-(CH_2)_k-NH_2$ и $(CH_2)_j-NH_2$.

Предпочтительно R_4 необязательно замещен одной или двумя необязательными группами заместителей.

Более предпочтительно R_4 необязательно замещен одной необязательной группой заместителя.

Более предпочтительно R_4 выбран из



где Z_1 выбран из NH, N- CH_3 , S и O;

Z_2 выбран из CH и N;

Z_3 выбран из S и O;

Z_4 выбран из CH и N;

R_{22} выбран из $(CH_2)_jCO_2R_{11}$, $(CH_2)_jNR_{11}R_{12}$ и $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$;

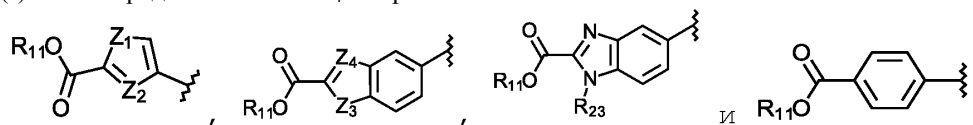
R_{18} выбран из CO_2R_{11} и $NR_{11}R_{12}$;

j выбран из целого числа от 0 до 6;

R_{11} и R_{12} независимо выбраны из H и C_{1-6} -алкила; и

R_{23} выбран из H и C_{1-6} -алкила.

Волнистая линия указывает точку присоединения вышеуказанной группы R_4 к остатку соединения формулы (I). Более предпочтительно R_4 выбран из



где Z_1 выбран из NH, N-CH₃, S и O;

Z_2 выбран из CH и N;

Z_3 выбран из S и O;

Z_4 выбран из CH и N;

R_{11} выбран из H и C_{1-6} -алкила; и

R_{23} выбран из H и C_{1-6} -алкила.

R_5 и R_6 .

Предпочтительно для (iii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OC_{1-6} -алкил, выбранный из O-CH₃ и O-CH₂CH₃.

Более предпочтительно (i) R_5 и R_6 вместе образуют двойную связь.

R_7 .

Предпочтительно R_7 выбран из H, C_{1-12} -алкила, C_{5-9} -гетероарила, C_{6-15} -гетероарилалкила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_7 выбран из H, C_{1-12} -алкила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_7 выбран из H, C_{1-6} -алкила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_7 выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, необязательно замещенных до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_7 выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, фенила, бензила и фенетила, необязательно замещенных до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

В некоторых вариантах осуществления R_7 выбран из H, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила.

Предпочтительно R_9 выбран из H, C_{1-12} -алкила, C_{5-9} -гетероарила, C_{6-15} -гетероарилалкила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_9 выбран из H, C_{1-12} -алкила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_9 выбран из H, C_{1-6} -алкила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_9 выбран из H, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, пиррол-3-илметила, пиррол-4-илметила, имидазол-2-илметила, имидазол-4-илметила, тиофен-3-илметила, фуран-3-илметила, фенила, бензила и фенетила, необязательно замещенных до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

Предпочтительно R_9 выбран из H, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, индолила, N-метилиндолила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила, бензотиазолила, фенила, бензила и фенетила, необязательно замещенных до трех группами, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из H, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила.

$R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{20}$ и R_{21} .

Предпочтительно каждый из $R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{20}$ и R_{21} независимо выбраны из H, метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, втор-бутила, изобутила и трет-бутила.

Предпочтительно каждый из $R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{20}$ и R_{21} независимо выбраны из H, метила и этила.

Предпочтительно R_8 представляет собой H.

Предпочтительно R_{10} представляет собой H.

Предпочтительно каждый R_{11} независимо выбран из H и метила.

Предпочтительно каждый R_{12} независимо выбран из H и метила; более предпочтительно каждый R_{12} представляет собой H.

Предпочтительно R_{13} представляет собой H.

Предпочтительно R_{14} представляет собой H.

Предпочтительно R_{15} представляет собой H.

Предпочтительно R_{16} представляет собой H.

Предпочтительно R_{17} представляет собой метил.

Предпочтительно R_{20} представляет собой H.

Предпочтительно R_{21} представляет собой H.

R_{18} .

Предпочтительно R_{18} выбран из $CO_2H, CO_2CH_3, CO_2CH_2CH_3, NH(CH_3)$ и NH_2 .

R_{19} .

Предпочтительно R_{19} выбран из H, $(CH_2)_t-N(CH_2CH_3)_2, (CH_2)_t-N(CH_3)_2, (CH_2)_t-NH(CH_2CH_3), (CH_2)_t-NH(CH_3)$ и $(CH_2)_t-NH_2$.

Более предпочтительно R_{19} выбран из H и $(CH_2)_t-NH_2$.

R_{24} .

Предпочтительно R_{24} представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, метила, этила, пропила, $OCH_3, OCH_2CH_3, CO_2H, CO_2CH_3, CO_2CH_2CH_3, O-(CH_2)_k-NH_2, O-(CH_2)_k-NH(CH_3), (CH_2)_j-NH_2, (CH_2)_j-NH(CH_3), C(=O)-NH-(CH_2)_k-NH_2, C(=O)-NH-(CH_2)_k-NH(CH_3), C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NH(CH_3)$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NH_2$.

Предпочтительно R_{24} представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, метила, этила, $OCH_3, OCH_2CH_3, CO_2H, CO_2CH_3, CO_2CH_2CH_3, O-(CH_2)_k-NH_2$ и $(CH_2)_j-NH_2$.

Предпочтительно R_{24} представляет собой паразамещенную фенильную группу.

Более предпочтительно, в некоторых аспектах R_{24} представляет собой $-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$, где R_{18} выбран из CO_2R_{11} и $NR_{11}R_{12}$.

j.

В каждом случае j независимо выбран из целого числа от 0 до 6, следовательно, каждый j независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно каждый j независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

Более предпочтительно каждый j независимо выбран из 0 и 1.

Более предпочтительно каждый j обозначает 0.

k.

В каждом случае k независимо выбран из целого числа от 1 до 6, следовательно, каждый k независимо выбран из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно каждый k независимо выбран из 1, 2 и 3.

Более предпочтительно каждый k обозначает 1.

m.

m выбран из целого числа от 0 до 6, следовательно, m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно m выбран из 0, 1, 2 и 3.

Более предпочтительно m выбран из 0 и 1.

Более предпочтительно m обозначает 0.

n.

n выбран из целого числа от 1 до 6, следовательно, n выбран из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно n выбран из 1, 2 и 3.

Более предпочтительно n обозначает 1.

г.

г выбран из целого числа от 0 до 6, следовательно, г выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно R выбран из 0, 1, 2 и 3.

Более предпочтительно R выбран из 0 и 1.

Более предпочтительно R обозначает 0.

s.

s выбран из целого числа от 1 до 6, следовательно, s выбран из 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно s выбран из 1, 2 и 3.

Более предпочтительно s обозначает 1.

t.

t выбран из целого числа от 0 до 6, следовательно, t выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

Предпочтительно t выбран из 0, 1, 2 и 3.

Более предпочтительно t выбран из 0 и 1.

Более предпочтительно t обозначает 0.

Y₁.

Y₁ представляет собой N или CH; предпочтительно Y₁ представляет собой CH.

Y₂ представляет собой N или CH; предпочтительно Y₂ представляет собой CH.

X₁.

Предпочтительно X₁ выбран из O, S, NH, CH₂, CH₂O, C(=O), C(=O)NR₁₃, NR₁₃C(=O), O-C(O) и C(O)-O.

Предпочтительно X₁ выбран из O, C(=O), C(=O)NR₁₃ и NR₁₃C(=O).

Более предпочтительно X₁ выбран из O, C(=O)NH и NHC(=O).

Более предпочтительно X₁ представляет собой O.

Предпочтительно X₂ выбран из O, S, NH, CH₂, CH₂O, C(=O), C(=O)NR₁₅, NR₁₅C(=O), O-C(O) и C(O)-O или отсутствует.

Предпочтительно X₂ выбран из O, C(=O), C(=O)NR₁₅ и NR₁₅C(=O) или отсутствует.

Более предпочтительно X₂ выбран из O, C(=O)NH и NHC(=O).

Предпочтительно X₂ является таким же, что и X₁.

Более предпочтительно X₂ представляет собой O.

L.

L представляет собой линкерную группу. Предпочтительно, когда какая-либо из пептидной цепи, алкиленовой цепи, параформальдегидной цепи или полиэтиленгликолевой цепи прерывается одним или несколькими гетероатомами (например, N, O и S), и/или одним или несколькими C₅₋₉-гетероариленовыми группами (например, пирролиллен, пиразолиллен, пиразолиллен, 1,2,3-триазолиллен, пиридиниллен), и/или одной или несколькими фениленовыми группами. Более предпочтительно, когда цепи могут быть прерваны от одного до трех гетероатомами, и/или от одной до трех C₅₋₉-гетероариленовыми группами, и/или от одной до трех фениленовыми группами.

Предпочтительно L выбран из пептидной цепи, имеющей от 2 до 5 аминокислот, от 2 до 4 аминокислот, от 2 до 3 аминокислот; алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 11 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 9 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода, которая может содержать одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод; параформальдегидной цепи -(OCH₂)₁₋₁₂-, -(OCH₂)₁₋₁₁-, -(OCH₂)₁₋₁₀-, -(OCH₂)₁₋₉-, -(OCH₂)₁₋₈-, -(OCH₂)₁₋₇-, -(OCH₂)₁₋₆-, -(OCH₂)₁₋₅-, -(OCH₂)₁₋₄-, -(OCH₂)₁₋₃-; полиэтиленгликолевой цепи -(OCH₂CH₂)₁₋₅-, цепи -(OCH₂CH₂)₁₋₄-, цепи -(OCH₂CH₂)₁₋₃-, где цепи могут быть прерваны одним или несколькими гетероатомами, и/или C₅₋₉-гетероариленовыми группами, и/или от одной до трех фениленовыми группами.

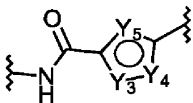
Более предпочтительно L может быть выбран из алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, которая может иметь одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод.

Более предпочтительно L может быть выбран из CH=CH, CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$.

А.

В одном варианте осуществления А представляет собой А1

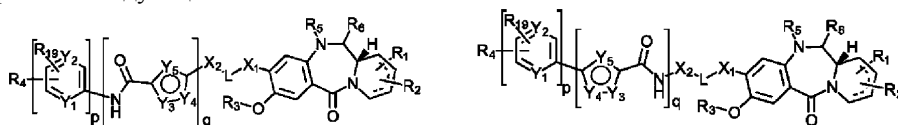


А1

где в каждой группе А1 один из Y_3 и Y_4 независимо выбран из N-R₁₇, S и O; и другой из Y_3 и Y_4 представляет собой CH; и Y_5 независимо выбран из CH, N, S и COH.

В этом варианте осуществления, когда q выбран из 2, 3, 4, 5 и 6, тогда А будет содержать разные группы А1, соединенные друг с другом.

Следовательно, 5-членное кольцо, содержащее Y_3 , Y_4 и Y_5 , представляет собой гетероарильное кольцо. Эта группа А1 может быть присоединена к остатку молекулы в любом направлении. Следовательно, когда А представляет собой А1, как в вышеуказанном варианте осуществления, соединение формулы (I) выбрано из следующих:



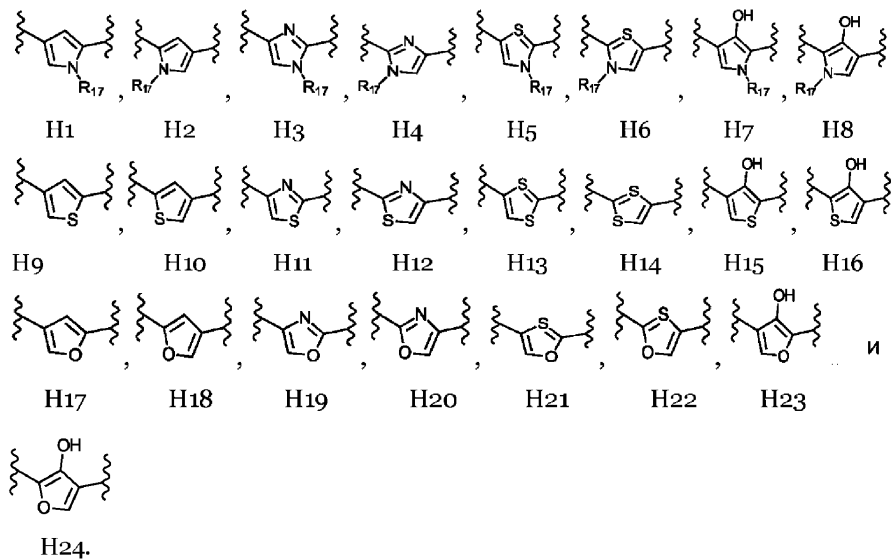
(II)

и

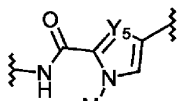
(III).

Более предпочтительно, когда А представляет собой А1, соединение формулы (I) представляет собой соединение (II).

Следовательно, гетероарильное кольцо, содержащее Y_3 , Y_4 и Y_5 , выбрано из одной из следующих групп:



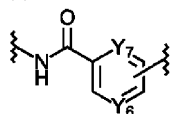
Более предпочтительно А представляет собой



А3

где Y_5 выбран из CH и N.

В другом варианте осуществления А представляет собой А2

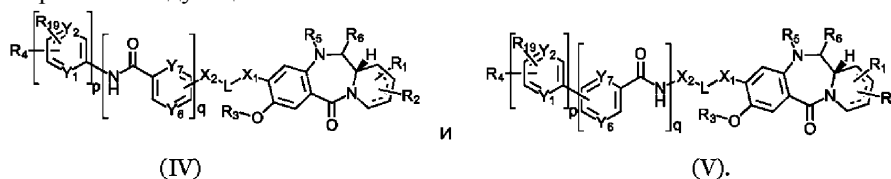


А2

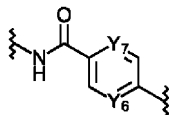
где в каждой группе А2 один из Y_6 и Y_7 независимо выбран из N и CH; и другой из Y_6 и Y_7 представляет собой CH.

Следовательно, 6-членное кольцо, содержащее Y_6 и Y_7 , представляет собой фенильное или пиридиальное кольцо. Группа А2 может быть присоединена к остатку молекулы в любом направлении. Следо-

вательно, когда А представляет собой А2, как в вышеуказанном варианте осуществления, соединение формулы (I) выбрано из следующих:



Более предпочтительно, когда А представляет собой А2, соединение формулы (I) представляет собой соединение (IV). Предпочтительно А представляет собой А4



А4.

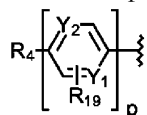
Более предпочтительно Y₆ представляет собой СН; и Y₇ представляет собой СН.

q.

Предпочтительно q выбран из 0, 1, 2 и 3. Более предпочтительно, q обозначает 0 или 1.

6-Членное ароматическое кольцо.

Предпочтительно 6-членное ароматическое кольцо формулы (I) является параподставленным

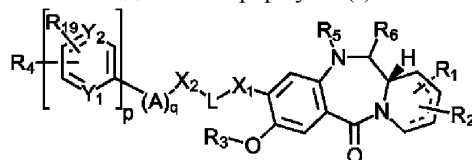


Более предпочтительно 6-членное ароматическое кольцо формулы (I) представляет собой



Необязательные двойные связи в С-кольце.

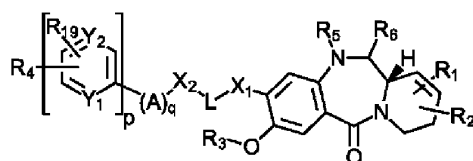
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

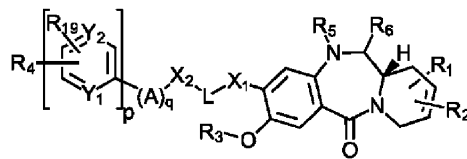
где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между одним и более С1 и С2; С2 и С3; и С3 и С4.

В одном аспекте соединение формулы (I) содержит двойную связь между С1 и С2 с образованием соединения формулы (VI)



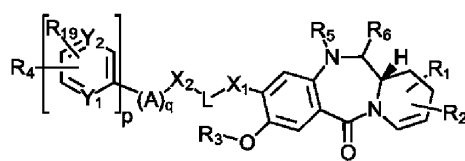
(VI)

В другом аспекте соединение формулы (I) содержит двойную связь между С2 и С3 с образованием соединения формулы (VII)



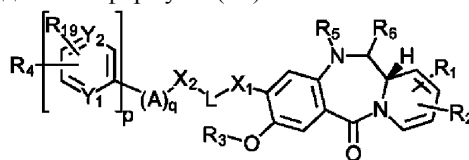
(VII)

В другом аспекте соединение формулы (I) содержит двойную связь между C3 и C4 с образованием соединения формулы (VIII)



(VIII)

В другом аспекте соединение формулы (I) содержит двойную связь между C1 и C2 и двойную связь между C3 и C4 с образованием соединения формулы (IX)



(IX)

Другие ограничения.

Возможные варианты соединений формулы (I) включают условие, что, когда p обозначает O и A представляет собой A1, тогда

- (a) по меньшей мере в одной группе A1 один из Y_3 и Y_4 выбран из S и O; или
- (b) по меньшей мере в одной группе A1 Y_5 представляет собой S; или
- (c) R_4 не представляет собой необязательно замещенный пирролил или имидазол.

Когда q выбран из 2, 3, 4, 5 и 6, групп A1 будет больше, чем одна.

Следовательно, когда p обозначает 0 и A представляет собой A1, по условию требуется наличие по меньшей мере одной арильной группы или альтернативно наличие гетероарильной группы (либо как части A1, либо R_4), которая не содержит 5-членное пиррольное или имидазольное кольцо или необязательно замещенные производные, такие как N-метилпиррольное или N-метилимидазольное кольцо. В результате это условие исключает соединения формулы (I), имеющие чисто полипиррольную, или полиимидазольную, или полипирролимидазольную группу с длинной цепью, присоединенную к PDD. Соединения, имеющие такие длинноцепочечные группы, как правило, относительно слабо цитотоксичны.

В некоторых аспектах подходящие возможные варианты соединений формулы (I) включают условие, что, когда p обозначает O и A представляет собой A1, тогда

- (a) 5-членное кольцо в A1 выбрано из H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H21, H22, H23 и H24; или

- (b) 5-членное кольцо в A1 выбрано из H5 и H6; или

(c) R_4 выбран из фенила, фурилы, тиофенила, оксазолила, тиазолила, пиридила, бензофурилы, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила и бензотиазолила, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$.

В некоторых аспектах подходящие возможные варианты соединений формулы (I) включают условие, что, когда p обозначает O и A представляет собой A1, тогда

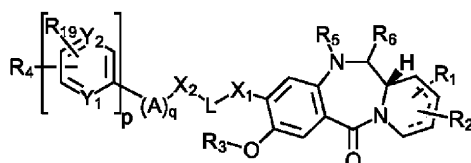
- (a) 5-членное кольцо в A1 выбрано из H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H21, H22, H23 и H24; или

- (b) 5-членное кольцо в A1 выбрано из H5 и H6; или

(c) R_4 выбран из фенила и C_9 -гетероарильных групп, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$, $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$, при условии, что C_{5-9} -гетероарил не является индолилом.

Подходящие структуры.

Соединение формулы (I)

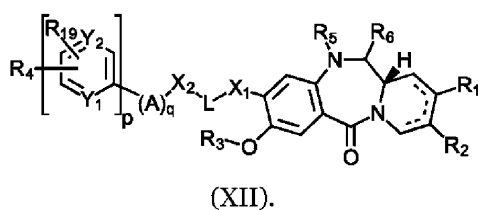
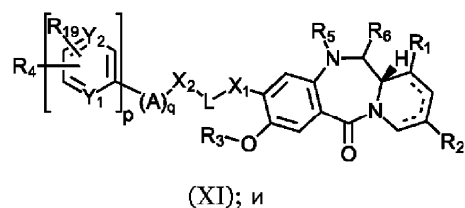
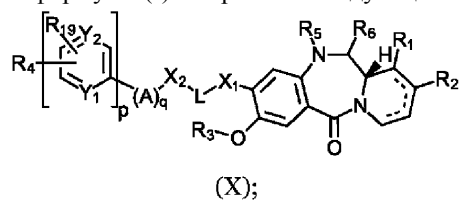


(I)

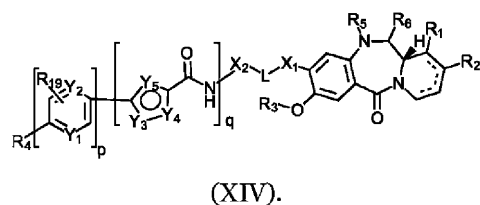
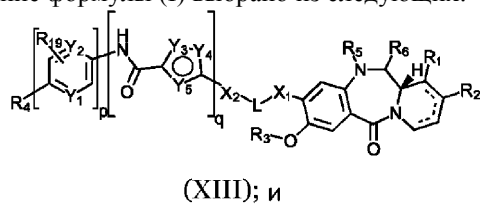
изображается без указания положения R_1 и R_2 на C-кольце. Следовательно, R_1 и R_2 могут присутствовать в любом положении C-кольца при условии соблюдения требований валентности. Поскольку кон-

денсированный углерод и азот С-кольца имеют все их показанные заместители, это означает, что R₁ и R₂ могут присутствовать на любом из неконденсированных атомов углерода С-кольца (т.е. в положениях С₁, С₂, С₃ или С₄, как указано выше). Подходящие R₁ и R₂ присутствуют на двух разных неконденсированных атомах углерода С-кольца.

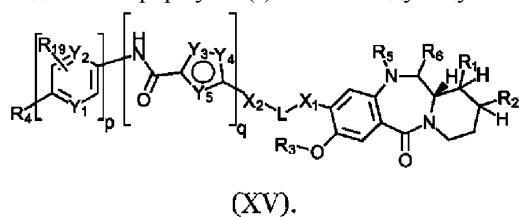
В одном аспекте соединение формулы (I) выбрано из следующих:



В другом аспекте соединение формулы (I) выбрано из следующих:

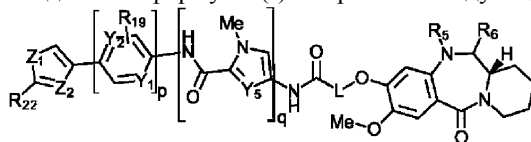


Более предпочтительно соединение формулы (I) имеет следующую структуру:

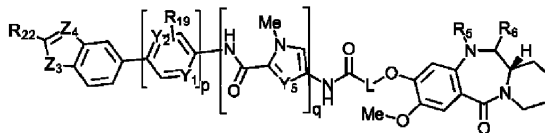


Для соединений формулы (XV), где R₁ и/или R₂ являются заместителями, отличными от H, атомы углерода в С-кольце, к которым присоединены любые такие заместители, будут являться стерическими центрами. В формуле (XV) R₁ и R₂ изображены без указания стереохимии атомов углерода на С-кольце, к которому они присоединены.

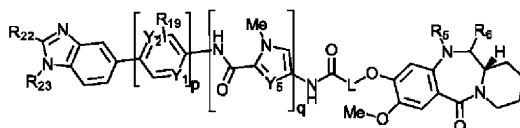
Более предпочтительно соединение формулы (I) выбрано из следующих:



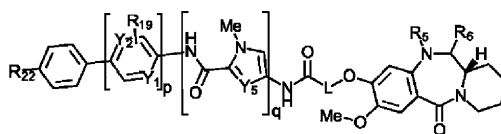
(XVI);



(XVII);



(XVIII); и



(XIX)

где q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

p обозначает 0 или 1;

L представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 12 атомов углерода;

Y₁ представляет собой N или CH;

Y₂ представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH;

Y₅ выбран из CH и N;

Z₁ выбран из O, S, NH и N-CH₃;

Z₂ выбран из CH и N;

Z₃ выбран из S и O;

Z₄ выбран из CH и N;

R₂₂ выбран из (CH₂)_jCO₂H, (CH₂)_jCO₂C₁₋₆-алкила, (CH₂)_jNR₁₁R₁₂ и C(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_t-R₁₈;

R₁₈ выбран из CO₂R₁₁ и NR₁₁R₁₂;

R₁₉ выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

j и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6; и

R₁₁, R₁₂ и R₂₃ независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкил,

и также

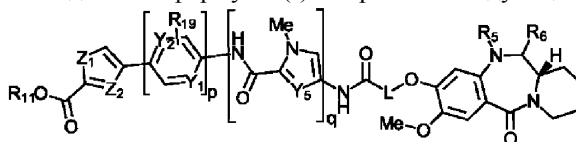
(i) R₅ и R₆ вместе образуют двойную связь;

(ii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OH; или

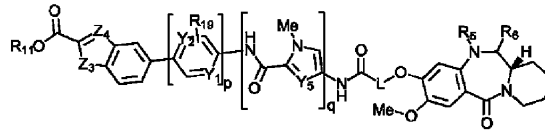
(iii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OC₁₋₆-алкил,

при условии, что, когда соединение представляет собой (XVI) и p обозначает 0, тогда Z₁ выбран из O и S.

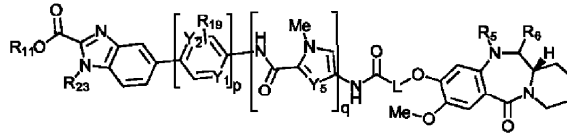
Более предпочтительно соединение формулы (I) выбрано из следующих:



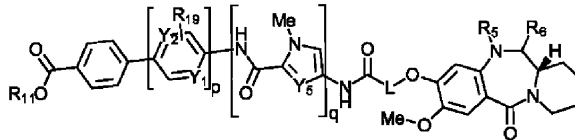
(XX);



(XXI);



(XXII); и



(XXIII);

где q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

p обозначает 0 или 1;

L представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 12 атомов углерода;

Y₁ представляет собой N или CH;

Y₂ представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH;

Y₅ выбран из CH и N;

Z₁ выбран из O, S, NH и N-CH₃;

Z₂ выбран из CH и N;

Z₃ выбран из S и O;

Z₄ выбран из CH и N;

R₁₉ выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

t выбран из целого числа от 0 до 6;

R₁₁, R₂₀, R₂₁ и R₂₃ независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила;

и также

(i) R₅ и R₆ вместе образуют двойную связь;

(ii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OH; или

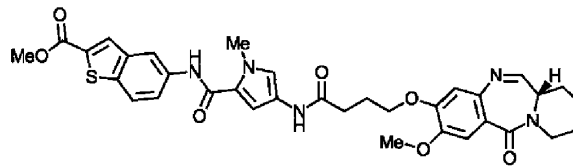
(iii) R₅ представляет собой H и R₆ представляет собой OC₁₋₆-алкил,

при условии, что, когда соединение представляет собой (XX) и p обозначает 0, тогда Z₁ выбран из O

и S.

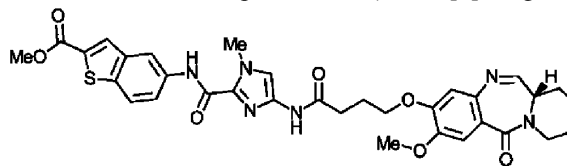
Более предпочтительно соединение формулы (I) выбрано из следующих:

(a) метил (S)-5-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо-[b]тиофен-2-карбоксилат (13)



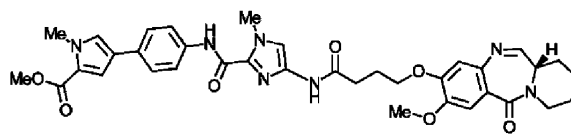
(13);

(b) метил (S)-5-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)бензо-[b]тиофен-2-карбоксилат (17)



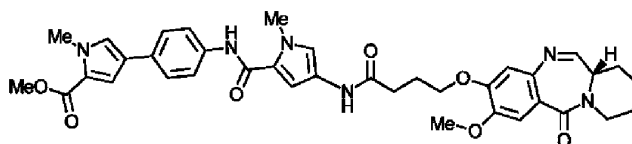
(17);

(с) метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (20)



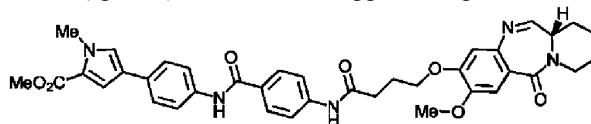
(20);

(d) метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (24)



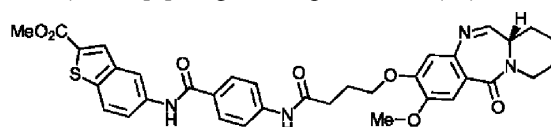
(24);

(e) метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-бензамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (28)



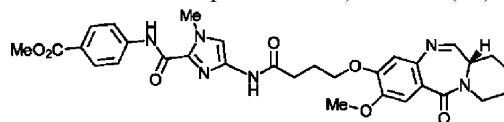
(28);

(f) метил (S)-5-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-бензамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилат (30)



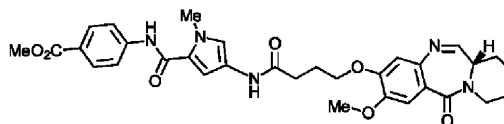
(30);

(g) метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)бензоат (34)



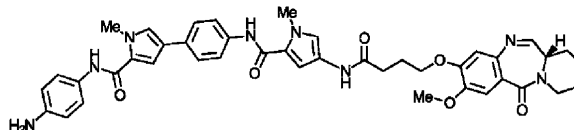
(34);

(h) метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат (38)



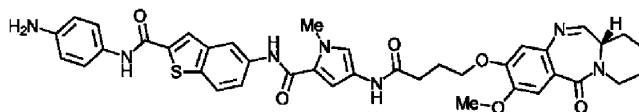
(38);

(i) (S)-N-(4-аминофенил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидро-бензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (41)



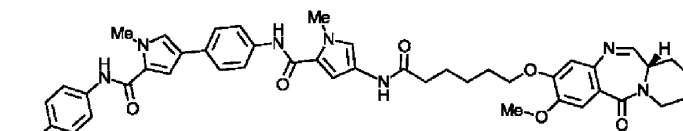
(41);

(j) (S)-N-(2-((4-аминофенил)карбамоил)бензо[b]тиофен-5-ил)-4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)-бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (47)



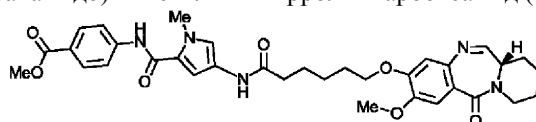
(47);

(k) Метил 5-(4-((трет-буксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (62)



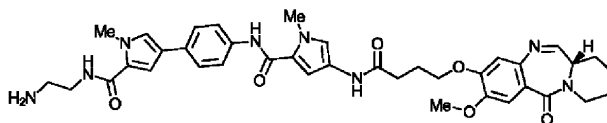
(62);

(l) (S)-N-(4-аминофенил)-4-(6-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (66)



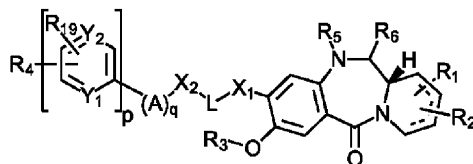
(66);

(m) (S)-N-(2-аминоэтил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидро-бензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (68)



(68).

В еще одном аспекте предложено соединение формулы (I)



(I)

и его соли и сольваты,

где пунктирные линии указывают на необязательное наличие двойной связи между одним и более C1 и C2; C2 и C3; и C3 и C4;

R₁ выбран из R₇, =CH₂, =CH-(CH₂)_m-CH₃, =O, (CH₂)_m-OR₇, (CH₂)_m-CO₂R₇, (CH₂)_m-NR₇R₈, O-(CH₂)_n-NR₇R₈, NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇, O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇, (CH₂)_m-SO₂R₇, O-SO₂R₇, (CH₂)_m-C(O)R₇ и (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈;

R₂ выбран из R₉, =CH₂, =CH-(CH₂)_r-CH₃, =O, (CH₂)_r-OR₉, (CH₂)_r-CO₂R₉, (CH₂)_r-NR₉R₁₀, O-(CH₂)_s-NR₉R₁₀, NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-NH-C(O)-R₉, O-(CH₂)_s-C(O)-NH-R₉, (CH₂)_r-SO₂R₉, O-SO₂R₉, (CH₂)_r-COR₉ и (CH₂)_r-C(O)NR₉R₁₀;

R₃ выбран из H, C₁₋₁₂-алкила и CH₂Ph;

R₄ выбран из фенила и C₅₋₉-гетероарильных групп, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C₁₋₆-алкила, OC₁₋₆-алкила, (CH₂)_j-CO₂R₁₁, O-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, (CH₂)_l-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_j-R₁₈ и C(=O)-NH-(CH₂)_k-C(=NH)NR₁₁R₁₂;

R₁₉ выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

Y₁ представляет собой N или CH;

Y₂ представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y₁ и Y₂ представляет собой CH;

p обозначает 0 или 1;

j, m, r и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6;

k, n и s независимо выбраны из целого числа от 1 до 6;

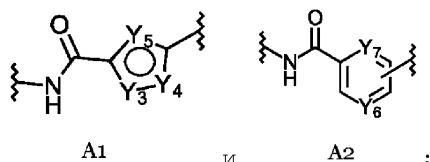
X₁ выбран из O, S, NR₁₃, CR₁₃R₁₄, CR₁₃R₁₄O, C(=O), C(=O)NR₁₃, NR₁₃C(=O), O-C(O) и C(O)-O;

L выбран из аминокислоты, пептидной цепи, имеющей от 2 до 6 аминокислот, алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, которая может иметь одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод, параформальдегидной цепи $(\text{OCH}_2)_{1-12}$, полиэтиленгликолевой цепи $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{1-6}$, где цепи могут быть прерваны одним или несколькими группами O, S, и/или NH, и/или C_{3-9} -гетероариленом и/или фениленом;

X_2 выбран из O, S, NR_{15} , $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}$, $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}$, $\text{NR}_{15}\text{C}(=\text{O})$, $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ и $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ или отсутствует;

q выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

A выбран из



в каждой группе A1 один из Y_3 и Y_4 независимо выбран из N- R_{17} , S и O; и другой из Y_3 и Y_4 представляет собой CH; и Y_5 независимо выбран из CH, N, S и COH; и

в каждой группе A2 один из Y_6 и Y_7 независимо выбран из N и CH; и другой из Y_6 и Y_7 представляет собой CH;

R_7 и R_9 независимо выбраны из H, C_{1-12} -алкильной, C_{5-9} -гетероарильной, C_{6-15} -гетероарилалкильной, фенильной и C_{7-12} -аралкильной групп, где гетероарильная, гетероарилалкильная, фенильная и аралкильная группы необязательно замещены до трех необязательными заместителями, выбранными из C_{1-6} -алкила, OH, OC_{1-6} -алкила;

R_{18} выбран из CO_2R_{11} и $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из H и C_{1-6} -алкила; и

(i) R_5 и R_6 вместе образуют двойную связь; или

(ii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OH; или

(iii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OC_{1-6} -алкил.

Применение.

Настоящее изобретение находит применение при лечении пролиферативных заболеваний.

В некоторых аспектах предложен способ лечения пролиферативного заболевания, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) и его соли и сольватов или композиции, содержащей соединение формулы (I) и его соли и сольваты.

В некоторых аспектах предложен способ лечения пролиферативного заболевания, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества таргетного конъюгата, содержащего соединение формулы (I) и его соли и сольваты.

В некоторых аспектах предложен способ лечения пролиферативного заболевания, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества конъюгата антитело-лекарственное средство, содержащего соединение формулы (I) и его соли и сольваты.

Термин "пролиферативное заболевание" относится к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или аномальных клеток, что является нежелательным, например неопластический или гиперпластический рост либо *in vitro*, либо *in vivo*. Примеры пролиферативных состояний включают, но этим не ограничиваются, доброкачественную, предзлокачественную и злокачественную клеточную пролиферацию, включая, но этим не ограничиваясь, новообразования и опухоли (например, гистiocитомы, глиомы, астроцитомы, остеомы), рак (например, рак легких, мелкоклеточный рак легких, гепатоцеллюлярный рак, гастриальный или рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак кишечника, рак толстой кишки, гепатому, рак груди, глиобластому, рак шейки матки, рак яичников, рак глотки (или пищевода), рак полости рта, рак простаты, тестикулярный рак, рак печени, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, рак матки, карциному слюнной железы, рак почки или ренальный рак, рак простаты, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, анальную карциному, карциному полового члена, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак мозга, саркому, остеосаркому, саркому Капоши, меланому), лейкемию, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные расстройства (например, соединительных тканей) и атеросклероз.

Преимущественно пролиферативное заболевание выбрано из рака мочевого пузыря, рака кости, рака кишечника, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, лейкемии, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, рака пищевода, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, рака почки, ретинобластомы, саркомы, рака кожи, рака желудка, тестикулярного рака, рака щитовидной железы и рака матки. Предпочтительно пролиферативное заболевание выбрано из рака груди и рака шейки матки.

Лечению может быть подвергнут любой тип клетки, включая, но этим не ограничиваясь, кости, глаза, головы и шеи, легких, желудочно-кишечные (включая, например, рта, пищевода, кишечника, толстой

кишки), молочной железы, шейки матки, яичника, матки, простаты, печени (печеночные), почки (рентальные), мочевого пузыря, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

Специалист в данной области для любого конкретного типа клетки легко может определить, возможно или нет с помощью соединения-кандидата лечить пролиферативное состояние.

Подходящими субъектами являются человек, сельскохозяйственные животные и домашние животные.

В еще одном аспекте соединение формулы (I) и его соли и сольваты могут быть связаны либо прямо, либо косвенно с целевым агентом (например, антитело, фрагмент антитела, гормон и т.д.) с получением целевого конъюгата. Целевые конъюгаты по настоящему изобретению могут содержать одно или несколько соединений формулы (I) (или их соли и сольваты). Различные целевые конъюгаты известны в данной области и могут быть использованы с соединением формулы (I) и его солями и сольватами. Например, в конкретном аспекте целевой конъюгат представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство, где одно или несколько соединений формулы (I) соединены, прямо или косвенно с антителом. Таким образом, соединение формулы (I) и его соли и сольваты, могут быть использованы в качестве полезной нагрузки на целевом конъюгате.

Соответственно соединение формулы (I) и его соли и сольваты для использования в качестве лекарственного средства в целевом конъюгате получают присоединением соединения формулы (I) и его солей и сольватов к целевому агенту либо непосредственно, либо посредством необязательной линкерной группы. Предпочтительно соединение формулы (I) и его соли и сольваты прикрепляют к целевому агенту через линкерную группу. Предпочтительно целевой конъюгат используется для лечения заболевания, более конкретно пролиферативного заболевания. Предпочтительно лекарственное средство может быть присоединено с помощью функциональной группы, которую оно содержит, к целевому агенту либо напрямую, либо через линкерную группу. Обычно лекарственное средство содержит, или может быть модифицировано, чтобы содержать, одну или несколько функциональных групп, таких как аминная, гидроксильная или карбоксильная группы, для присоединения лекарственного средства к целевому агенту либо напрямую, либо через линкерную группу. В некоторых аспектах один или несколько атомов или групп соединений формулы (I) могут быть элиминированы в процессе связывания лекарственного средства с антителом. В некоторых аспектах целевой агент связывается с поверхностью клетки рецептора или связанного с опухолью антигена. В некоторых аспектах целевой агент представляет собой антитело. В некоторых аспектах целевой агент представляет собой гормон. В некоторых аспектах целевой агент представляет собой белок. В некоторых аспектах целевой агент представляет собой полипептид. В некоторых аспектах целевой агент представляет собой небольшую молекулу (например, фолиевая кислота).

Соединения формулы (I) находят применение в качестве полезной нагрузки антител или фрагментов антител. Соединения формулы (I) легко образуют конъюгаты с антителами или фрагментами антител.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство. Для лечения пациентов с онкологическими, иммунологическими и ангиогенными расстройствами была разработана антибактериальная терапия (Carter, P. (2006), *Nature Reviews Immunology*, 6:343-357). Использование конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), т.е. иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, т.е. лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток при лечении рака, нацеливает доставку лекарственного фрагмента в опухоли и внутриклеточное накопление, тогда как системное введение этих неконъюгированных лекарственных средств может привести к неприемлемым уровням токсичности для нормальных клеток (Xie et al. (2006), *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 6(3):281-291; Kovtun et al. (2006), *Cancer Res.*, 66(6):3214-3121; Law et al. (2006), *Cancer Res.*, 66(4):2328-2337; Wu et al. (2005), *Nature Biotech.*, 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005), *Current Opin. in Pharmacol.*, 5:543-549; Hamann P. (2005), *Expert Opin. Ther. Patents*, 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003), *Cancer Cell*, 3:207-212; Trail et al. (2003), *Cancer Immunol. Immunother.*, 52:328-337; Syrigos и Epenetos (1999), *Anticancer Research*, 19:605-614).

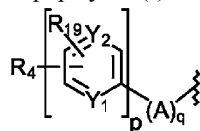
Таким образом, достигается максимальная эффективность при минимальной токсичности. Усилия по разработке и усовершенствованию ADC были сфокусированы на селективности моноклональных антител (mAbs), а также на механизме действия лекарственного средства, связывании лекарственного средства, соотношении лекарственное средство/антитело (нагрузка) и свойствах высвобождения лекарственного средства (Junutula, et al., 2008b, *Nature Biotech.*, 26(8):925-932; Doman et al. (2009), *Blood* 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO 2009/052249; McDonagh (2006), *Protein Eng. Design & Sel.*, 19(7):299-307; Doronina et al. (2006), *Bioconj. Chem.*, 17:114-124; Erickson et al. (2006), *CancerRes.* 66(8):1-8; et al. (2005), *Clin. CancerRes.*, 11:843-852; Jeffrey et al. (2005), *J. Med. Chem.*, 48:1344-1358; Hamblett et al. (2004), *Clin. Cancer Res.*, 10:7063-7070).

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) и его солям и сольватам для применения в качестве лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство. Соответственно соединение формулы (I) и его соли и сольваты для использования в качестве лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство получают присоединением со-

единения формулы (I) и его солей и сольватов к антителу либо непосредственно, либо через необязательную линкерную группу. Предпочтительно соединение формулы (I) и его соли и сольваты присоединяют к антителу через линкерную группу. Соответственно конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для лечения заболевания, более конкретно пролиферативного заболевания. Соответственно конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для лечения заболевания, более конкретно пролиферативного заболевания. Предпочтительно лекарственное средство может быть присоединено к антителу с помощью подходящей функциональной группы, которую оно содержит, либо непосредственно, либо через линкерную группу. Обычно лекарственное средство содержит или может быть модифицировано с целью содержать одну или несколько функциональных групп, таких как аминная, гидроксильная или карбокислотная группы, для присоединения лекарственного средства к антителу либо непосредственно, либо через линкерную группу. В некоторых аспектах антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой фрагмент антитела, такой как, но не ограничиваясь ими, одноцепочечное антитело. В некоторых аспектах один или несколько атомов или групп соединения формулы (I) могут быть элиминированы при присоединении лекарственного средства к антителу. В некоторых аспектах антитело связывается с рецептором клеточной поверхности или с ассоциированным с опухолью антигеном.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) и его солей и сольватов в качестве лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство. Соответственно применение соединения формулы (I) и его солей и сольватов в качестве лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство осуществляют присоединением соединения формулы (I) и его солей и сольватов к антителу либо непосредственно, либо через необязательную линкерную группу. Предпочтительно соединение формулы (I) и его соли и сольваты присоединяют к антителу через линкерную группу. Соответственно конъюгат антитело-лекарственное средство предназначен для лечения заболевания, более конкретно пролиферативного заболевания. Предпочтительно лекарственное средство может быть присоединено к антителу с помощью подходящей функциональной группы, которую он содержит, либо непосредственно, либо через линкерную группу. Обычно лекарственное средство содержит или может быть модифицировано с целью содержать одну или несколько функциональных групп, таких как аминная, гидроксильная или карбокислотная группы, для присоединения лекарственного средства к антителу либо непосредственно, либо через линкерную группу. В некоторых аспектах антитело в конъюгате антитело-лекарственное средство представляет собой фрагмент антитела, такой как, но не ограничиваясь им, одноцепочечное антитело. В некоторых аспектах один или несколько атомов или групп соединения формулы (I) могут быть элиминированы при присоединении лекарственного средства к антителу. В некоторых аспектах антитело связывается с рецептором клеточной поверхности или с ассоциированным с опухолью антигеном.

Группы заместителей соединений формулы (I) могут взаимодействовать с последовательностями ДНК и могут быть выбраны таким образом, чтобы таргетировать определенные последовательности. В частности, следующие группы в соединениях формулы (I)



могут быть подобраны для конкретных таргетируемых последовательностей. Следовательно, когда группы заместителей адаптируют указанным образом, то соединения формулы (I) находят применение в таргетной химиотерапии.

Антитела и фрагменты антител.

Термин "антитело" конкретно охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), интактные антитела и фрагменты антител, если они проявляют желаемую биологическую активность, например способность связывать желаемый антиген на клетке-мишени или ткани. Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизованными, химерными или производными от других видов. Антитело представляет собой белок, вырабатываемый иммунной системой, который способен распознавать и связываться с определенным антигеном (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, New York). Целевой антиген обычно имеет несколько сайтов связывания, также называемых эпитопами, распознаваемые CDR на антителе. Каждое антитело, которое специфически связывается с другим эпитопом, имеет другую структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело включает полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т.е. молекулу, которая содержит сайт связывания антигена, который иммуноспецифически связывает антиген интересующей мишени или его часть, причем такие мишени включают, но не ограничиваясь ими, раковые клетки или клетки, которые продуцируют аутоиммунные антитела, связанные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может быть любого вида (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (напри-

мер, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса или аллотипа (например, человеческий G1m1, G1m2, G1m3, non-G1m1 (это любой аллотип, отличный от G1m1), G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут быть получены из любых видов, включая человека, мышь или кролика.

Как используется в настоящем документе, выражение "связывает эпитоп" используется для обозначения того, что антитело связывает эпитоп с более высокой аффинностью, чем неспецифический партнер, такой как альбумин бычьей сыворотки (BSA, номер доступа Genbank GCBA76847, номер версии CAA76847.1 G1:3336842, дата обновления записи: 7 января 2011 г., 02:30 PM). В некоторых вариантах осуществления антитело связывает эпитоп с константой ассоциации (K_a) выше по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 104, 105 или 106 раз, чем константа ассоциации антител для BSA, при измерении в физиологических условиях.

Термин "фрагмент антитела" относится к части полноразмерного антитела, например к антигенсвязывающему или вариабельному участку. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и scFv; димеры; линейные антитела; фрагменты, продуцируемые библиотекой экспрессии Fab, анти-идиотипические (анти-Id) антитела, CDR (определяющая комплементарность область), молекулы одноцепочечных антител; и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител и эпитоп-связывающих фрагментов любого из вышеуказанных, которые иммуноспецифически связываются с целевыми антигенами, такими как, например, антигены раковых клеток, вирусные антигены или микробные антигены. Термин "моноклональное антитело", как он используется в настоящем документе, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, входящие в состав популяции, идентичны, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

Моноклональные антитела являются высокоспецифичными, направленными против одного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые включают различные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одного детерминанта или эпитопа на антигене. В дополнение к их специфичности моноклональные антитела удобны тем, что они могут быть синтезированы без содержания других антител. Модификатор "моноклональный" указывает на характер антитела, который получается из по существу гомогенной популяции антител, и не следует истолковывать как требующий продуцирования антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела, которые используются в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены с помощью гибридомного метода, впервые описанного Kohler et al. (1975), *Nature*, 256:495; или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из библиотек фаговых антител, используя методы, описанные Clackson et al. (1991), *Nature*, 352:624-628; Marks et al. (1991), *J. Mol. Biol.*, 222:581-597; или из трансгенных мышей, несущих полную систему иммуноглобулинов человека (Lonberg (2008), *Curr. Opin.*, 20(4):450-459).

Антитела, включая моноклональные антитела, в настоящем документе, в частности, включают "химерные" антитела, в которых часть структуры антитела, например тяжелая и/или легкая цепь, идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи(ей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из других образцов или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также к фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (US 4816567; и Morrison et al. (1984), *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают "приматизированные" антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельного домена, полученные из не относящегося к человеку примата (например, обезьяны Старого Света или обезьяны) и последовательности константной области человека. "Интактное антитело" в настоящем документе представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а также константные домены легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут быть константными доменами с нативными последовательностями (например, константные домены с нативными последовательностями человека) или аминокислотные последовательности их вариантов. Интактное антитело может иметь одну или несколько "эффекторных функций", которые относятся к тем биологическим активностям, которые присущи константной области Fc антитела (нативная последовательность области Fc или аминокислотная последовательность варианта области Fc). Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание рецептора Fc; антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; и даун-регуляцию рецепторов клеточной поверхности, таких как рецептор B-клетки и BCR.

Антитела, описанные в настоящем документе, могут быть модифицированы. Например, чтобы придать им меньшую иммуногенность по отношению к человеку. Это может быть достигнуто с использованием любого из ряда методов, известных специалисту в данной области, таких как гуманизация.

Введение и доза.

Соединения формулы I могут быть введены отдельно или в комбинации с тем или иным (либо с одним, либо с несколькими) фармакологически активным соединением, которое отличается от соединений формулы I.

Соединения по изобретению могут быть соответствующим образом объединены с различными компонентами для получения композиций по изобретению. Предпочтительно композиции объединяют с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем для получения фармацевтической композиции, которая может быть использована человеком или животным. Подходящие носители и разбавители включают изотонические солевые растворы, например забуференный фосфатом физиологический раствор. Используемые фармацевтические композиции и способы их получения можно найти в общеизвестной фармацевтической литературе. См., например, Handbook for Pharmaceutical Additives, 3rd edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2007 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA); и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition (ed. D.B. Troy) 2006 (Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA), которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения по изобретению могут быть введены любым подходящим путем. Предпочтительно соединения по изобретению обычно вводят перорально или любым парентеральным путем в виде фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент необязательно в виде аддитивных солей нетоксичных органических или неорганических кислот или оснований в фармацевтически приемлемой лекарственной форме.

Соединения по изобретению, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые сольваты любого типа могут быть введены отдельно, но обычно их вводят в смеси с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом, разбавителем или носителем, выбранными в отношении предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Например, соединения по изобретению или их соли или сольваты могут быть введены перорально, буккально или сублингвально в виде таблеток, капсул (включая мягкие желатиновые капсулы), вагинальных суппозиторий, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для применения с немедленным, отсроченным, модифицированным, замедленным, контролируемым или пульсирующим высвобождением. Соединения по изобретению также могут быть введены посредством быстро диспергирующихся или быстро растворяющихся лекарственных форм.

Такие таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный крахмал или крахмал тапиоки), натрий-гликолят крахмал, натрий кроскармеллоза и некоторые сложные силикаты, и связующие для грануляции, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в желатиновых капсулах.

Предпочтительные вспомогательные вещества в этом случае включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров соединения по изобретению могут быть объединены с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, окрашивающим веществом или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Дозированные формы с модифицированным высвобождением и пульсирующим высвобождением могут содержать вспомогательные вещества, такие как те, которые подробно описаны для лекарственных форм с немедленным высвобождением, вместе с дополнительными вспомогательными веществами, которые действуют как модификаторы скорости высвобождения, которыми покрывают и/или которые включают в корпус устройства. Модификаторы скорости высвобождения включают, но ими не ограничиваются, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, полиэтиленоксид, ксантановую камедь, карбомер, аммонийметакрилатный сополимер, гидрированное касторовое масло, карнаубский воск, парафиновый воск, ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метакриловой кислоты и их смеси. Дозированные формы с модифицированным высвобождением и пульсирующим высвобождением могут содержать одно или комбинацию вспомогательных веществ, модифицирующих скорость высвобождения. Модифицирующие скорость высвобождения вспомогательные вещества могут находиться как внутри дозированной формы, т.е. внутри матрицы, и/или на дозированной форме, т.е. на поверхности или покрытии.

Быстро диспергирующиеся или растворяющиеся лекарственные формы (FDDF) могут содержать следующие ингредиенты: аспартам, ацесульфам калия, лимонную кислоту, натрий кроскармеллозу, крошповидон, диаскорбиновую кислоту, этилакрилат, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, метилметакрилат, мятную отдушку, полиэтиленгликоль, высокодис-

персний диоксид кремния, диоксид кремния, натрий крахмал гликолят, стеарилфумарат натрия, сорбит, ксилит.

Соединения по изобретению также могут быть введены парентерально, например внутривенно, внутриартериально, или их можно вводить с помощью инфузионных методов. Для такого парентерального введения их лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например достаточное количество солей или глюкозу, чтобы придать раствору изотоничность к крови. Водные растворы должны быть соответствующим образом забуференными (предпочтительно до pH от 3 до 9), если необходимо. Получение подходящих парентеральных составов в стерильных условиях легко осуществляется стандартными фармацевтическими способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Для способа введения, например, перорального, внутривенного и т.д., подходящую композицию по изобретению оптимизируют.

Введение в процессе лечения может осуществляться одной дозой, непрерывно или периодически (например, в разделенных дозах через определенные промежутки времени). Способы определения наиболее эффективных средств и доз хорошо известны специалисту в данной области и будут варьироваться в зависимости от состава, используемого для лечения, цели лечения, клетки-мишени, подвергаемой воздействию, и субъекта, подлежащего лечению. Одноразовое или многократное введение может осуществляться при уровне доз и режиме дозирования, выбираемым лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также способа введения композиции можно вводить в различных дозах. Например, типичная доза для взрослого человека может составлять от 100 нг до 25 мг (предпочтительно от около 1 мкг до около 10 мг) на кг массы тела пациента в день.

При оценке начальной дозы для людей подходящие рекомендации могут быть получены при исследовании на тестируемых животных. Например, когда конкретная доза идентифицирована для мышей, подходящей начальной дозой для людей может быть приблизительно от 0,5× до 2× значений мг/кг, назначаемых мышам.

Другие формы.

Если не указано иное, к вышеуказанному относятся хорошо известные ионные, солевые, сольватные и защищенные формы этих заместителей. Например, ссылка на карбоновую кислоту (-COOH) также включает анионную (карбоксилатную) форму (-COO⁻), ее соль или сольват, а также обычные защищенные формы. Аналогично ссылка на аминогруппу включает протонированную форму (-N⁺HR¹R²), соль или сольват аминогруппы, например гидрохлоридную соль, а также обычные защищенные формы аминогруппы. Аналогично ссылка на гидроксильную группу также включает анионную форму (-O⁻), ее соль или сольват, а также обычные защищенные формы.

Изомеры, соли и сольваты.

Некоторые соединения могут существовать в одной или нескольких конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных, эпимерных, атропических, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь ими, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; с-, t- и g-формы; эндо- и экзо-формы; R-, S- и мезоформы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енольные и енолятные формы; син- и антиформы; синклинальные и антиклинальные формы; альфа- и бета-формы; аксиальные и экваториальные формы; лодка-, кресло-, твист-, конверт- и полукрест-формы; и их комбинации, далее вместе именуемые "изомеры" (или "изомерные формы").

Следует отметить, что, за исключением описанного далее для таутомерных форм, специально исключенными из термина "изомеры", как используется в настоящем документе, являются структурные (или конституционные) изомеры (т.е. изомеры, которые отличаются связыванием атомов, а не просто положением атомов в пространстве). Например, ссылка на метоксигруппу -OCH₃ не должна толковаться как ссылка на ее структурный изомер, гидроксиметильную группу, -CH₂OH.

Ссылка на класс структур может также включать структурно изомерные формы, входящие в этот класс (например, C₁₋₇-алкил включает n-пропил и изопропил, бутил включает n-, изо-, втор- и трет-бутил, метоксифенил включает орто-, мета- и пара-метоксифенил).

Вышеприведенное исключение не распространяется на таутомерные формы, например, кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол, имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/ацинитро.

Следует отметить, что специально включенными в термин "изомер" являются соединения с одной или несколькими изотопными заместителями. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ¹H, ²H (D) и ³H (T), C может быть в любой изотопной форме, включая ¹²C, ¹³C и ¹⁴C, O может быть в любой изотопической форме, включая ¹⁶O и ¹⁸O, и т.п.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение включает все такие изомерные формы, включая (полностью или частично) рацемические и другие их смеси.

Способы получения (например, асимметричный синтез) и разделения (например, фракционная кри-

сталлизация и хроматографические средства) таких изомерных форм либо известны в данной области, либо могут быть легко осуществлены путем адаптации известным образом способов, описанных в настоящем документе, или известных способов.

Если не указано иное, ссылка на конкретное соединение также включает ионную, солевую, сольватную и защищенные формы, например, как описано далее.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и его соли и сольваты содержат фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

Соединения формулы (I), которые включают соединения, конкретно названные выше, могут образовывать фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты. Эти соли включают соли нетоксичных кислот (включая дикислоты) и соли оснований.

Если соединение является катионным или имеет функциональную группу, которая может быть катионной (например, $-NH_2$ может представлять собой $-NH_3^+$), тогда соль присоединения кислоты может быть образована с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих неорганических кислот: соляной кислоты, азотной кислоты, азотистой кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты, сернистой кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, фтористоводородной кислотой, фосфорной и фосфористой кислот. Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилбензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфорсульфоновой, коричной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюцептоновой (gluceptonic), глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гидроксималеиновой, гидросинафталинкарбоновой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, шавелевой, пальмитиновой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих полимерных кислот: дубильной кислоты, карбоксиметилцеллюлозы. Такие соли включают ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат, карбонат, бисульфат, сульфат, борат, камсилат, цитрат, цикламат, эдзилат, азилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуро-нат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфонат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, танат, тартрат, тозилат, трифторацетат и синофоат.

Например, если соединение является анионным или имеет функциональную группу, которая может быть анионной (например, $-COOH$ может быть $-COO^-$), тогда соль основания может быть образована с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, катионы металлов, такие как катион щелочного или щелочноземельного металла, катионы аммония и замещенного аммония, а также амины. Примеры подходящих катионов металлов включают катионы натрия (Na^+), калия (K^+), магния (Mg^{2+}), кальция (Ca^{2+}), цинка (Zn^{2+}) и алюминия (Al^{3+}). Примеры подходящих органических катионов включают, но этим не ограничиваются, ион аммония (т.е. NH_4^+) и ионы замещенного аммония (например, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+). Примеры некоторых подходящих замещенных ионов аммония являются производные аминов: этиламина, диэтиламина, дициклогексил-амина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтанол-амина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Пример обычного иона четвертичного аммония представляет собой $N(CH_3)_4^+$. Примеры подходящих аминов включают аргинин, N,N' -добензилэтилен-диамин, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, диэтанол-амин, дициклогексил-амин, этилендиамин, глицин, лизин, N -метилглукамин, оламин, 2-амино-2-гидроксиметил-пропане-1,3-диол и прокаин. Для обсуждения используемых солей добавления кислот и оснований (см. S.M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977), 66:1-19; см. также Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2011)).

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами. Например, соединение формулы 1 может быть подвергнуто взаимодействию с подходящей кислотой или основанием с получением желаемой соли. Можно также подвергнуть взаимодействию предшественник соединения формулы 1 с кислотой или основанием для удаления подвижной защитной группы для кислотной или основной группы или для раскрытия лактонной или лактамной группы предшественника. Кроме того, можно превратить соль соединения формулы 1 в другую соль путем обработки соответствующей кислотой или основанием или путем контакта с ионообменной смолой. После взаимодействия можно затем выделить соль фильтрованием, если она выпадает в осадок из раствора, или выпариванием для извлечения соли. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизованной до почти неионизованной.

Может быть удобно или желательно получить, очистить и/или обработать соответствующий сольват активного соединения. Термин "сольват" описывает молекулярный комплекс, включающий соединение и одну или несколько фармацевтически приемлемых молекул растворителя (например, EtOH). Тер-

мин "гидрат" представляет собой сольват, в котором растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты включают соединения, в которых растворитель может быть изотопно замещенным (например, D₂O, ацетон-d₆, ДМСО-d₆).

В настоящее время принятой системой классификации сольватов и гидратов органических соединений является система, которая различает сольваты и гидраты с выделенным сайтом, каналные гидраты или гидраты, координируемые ионом металла. См., например, K.R. Morris (H. G. Brittain ed.), *Poly-morphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Сольваты и гидраты с выделенным сайтом являются такими, в которых молекулы растворителя (например, воды) изолированы от непосредственного контакта друг с другом посредством взаимодействия молекул органического соединения. В каналных сольватах молекулы растворителя находятся в каналах кристаллической решетки, где они находятся рядом с другими молекулами растворителя. В сольватах, координируемых ионом металла, молекулы растворителя связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода привязаны прочно, комплекс будет иметь строго определенную стехиометрию, независимо от влажности. Однако, когда растворитель или вода привязаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопичных соединениях, содержание воды или растворителя будет зависеть от влажности и условий высушивания. В таких случаях обычно наблюдается отсутствие стехиометрии.

Соединения формулы I включают иминные, карбиноламинные и карбиноламин-эфирные формы PDD. Карбиноламин или эфир карбиноламина образуется, когда нуклеофильный растворитель (H₂O, ROH) добавляется посредством иминной связи PDD-фрагмента. Баланс этих равновесий между этими формами зависит от условий, в которых находятся соединения, а также от природы самого фрагмента.

Эти соединения могут быть выделены в твердой форме, например, путем лиофилизации.

Дополнительные конкретные и предпочтительные аспекты изложены в прилагаемых независимых и зависимых пунктах формулы изобретения. Признаки зависимых пунктов формулы изобретения могут быть объединены с признаками независимых пунктов, если это необходимо, и в комбинациях, отличных от тех, которые явно указаны в формуле изобретения.

Стратегии синтеза.

Соединения формулы (I) могут быть получены с использованием способов, описанных ниже. В некоторых схемах и примерах могут отсутствовать детали обычных реакций, включая окисление, восстановление и т.д., методы разделения (экстракция, испарение, осаждение, хроматография, фильтрация, растирание, кристаллизация и т.п.) и аналитические процедуры, которые известны специалистам в области органической химии. Детали таких реакций и методов можно найти в ряде обзоров, включая Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed (2010), в многотомнике под редакцией Michael B. Smith и др., *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 и далее). Исходные материалы и реагенты могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены с использованием литературных методов. В некоторых схемах реакций могут быть пропущены указания на не имеющие значения продукты, образующиеся в результате химических превращений (например, спирт при гидролизе сложного эфира, CO₂ при декарбоксилировании дикислоты и т.д.). Кроме того, в некоторых случаях промежуточные продукты реакции могут быть использованы на последующих стадиях без выделения или очистки (т.е. *in situ*).

В некоторых схемах реакций и примерах далее некоторые соединения могут быть получены с использованием защитных групп, которые предотвращают нежелательную химическую реакцию в других реакционноспособных местах. Защитные группы также могут быть использованы для повышения растворимости или иного изменения физических свойств соединения. Обсуждение стратегий защитных групп, описание веществ и способов ведения и удаления защитных групп, а также подбор используемых защитных групп для обычных функциональных групп, включая амины, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, альдегиды и т.д. (см. в обзоре T.W. Greene, P.G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, 4th edition, (2006); и в работе P. Kocienski, *Protective Groups*, 3rd edition (2005)).

Обычно химические превращения, раскрытые в описании, могут быть осуществлены с использованием по существу стехиометрических количеств реагентов, хотя в некоторых реакциях может быть эффективным использование избытка одного или нескольких реагентов. Кроме того, многие из реакций, раскрытых в описании, могут быть проведены при комнатной температуре (RT) и давлении окружающей среды, но в зависимости от кинетики реакции, выхода и т.д. некоторые реакции могут проводиться при повышенных давлениях или могут использоваться более высокие температуры (например, условия кипячения с обратным холодильником) или более низкие температуры (например, от -78 до 0°C). Любая ссылка в описании на стехиометрический диапазон, диапазон температур, диапазон pH и т.д. независимо от того, прямо или косвенно использует слово "диапазон", также включает указанные граничные значения.

Во многих химических превращениях могут также использоваться один или несколько совместимых растворителей, которые могут влиять на скорость реакции и выход. В зависимости от природы реагентов один или несколько растворителей могут представлять собой полярные протонные растворители (включая воду), полярные апротонные растворители, неполярные растворители или некоторую комбинацию. Типичные растворители включают насыщенные алифатические углеводороды (например, н-пентан,

н-гексан, н-гептан, н-октан); ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилолы); галогенированные углеводороды (например, метилхлорид, хлороформ, тетрагидрохлорид углерода); алифатические спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, 2-бутоксиэтанол, 2-(2-метокси-этокси)этанол, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, 2-(2-бутоксиэтокси)этанол); простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан, 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан); кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон); сложные эфиры (метилацетат, этилацетат); азотсодержащие растворители (например, формамид, N,N-диметилформамид, ацетонитрил, N-метилпирролидон, пиридин, хинолин, нитробензол); серосодержащие растворители (например, дисульфид углерода, диметилсульфоксид, тетрагидротиофен-1,1-диоксид); и фосфорсодержащие растворители (например, гексаметилфосфорный триамид).

Дополнительные конкретные и предпочтительные аспекты изложены в прилагаемых независимых и зависимых пунктах формулы изобретения. Признаки зависимых пунктов формулы изобретения могут быть объединены с признаками независимых пунктов, если это необходимо, и в комбинациях, отличных от тех, которые явно указаны в формуле изобретения.

Краткое описание чертежей

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны далее со ссылкой на прилагаемые чертежи, где

на фиг. 1 показана хроматограмма ВЭЖХ, которая подтверждает образование ДНК-аддукта с последовательностью, связывающей фактор транскрипции NFκB и C8-связанный мономер PDD 13;

на фиг. 2 показана хроматограмма ВЭЖХ, которая подтверждает образование ДНК-аддукта с последовательностью, связывающей фактор транскрипции NFκB и C8-связанный мономер PDD 17;

на фиг. 3 показана хроматограмма ВЭЖХ, которая подтверждает образование ДНК-аддукта с последовательностью, связывающей фактор транскрипции NFκB и C8-связанный мономер PDD 20;

на фиг. 4 показана хроматограмма ВЭЖХ, которая подтверждает образование ДНК-аддукта с последовательностью, связывающей фактор транскрипции NFκB и C8-связанный мономер PDD 24.

Примеры

Основные замечания.

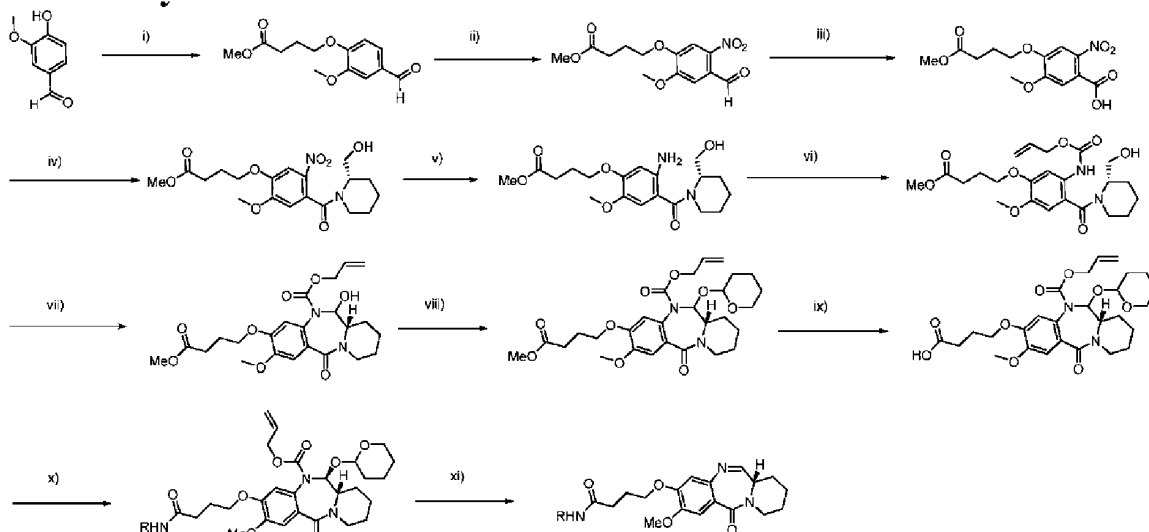
Синтетические структурные элементы и реагенты были приобретены у компаний Maybridge Chemicals (UK), Fluorochem (USA), ChemShuttle Inc (USA) и Sigma-Aldrich (UK). Растворители были приобретены у компаний Sigma-Aldrich (UK) и Fisher Scientific (UK). Безводные реакции проводили в предварительно высушенной стеклянной посуде в инертной атмосфере азота. Безводные растворители использовали приобретенными без дополнительной сушки. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F254) и колоночную хроматографию проводили либо вручную, используя силикагель (Merck 9385, 230-400 меш ASTM, 40-63 мкм) (при этом отслеживая с помощью тонкослойной хроматографии: УФ (254 нм) и водного щелочного раствора перманганата калия в виде пятен), либо с использованием автоматизированной системы флэш-хроматографии Grace Reveleris® X2. Все спектры ЯМР были получены при комнатной температуре с использованием спектрометра Bruker DPX400, где химические сдвиги выражены в миллионных долях относительно растворителя, а константы связывания выражены в Гц.

Весь анализ жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) проводили на приборе Waters Alliance 2695 с подвижной фазой, содержащей воду (А) и ацетонитрил (В). Для обеспечения кислотной среды на протяжении всего анализа к ацетонитрилу добавляли муравьиную кислоту (0,1%). Вид функции: диодная матрица (535 сканирований). Тип колонки: Monolithic C18 50×4,60 мм. Данные масс-спектрометрии регистрировали с использованием прибора Waters Micromass ZQ, соединенного с ВЭЖХ Waters 2695 с помощью Waters 2996 PDA. Используемые параметры Waters Micromass ZQ: капилляр (кВ), 3,38; конус (В), 35; экстрактор (В), 3,0; Температура источника (°С), 100; температура десольватации (°С), 200; коэффициент расхода конуса (л/ч), 50; скорость потока газа (л/ч), 250. Микроволновые реакции проводили в реакторе микроволнового синтеза Anton Paar Monowave 300. Выходные данные относятся к выделенному веществу (однородному по ТСХ или ЯМР), если не указано иное, и названия даются в соответствии с номенклатурой IUPAC. Условия градиента при ЖХМС описываются следующим образом.

Способ А (10 мин): от 95% А/5% В до 50% В в течение 3 мин. Затем от 50% В до 80% В в течение 2 мин. Затем от 80% В до 95% В в течение 1,5 мин и поддерживали постоянным в течение 1,5 мин. Затем его уменьшали до 5% В в течение 0,2 мин и выдерживали при 5% В в течение 1,8 мин. Скорость потока была 0,5 мл/мин, 200 мкл разделяли через нулевой мертвый объем Т-образной детали, затем передавали в масс-спектрометр. Диапазон длин волн УФ-детектора составлял 220-400 нм.

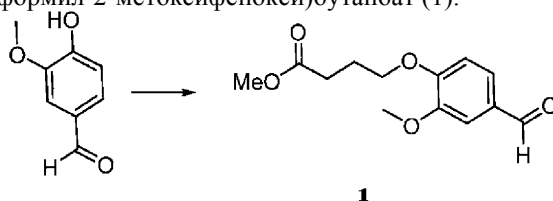
Способ В (5 мин): от 95% А/5% В до 90% В в течение 3 мин. Затем от 90% В до 95% В в течение 0,5 мин и поддерживали постоянным в течение 1 мин. Затем его уменьшали до 5% В в течение 0,5 мин. Скорость потока была 1,0 мл/мин, 100 мкл разделяли через нулевой мертвый объем Т-образной детали, затем передавали в масс-спектрометр. Диапазон длин волн УФ-детектора составлял 220-500 нм.

Общая схема синтеза.



- i) K_2CO_3 , ДМФ, метил 4-бромбутират, комн. темп.;
 ii) KNO_3 , ТФУ, 0-5°C;
 iii) $KMnO_4$, ацетон, H_2O , кипячение с обратным холодильником;
 iv) оксалилхлорид, (S)-пиперидин-2-илметанол, кат. ДМФ, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C-комн. темп.;
 v) H_2 , Pd/C, EtOH;
 vi) аллилхлороформат, пиридин, CH_2Cl_2 , -10°C-комн. темп.;
 vii) TEMPO, ВАИВ, CH_2Cl_2 , комн. темп.;
 viii) pTSA, DHP, EtOAc, комн. темп.;
 ix) NaOH, диоксан, H_2O , комн. темп.;
 x) RNH_2 , EDCI, DMAP, ДМФ, комн. темп.;
 xi) PPh_3 , $Pd(PPh_3)_4$, пирролидин, CH_2Cl_2 , комн. темп.

Пример 1. Метил 4-(4-формил-2-метоксифенокси)бутаноат (1).



1

Смесь ванилина (20,0 г, 131 ммоль), метил 4-бромбутаноата (17,5 мл, 139 ммоль) и карбоната калия (27,2 г, 197 ммоль) в N,N -диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и получали указанное в заголовке соединения (30,2 г, 91%) путем фильтрации в виде твердого вещества белого цвета.

Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

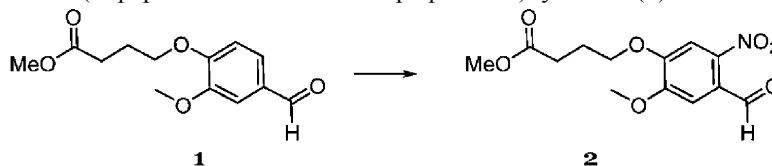
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 6,98 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,16 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,56 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20 (квин, $J=6,7$ Гц, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ 190,9, 173,4, 153,8, 149,9, 130,1, 126,8, 111,6, 109,2, 67,8, 56,0, 51,7, 30,3, 24,2;

MS m/z (EIMS)=271,9 ($M+Na$)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=6,48$ мин.

Пример 2. Метил-4-(4-формил-2-метокси-5-нитрофенокси)бутаноат (2).



1

2

К перемешиваемому раствору нитрата калия (10,0 г, 98,9 ммоль) в ТФУ (50 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям раствор метил 4-(4-формил-2-метоксифенокси)бутаноата (1) (20,0 г, 79,2 ммоль) в ТФУ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем ее концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом (400 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке

соединения (23,5 г, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

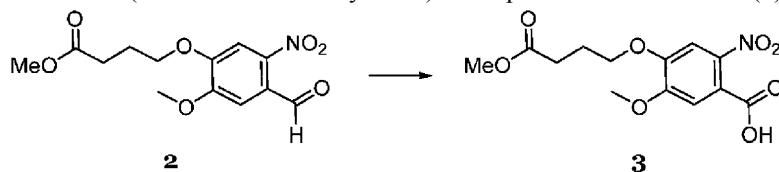
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,21 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,22 (квин, $J=6$, 6 Гц, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 187,8, 173,2, 153,5, 151,7, 143,8, 125,5, 109,9, 108,1, 68,6, 56,6, 51,8, 30,2, 24,1;

MS m/z (EIMS)=296,1 (M-H) $^-$;

ЖХМС (способ А): $t_R=6$, 97 мин.

Пример 3. 5-Метокси-4-(4-метокси-4-оксобутоксн)-2-нитробензойная кислота (3).



К раствору метил 4-(4-формил-2-метокси-5-нитрофенокси)бутаноата (2) (23,0 г, 77,4 ммоль) в ацетоне (600 мл) быстро добавляли горячий (70°C) раствор перманганата калия (46,0 г, 291 ммоль) в воде (400 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через целит. Слой из целита промывали горячей водой (200 мл). Раствор бисульфита натрия в HCl (200 мл) добавляли к фильтрату, который экстрагировали дихлорметаном (2×400 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (17,0 г, 70%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,13 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,54 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,17-2,06 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, MeOD) δ 175,3, 168,6, 153,8, 151,3, 143,1, 122,8, 112,4, 109,2, 69,6, 57,0, 52,2, 31,2, 25,5;

MS m/z (EIMS)=311,9 (M-H) $^-$;

ЖХМС (способ А): $t_R=6,22$ мин.

Пример 4. Метил (S)-4-(4-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-2-метокси-5-нитрофенокси)бутаноат (4).



Смесь 5-метокси-4-(4-метокси-4-оксобутоксн)-2-нитробензойной кислоты (3) (8,0 г, 25,5 ммоль), оксалилхлорида (6,6 мл, 77,0 ммоль) и безводного N,N-диметилформаида (2 капли) в безводном дихлорметане (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли безводный толуол (20 мл), который затем концентрировали в вакууме. К раствору (S)-пиперидин-2-илметанола (3,8 г, 33,4 ммоль) и триэтиламина (10,7 мл, 77,0 ммоль) в безводном дихлорметане (90 мл) при температуре -10°C добавляли по каплям раствор образовавшегося остатка в безводном дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем промывали соляной кислотой (1 М, 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюировали смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 5%) с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г, 73%) в виде масла желтого цвета.

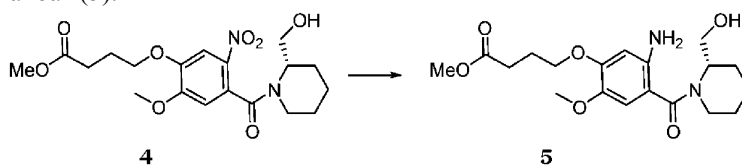
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68-7,64 (м, 1H), 6,77-6,70 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 3H), 3,93-3,89 (м, 3H), 3,83 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,15 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,78 (с, 1H), 2,56-2,50 (м, 3H), 2,21-2,12 (м, 4H), 1,74-1,55 (м, 4H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 173,3, 168,1, 154,6, 148,2, 137,4, 127,6, 111,4, 108,3, 68,3, 60,6, 56,7, 53,5, 51,7, 43,3, 38,0, 34,9, 30,3, 24,1, 19,7;

MS m/z (EIMS)=411,0 (M+H) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=6,28$ мин.

Пример 5. Метил (S)-4-(5-амино-4-(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метокси-фенокси)бутаноат (5).



К раствору метил (S)-4-(4-(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метокси-5-нитрофенокси)бутаноата (4) (9,2 г, 22,4 ммоль) в этаноле (40 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли палладий на активированном угле (10 мас.% основа) (920 мг). Реакционную смесь гидрировали при давлении 35 пси в течение 3 ч на аппарате Парра. Реакционную смесь фильтровали через целит и образовавшийся слой на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,0 г, 90%) в виде твердого вещества розового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

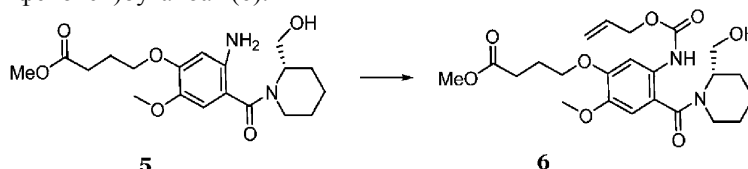
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,69 (с, 1H), 6,27-6,18 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 3H), 3,94-3,82 (м, 3H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 3H), 3,56 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,51 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,11 (квин, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,68-1,59 (м, 4H), 1,55-1,40 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 173,6, 171,2, 150,3, 141,8, 141,1, 113,2, 112,3, 102,4, 67,5, 60,8, 60,4, 56,8, 51,6, 30,4, 25,8, 24,3, 21,0, 19,9, 14,2;

MS m/z (EIMS)=381,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_{\text{R}}=5,52$ мин.

Пример 6. Метил (S)-4-(5-((аллилокси)карбонил)амино)-4-(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенокси)бутаноат (6).



К раствору метил (S)-4-(5-амино-4-(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенокси)бутаноата (5) (9,0 г, 23,7 ммоль) и пиридина (4,4 мл, 54,4 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) при температуре -10°C добавляли по каплям раствор аллилхлорформиат (2,6 мл, 24,8 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором сульфата меди (II) (80 мл), водой (80 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (80 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток (2,0 г из 11,0 г сырого) очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 1%), с получением указанного в заголовке соединения (930 мг, 47% в расчете на количество очищенного) в виде масла желтого цвета.

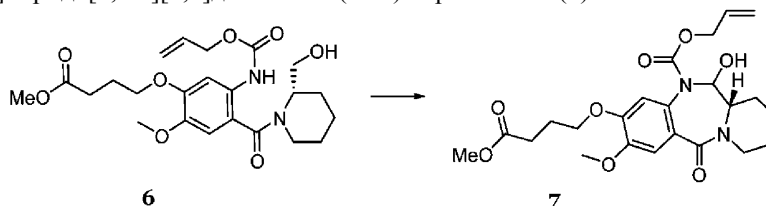
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (шир. с, 1H), 7,63 (шир. с, 1H), 6,76 (шир. с, 1H), 5,92 (ддт, $J=17,2$, 10,6, 5,4, 5,4 Гц, 1H), 5,37-5,28 (м, 1H), 5,20 (дкв, $J=10,4$, 1,3 Гц, 1H), 4,65-4,56 (м, 2H), 4,06 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,40 (шир. с, 1H), 3,10-2,88 (м, 1H), 2,52 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,22-2,04 (м, 3H), 1,64 (шир. с, 4H), 1,56-1,31 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 173,5, 170,6, 153,9, 149,7, 144,8, 132,6, 130,1, 117,6, 116,9, 110,8, 107,1, 106,0, 67,7, 65,6, 60,7, 56,3, 53,5, 51,6, 43,1, 30,5, 25,7, 24,4, 19,7;

MS m/z (EIMS)=465,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_{\text{R}}=6,47$ мин.

Пример 7. Аллил (6aS)-6-гидрокси-2-метокси-3-(4-метокси-4-оксобутоксид)-12-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (7).



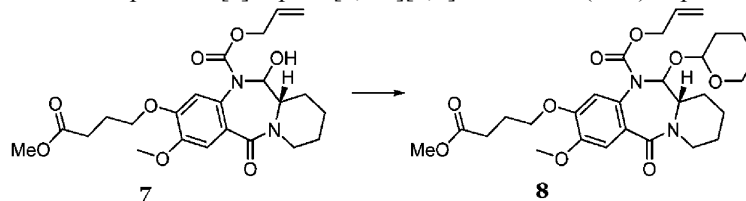
К раствору метил (S)-4-(5-((аллилокси)карбонил)амино)-4-(2-(гидрокси-метил)-пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенокси)бутаноата (6) (930 мг, 2,0 ммоль) в дихлорметане (45 мл) добавляли ТЕМПО (32 мг, 0,20 ммоль) и (диацетоксийод)бензол (773 мг, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем последовательно промывали насыщенным водным раствором метабисульфата натрия (20 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой затем сушили над сульфа-

том натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 5%), с получением указанного в заголовке соединения (825 мг, 89%) в виде твердого вещества кремового цвета.

MS m/z (EIMS)=462,9 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=6,30 мин.

Пример 8. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-метокси-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (8).

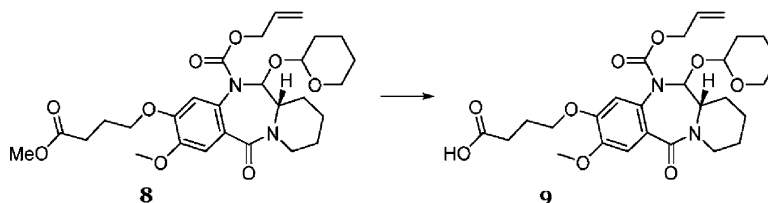


Смесь аллил (6aS)-6-гидрокси-2-метокси-3-(4-метокси-4-оксобутокси)-12-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (7) (825 мг, 1,8 ммоль), 3, 4-дигидро-2H-пирана (1,7 мл, 18,2 ммоль) и рTSA (8,5 мг, 1% мас./мас.) в этилацетате (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюировали смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 2%), с получением указанного в заголовке соединения (820 мг, 84%) в виде твердого вещества кремового цвета.

MS m/z (EIMS)=546,7 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=7,70 мин.

Пример 9. 4-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановая кислота (9).

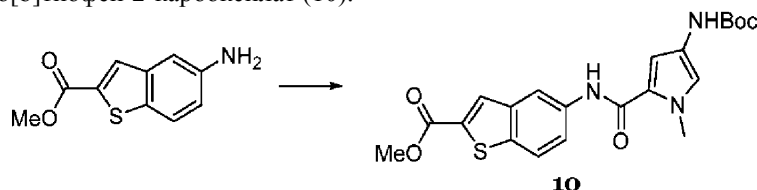


К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-метокси-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6, 6a, 7, 8, 9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (8) (770 мг, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли до pH 11 М раствором лимонной кислоты (5 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 93%) в виде масла желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=532,9 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=6,98 мин.

Пример 10. Метил 5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (10).



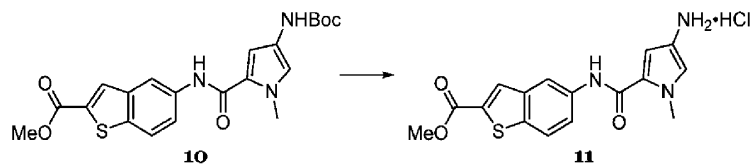
В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (725 мг, 3,8 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (577 мг, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли метил 5-аминобензо[b]тиофен-2-карбоксилат (392 мг, 1,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (30 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (35 мл), водой (35 мл) и насы-

шенным соевым раствором (35 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/гексан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 75%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

MS m/z (EIMS)=430,2 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=7,90 мин.

Пример 11. Гидрохлорид метил 5-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилата (11).

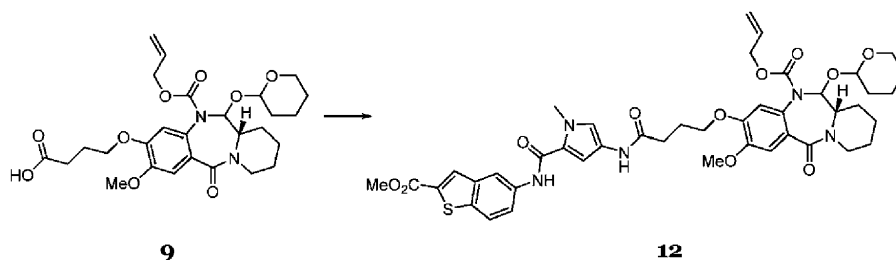


Метил 5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо-[b]тиофен-2-карбоксилат (10) (610 мг, 1,4 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (4 М в диоксане) (3,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=329,9 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5,52 мин.

Пример 12. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((2-(метоксикарбонил)бензо-[b]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксо-бутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (12).

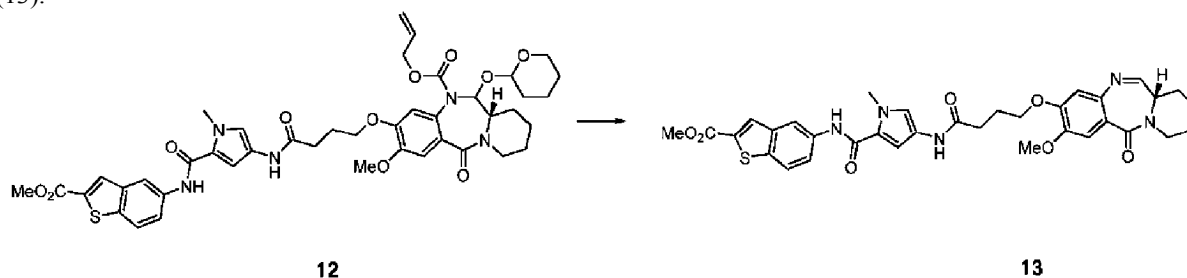


В раствор 4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (150 мг, 0,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (100 мг, 0,52 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (80 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли гидрохлорид метил 5-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилата (11) (95 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (30 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (35 мл), водой (35 мл) и насыщенным соевым раствором (35 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 87%) в виде масла желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=844,0 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=8,10 мин.

Пример 13. Метил (S)-5-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилат (13).



К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((2-(метоксикарбонил)бензо[б]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-

6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (12) (190 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (13 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (15 мг, 25 мол.%) и пирролидин (22 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 70%), с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 40%) в виде твердого вещества желтого цвета.

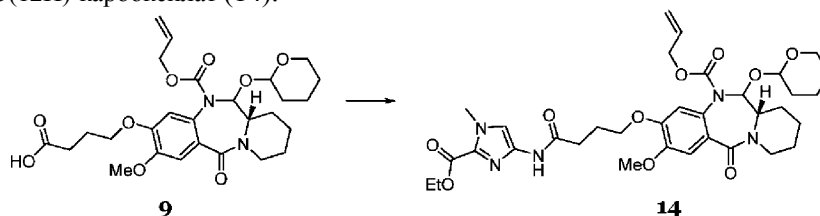
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,35 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,42-7,41 (м, 1H), 7,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,56 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,08 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,52-2,47 (м, 2H), 2,21 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 1,96 (шир. с, 2H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,77-1,66 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 170,0, 167,6, 163,4, 163,2, 160,0, 150,7, 148,0, 140,0, 139,2, 137,6, 135,8, 134,2, 130,6, 123,0, 122,9, 121,5, 121,0, 120,1, 116,2, 111,7, 110,3, 104,3, 68,1, 56,1, 53,5, 52,5, 49,7, 40,0, 36,8, 33,0, 24,9, 24,5, 22,9, 18,3;

MS m/z (EIMS)=658,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=6, 92$ мин.

Пример 14. Аллил (6aS)-3-(4-((2-этоксикарбонил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (14).

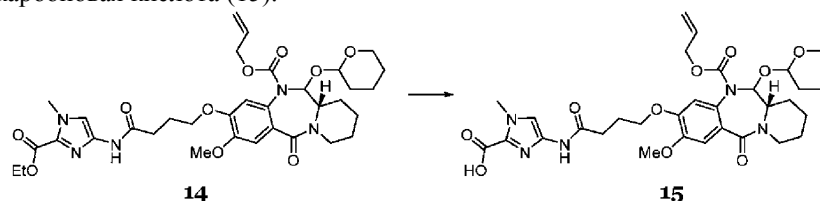


В раствор 4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (340 мг, 0,64 ммоль) в N,N -диметилформамиде (10 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (222 мг, 1,2 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (177 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли гидрохлорид этил 4-амино-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксилата (120 мг, 0,58 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 80%) в виде масла желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=683,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,35$ мин.

Пример 15. 4-(4-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоновая кислота (15).



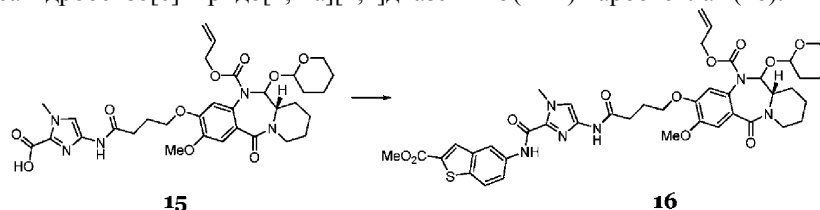
К раствору аллил (6aS)-3-(4-((2-этоксикарбонил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (14) (350 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида натрия (10 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл), и водный слой подкисляли 1 М раствором лимонной кислоты (10 мл) до pH 1. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток растирали в гексане, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 74%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали на следующей

стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=656,2 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=6,53 мин.

Пример 16. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((2-((2-метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (16).

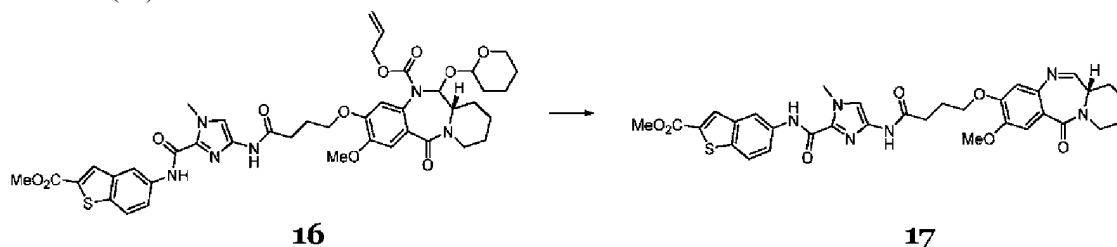


В раствор 4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (15) (110 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (59 мг, 0,31 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (47 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 5-аминобензо[b]тиофен-2-карбоксилат (32 мг, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным солевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/дихлорметан (от 0 до 100%), далее смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 39%) в виде масла желтого цвета.

MS m/z (EIMS)=844,9 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=8,22 мин.

Пример 17. Метил (S)-5-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (17).



К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((2-((2-метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (16) (50 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,5 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (3,9 мг, 25 мол.%) и пирролидин (5,8 мкл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 26%) в виде твердого вещества желтого цвета.

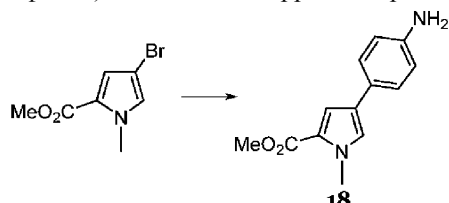
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,07 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,10-4,06 (м, 3H), 3,98-3,93 (м, 6H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,74 (тд, J=5,8, 4,0 Гц, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,29 (квин, J=6,4 Гц, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 2H), 1,76 (с, 2H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,7, 167,5, 163,3, 163,2, 160,3, 156,7, 150,4, 148,0, 140,0, 139,3, 135,8, 135,0, 130,6, 123,2, 120,1, 115,4, 114,9, 110,3, 98,0, 67,8, 65,2, 56,1, 52,6, 49,6, 39,8, 35,9, 32,9, 31,0, 29,3, 24,7, 24,6, 22,9, 18,4;

MS m/z (EIMS)=659,1 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=7,00 мин.

Пример 18. Метил 4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (18).

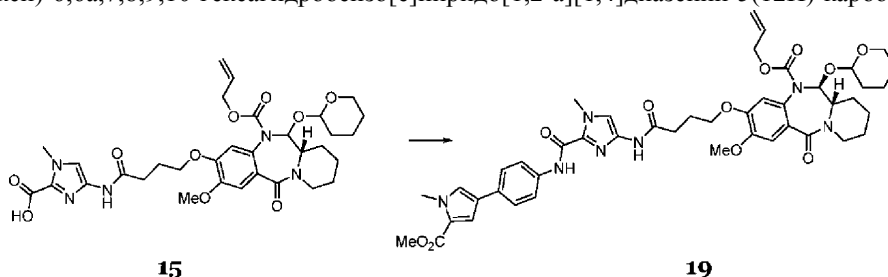


Смесь метил 4-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (750 мг, 3,44 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (905 мг, 4,13 ммоль) и карбоната калия (1,43 г, 10,3 ммоль) в смеси толуол/этанол/вода (9:3:1) (всего 13 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем загружали тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (230 мг, 6 моль%) и реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 100°C в течение 15 мин. Затем в реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические экстракты затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/гексан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 18%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS m/z (EIMS)=230,9 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5, 17 мин.

Пример 19. Аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-(4-((2-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (19).



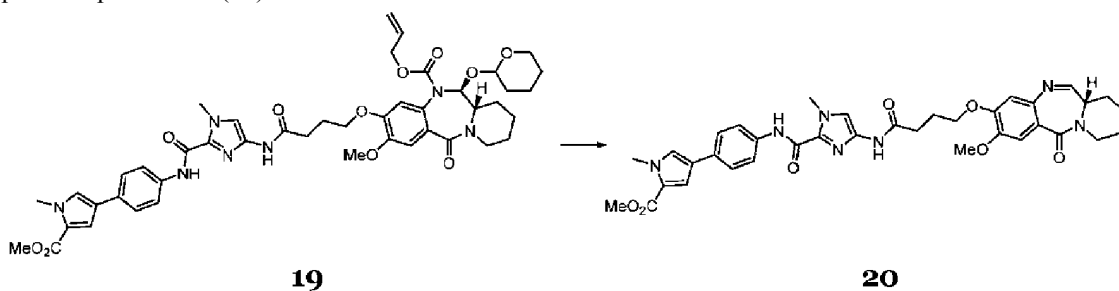
В раствор 4-(4-(((6aS)-5-((аллил)окси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (15) (110 мг, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбадиимида (59 мг, 0,31 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (47 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (18) (35 мг, 0,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч.

Затем ее выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью цетон/дихлорметан (0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, 37%) в виде масла желтого цвета.

MS m/z (EIMS)=868,1 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=8,22 мин.

Пример 20. Метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (20).



К раствору аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-(4-((2-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-

пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (19) (54 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,6 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (4,1 мг, 25 мол.%) и пирролидин (6,2 мкл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 52%) в виде твердого вещества желтого цвета.

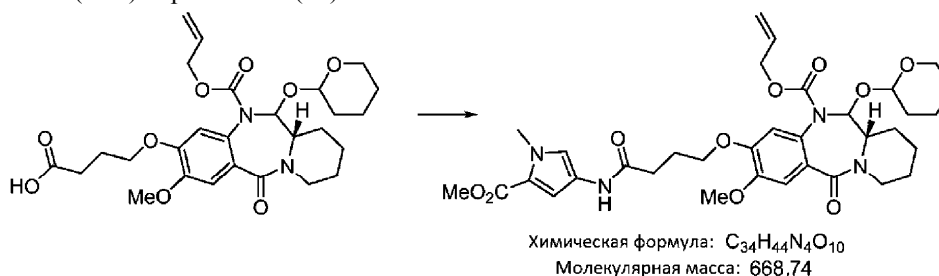
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,95 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,89 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J=8,6$ Гц, 2Н), 7,47-7,41 (м, 4Н), 7,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н), 6,79 (с, 1Н), 4,25-4,18 (м, 1Н), 4,17-4,12 (м, 1Н), 4,12-4,06 (м, 1Н), 4,04 (с, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,76-3,71 (м, 1Н), 3,26-3,16 (м, 1Н), 2,65-2,57 (м, 2Н), 2,26 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 2,09-2,01 (м, 2Н), 1,96-1,89 (м, 1Н), 1,85-1,77 (м, 2Н), 1,67 (дд, $J=10,9, 5,5$ Гц, 1Н);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 169,7, 167,5, 163,3, 161,7, 156,5, 150,4, 148,0, 140,0, 135,8, 135,6, 133,7, 130,6, 126,1, 125,5, 123,1, 122,8, 120,0, 114,6, 111,6, 110,2, 67,8, 56,1, 51,2, 49,6, 39,8, 37,0, 35,8, 32,8, 31,0, 29,7, 24,7, 24,5, 22,9, 18,4;

MS m/z (EIMS)=682,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,03$ мин.

Пример 21. Аллил (6аS)-2-метокси-3-(4-((5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (21).



9

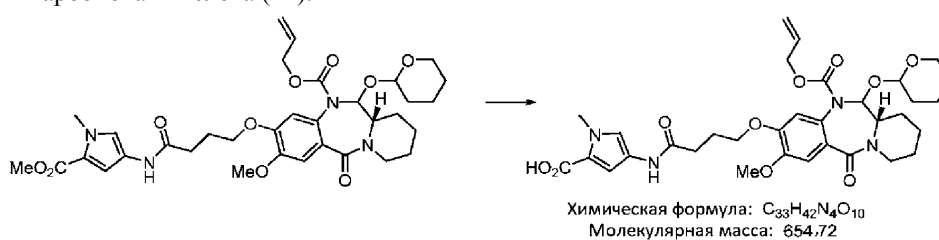
21

В раствор 4-(((6аS)-5-((аллил)окси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (150 мг, 0,64 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (98 мг, 0,51 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (79 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил гидрохлорид 4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (49 мг, 0,26 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 88%) в виде масла желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=668,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,42$ мин.

Пример 22. 4-(4-(((6аS)-5-((Аллил)окси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (22).



21

22

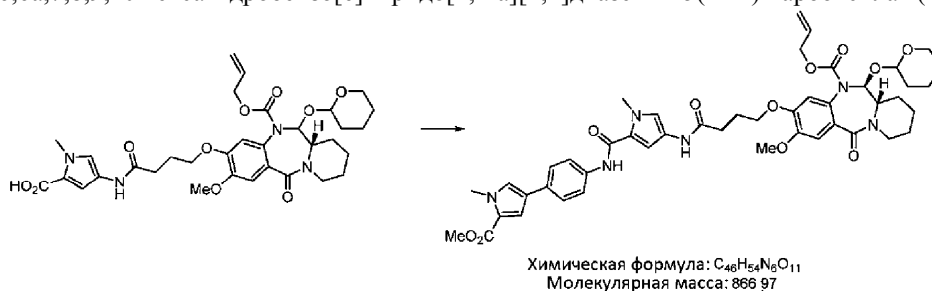
К раствору аллил (6аS)-2-метокси-3-(4-((5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-

a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (21) (150 мг, 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида натрия (5 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли 1 М раствором лимонной кислоты (10 мл) до pH 1. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 90%) в виде твердого вещества бежевого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS m/z (EIMS)=677,0 (M+Na)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=6, 92 мин.

Пример 23. Аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (23).



22

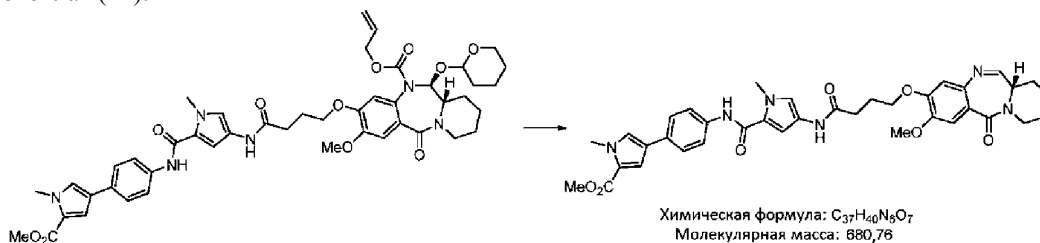
23

В раствор 4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (22) (140 мг, 0,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (74 мг, 0,39 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (59 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-(4-аминофенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (18) (45 мг, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем ее выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS m/z (EIMS)=867,0 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=8,10 мин.

Пример 24. Метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (24).



23

24

К раствору аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (23) (80 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (5,3 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (6,1 мг, 2,5 мол.%) и пирролидин (9,1 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 37%) в виде твердого вещества желтого цвета.

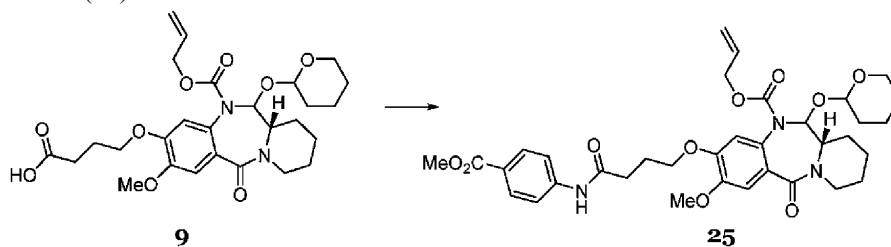
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,09 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,90 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 3H), 7,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,50 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 4,07 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (д, $J=2,9$ Гц, 6H), 3,76 (тд, $J=5,7, 3,9$ Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,49 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,24-2,18 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,73-1,66 (м, 1H);

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 169,9, 167,6, 163,5, 161,7, 159,7, 150,7, 147,9, 139,9, 136,4, 130,2, 126,1, 125,4, 123,3, 123,0, 120,6, 119,8, 114,6, 111,7 110,2, 103,9, 68,1, 56,1, 53,8, 51,2, 49,7, 39,9, 37,0, 36,7, 33,0, 31,0, 29,3, 24,9, 24,5, 22,9, 18,4;

MS m/z (EIMS)=681,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=6,98$ мин.

Пример 25. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (25).

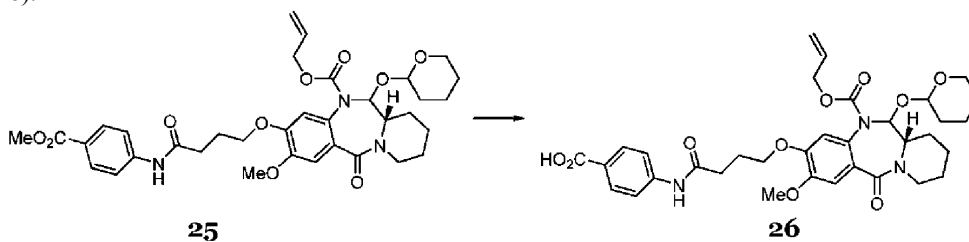


В раствор 4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (200 мг, 0,376 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]-пиридин-1-илметиле]N-метилметанаминий N-оксид (150 мг, 0,394 ммоль) и безводный триэтиламин (220 мкл, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-аминобензоат (57,0 мг, 0,376 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 44%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS (ES $^+$): $m/z=666$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,88$ мин.

Пример 26. 4-(4-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутанамидо)бензойная кислота (26).

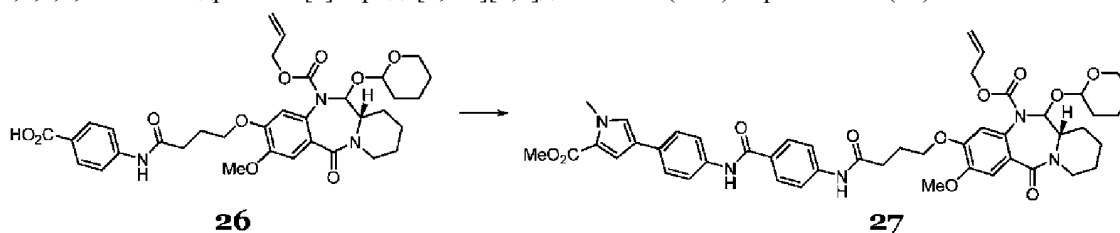


К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-5(12H)-карбоксилата (25) (90 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,5 М, 2,5 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли до pH 1 водным раствором лимонной кислоты (1 М, 10 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 98%) в виде твердого вещества кремового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES $^+$): $m/z=652$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,13$ мин.

Пример 27. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (27).

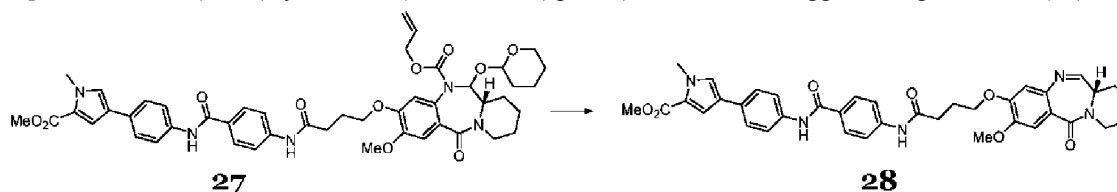


В раствор 4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)бензойной кислоты (26) (40 мг, 0,061 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]-пиридин-1-илметиле]N-метилметанаминый N-оксид (25 мг, 0,064 ммоль) и безводный триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (18) (14 мг, 0,061 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесь метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 63%) в виде масла желтого цвета.

MS (ES⁺): m/z=864 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=8,10 мин.

Пример 28. Метил (S)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)бензамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (28).



К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (27) (33 мг, 0,038 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тетраакс-(трифенилфосфин)палладий(0) (2,2 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (2,5 мг, 25 мол.%) и пирролидин (4 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесь ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 21%) в виде твердого вещества желтого цвета.

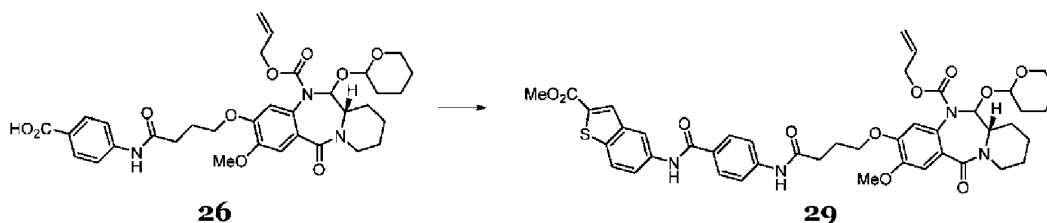
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,14 (шир. с, 1H), 8,06 (шир. с, 1H), 7,91 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,78-6,82 (м, 1H), 4,24 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,11-4,18 (м, 2H), 3,95-3,98 (м, 3H), 3,83-3,86 (м, 6H), 3,74-3,79 (м, 2H), 3,18-3,30 (м, 2H), 2,60-2,66 (м, 2H), 2,28 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,97 (д, J=6,3 Гц, 2H), 1,82-1,88 (м, 2H);

¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 215,5, 171,1, 167,5, 165,0, 163,4, 161,7, 150,3, 147,8, 141,3, 140,0, 136,2, 130,8, 128,1, 125,6, 123,5, 123,1, 121,5, 120,6, 119,3, 114,7, 111,7, 110,2, 67,9, 56,1, 51,2, 49,7, 39,8, 37,0, 34,3, 30,9, 25,6, 24,5, 23,0, 18,4;

MS (ES⁺): m/z=678 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=7,05 мин.

Пример 29. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((2-(метоксикарбонил)бензо-[b]тиофен-5-ил)карбамоил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a]-[1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (29).

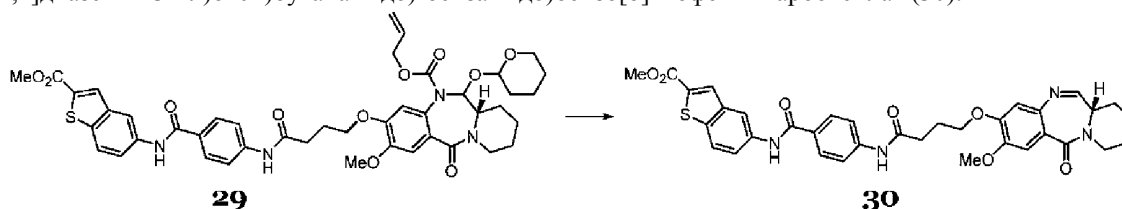


В раствор 4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутанамидо)бензойной кислоты (26) (40 мг, 0,061 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]-пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминий N-оксид (25 мг, 0,064 ммоль) и безводный триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 5-аминобензо[b]тиофен-2-карбоксилат (13 мг, 0,063 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюировали смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 45%) в виде масла коричневого цвета.

MS (ES+): $m/z=841$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=8,15$ мин.

Пример 30. Метил (S)-5-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-бензамидо)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат (30).



К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((4-((2-(метоксикарбонил)бензо[b]тиофен-5-ил)карбамоил)фенил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]diazепин-5(12H)-карбоксилата (29) (23 мг, 0,028 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,6 мг, 5 моль%), трифенилфосфин (1,8 мг, 25 моль%) и пирролидин (3,0 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), далее смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 30%) в виде твердого вещества розового цвета.

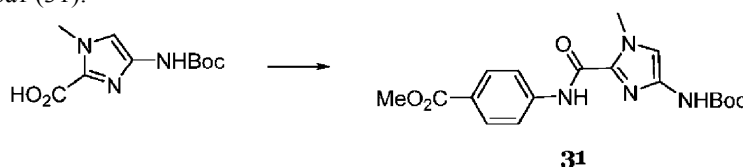
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,48 (шир. с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,77-7,84 (м, 3H), 7,65 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,24 (дт, J=13,7, 4,1 Гц, 1H), 4,09-4,17 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,79-3,82 (м, 3H), 3,74-3,79 (м, 1H), 3,49 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,29-3,41 (м, 1H), 3,17-3,28 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 2H), 2,26 (квин, J=6,2 Гц, 2H), 2,05-2,13 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H), 1,83-1,87 (м, 1H), 1,07-1,19 (м, 1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц) δ 171,2, 167,5, 165,5, 163,4, 163,2, 150,4, 147,8, 141,5, 140,0, 139,3, 138,0, 135,1, 134,4, 130,6, 128,2, 123,0, 121,4, 120,9, 119,2, 116,4, 111,7, 110,1, 67,9, 56,0, 52,6, 49,7, 39,8, 34,2, 30,9, 24,7, 24,5, 22,9, 18,3;

MS (ES+): $m/z=655$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,00$ мин.

Пример 31. Метил 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)бензоат (31).



31

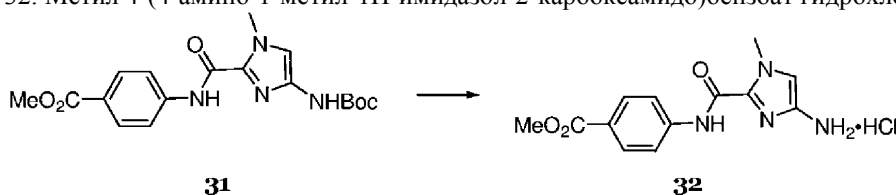
В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,415 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метил-метанаминий N-оксид (165 мг, 0,435 ммоль) и безводный триэтиламин (242 мкл, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-аминобензоат (63 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 26%) в виде твердого вещества кремового цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 9,16 (с, 1H), 8,01-8,07 (м, 2H), 7,69-7,75 (м, 2H), 7,21 (шир. с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,53 (с, 9H);

MS (ES⁻): m/z=373 (M-H)⁻;

ЖХМС (способ А): t_R=7,68 мин.

Пример 32. Метил 4-(4-амино-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)бензоат гидрохлорид (32).



Метил 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)бензоат (31) (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

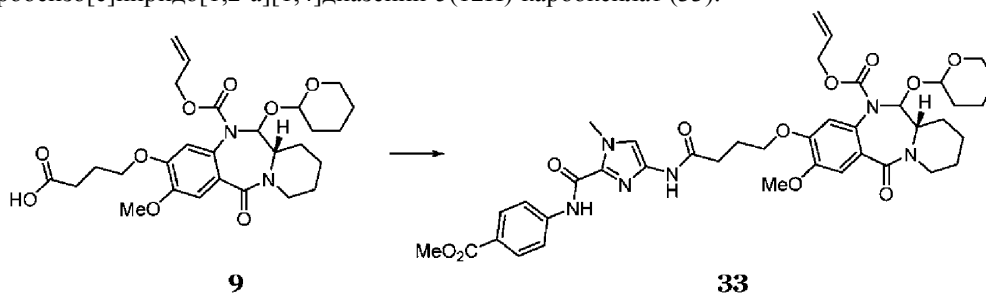
¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,89-7,95 (м, 2H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,80 (с, 3H);

¹³C ЯМР (MeOD, 100 МГц) δ 168,0, 143,6, 132,5, 131,6, 126,9, 123,3, 120,6, 92,6, 68,1, 52,3, 36,7;

MS (ES⁺): m/z=275 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5,43 мин.

Пример 33. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((2-((4-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (33).

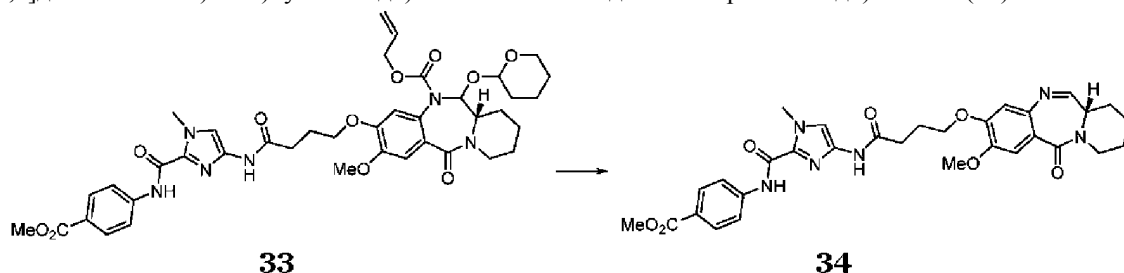


В раствор 4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (50 мг, 0,094 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий N-оксид (38 мг, 0,099 ммоль) и безводный триэтиламин (55 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли гидрохлорид метил 4-(4-амино-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)бензоата (32) (30 мг, 0,094 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 97%) в виде масла коричневого цвета.

MS (ES⁺): m/z=789 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=7,87 мин.

Пример 34. Метил (S)-4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-имидазол-2-карбоксамидо)бензоат (34).



К раствору аллил (6аS)-2-метокси-3-(4-((2-((4-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)амино)-4-оксобутоксид)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (33) (72 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (5,3 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (6,0 мг, 25 мол.%) и пирролидин (9,0 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 27%) в виде твердого вещества желтого цвета.

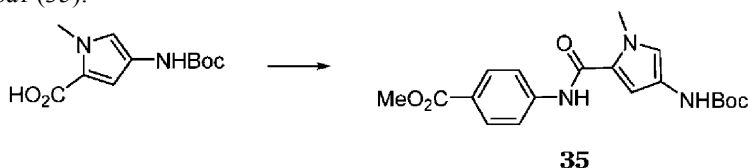
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,13 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,03 (д, $J=8,7$ Гц, 2Н), 7,90 (д, $J=5,7$ Гц, 1Н), 7,65-7,75 (м, 2Н), 7,43-7,50 (м, 2Н), 6,77-6,83 (м, 1Н), 4,12-4,23 (м, 2Н), 4,07 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,18-3,27 (м, 1Н), 2,80 (с, 3Н), 2,56-2,68 (м, 3Н), 2,23-2,31 (м, 2Н), 1,85 (д, $J=10,1$ Гц, 4Н);

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 169,3, 167,1, 166,2, 162,9, 156,2, 150,1, 147,6, 147,4, 141,4, 139,6, 135,6, 132,8, 130,5, 130,3, 125,2, 121,1, 118,2, 114,8, 111,2, 109,9, 94,1, 67,4, 63,5, 55,7, 53,4, 51,6, 49,2, 39,4, 38,2, 35,5, 32,5, 31,6, 30,9, 28,9, 24,9, 24,3, 24,1, 22,5, 19,9, 18,0;

MS (ES⁺): $m/z=603$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=6,57$ мин.

Пример 35. Метил 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат (35).



В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,416 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (145 мг, 0,756 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (115 мг, 0,941 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли метил 4-аминобензоат (57 мг, 0,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем вылили в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

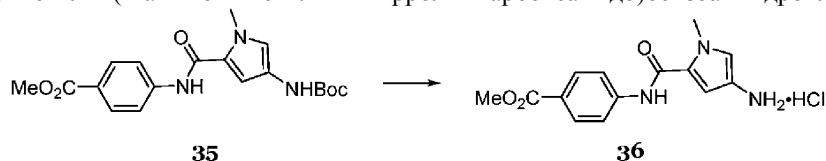
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,99-8,07 (м, 2Н), 7,69 (с, 1Н), 7,61-7,67 (м, 2Н), 6,88 (с, 1Н), 6,69 (шир. с, 1Н), 6,25 (шир. с, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 1,52 (с, 9Н);

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 166,6, 159,4, 153,4, 142,3, 130,9, 125,5, 123,1, 122,5, 119,2, 118,7, 140,1, 80,5, 52,0, 36,8, 28,4;

MS (ES⁺): $m/z=374$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,52$ мин.

Пример 36. Метил 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат гидрохлорид (36).



Метил 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат (35) (90 мг, 0,24 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (4 М в 1,4-диоксане) (3 мл) и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 99%) в виде твердого вещества кремового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

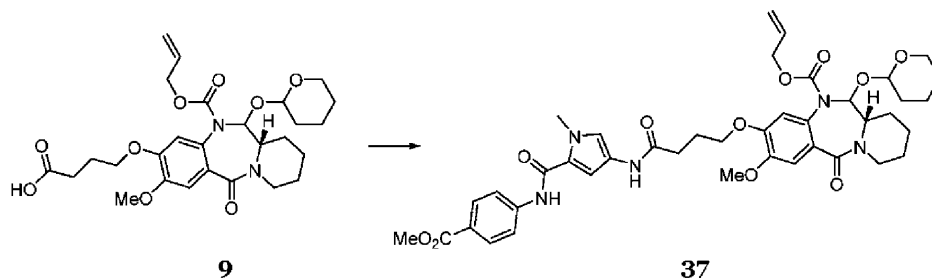
^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 7,99 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,89 (с, 3H);

^{13}C ЯМР (MeOD, 100 МГц) δ 168,2, 161,2, 144,5, 131,5, 126,9, 126,4, 123,7, 120,8, 114,2, 109,0, 52,5, 37,5;

MS (ES⁺): $m/z=274$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=4,98$ мин.

Пример 37. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((4-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокс)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (37).

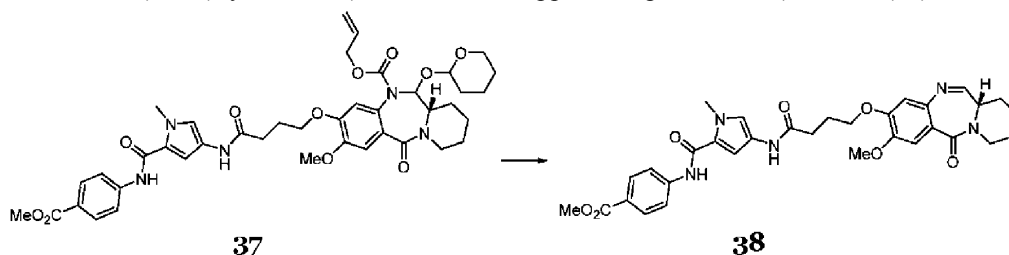


В раствор 4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (50 мг, 0,094 ммоль) в безводном дихлорметане (0,5 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминий N-оксид (38 мг, 0,099 ммоль) и безводный триэтиламин (55 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли гидрохлорид метил 4-(4-амино-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)бензоата (36) (30 мг, 0,094 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 97%) в виде масла коричневого цвета.

MS (ES⁺): $m/z=788$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=7,77$ мин.

Пример 38. Метил (S)-4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат (38).



К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-((5-((4-(метоксикарбонил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокс)-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (37) (72 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (5,3 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (6,0 мг, 25 мол.%) и пирролидин (9,0 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 27%) в виде твердого вещества желтого цвета.

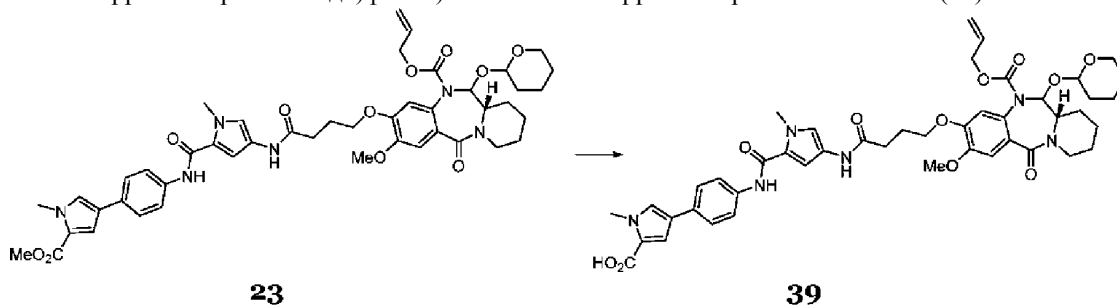
^1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,41 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,14 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,57 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,09 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,74-3,79 (м, 2H), 3,21 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 2,47-2,52 (м, 2H), 2,17-2,23 (м, 2H), 1,93 (шир. с, 3H), 1,79-1,85 (м, 2H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц) δ 170,0, 167,6, 166,8, 163,6, 159,8, 150,7, 147,9, 142,9, 139,9, 130,7, 124,9, 122,8, 121,6, 121,5, 120,8, 119,1, 111,8, 110,4, 104,6, 68,1, 56,1, 52,0, 49,7, 39,9, 36,9, 33,0, 31,0, 25,0, 24,5, 22,9, 18,3;

MS (ES⁺): $m/z=602$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=6, 52$ мин.

Пример 39. 4-(4-(4-(4-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутаноамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (39).

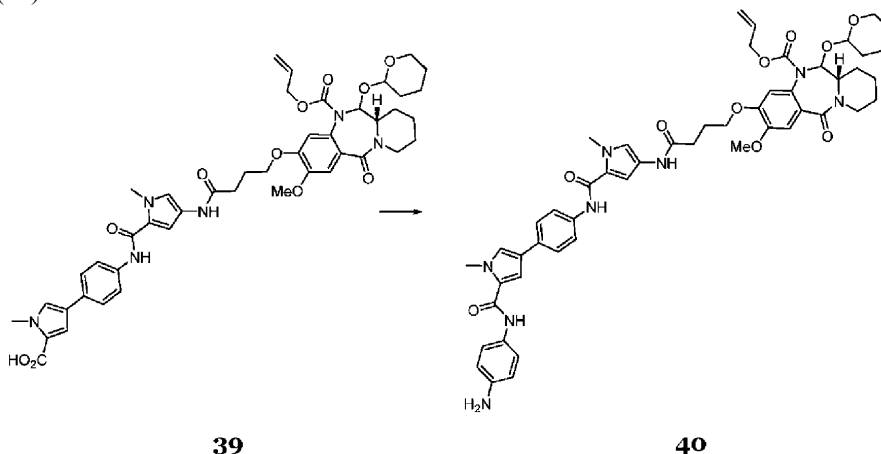


К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(4-(((5-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутоксидо)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (23) (195 мг, 0,225 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,5 М, 5 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли до pH 1 водным раствором лимонной кислоты (1 М, 5 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 99%) в виде твердого вещества кремового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES⁺): $m/z=853$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=3,83$ мин.

Пример 40. Аллил (6aS)-3-(4-(((5-((4-(5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутоксидо)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (40).



В раствор 4-(4-(4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутаноамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (39) (320 мг, 0,375 ммоль) в безводном дихлорметане (1,5 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметилен]-N-метилметанаминий N-оксид (150 мг, 0,395 ммоль) и безводный триэтиламин (220 мкл, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли бензол-1,4-диамин (41 мг, 0,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью мета-

нол/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 71%) в виде твердого вещества кремового цвета.

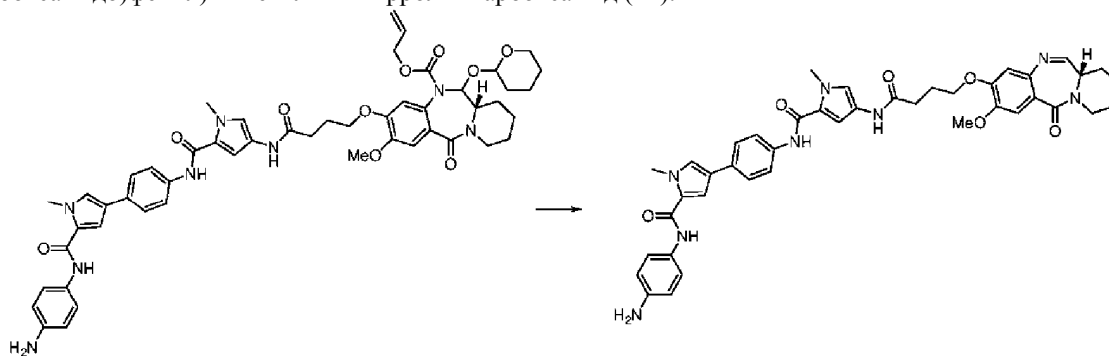
MS (ES⁺): m/z=944 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,45 мин.

Пример

41.

(S)-N-(4-Аминофенил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (41).



40

41

К раствору аллил (6аS)-3-(4-((5-((4-(5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (40) (250 мг, 0,265 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (15 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (17 мг, 25 мол.%) и пирролидин (26 мкл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), затем смесью метанол/ацетон (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, 59%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,88-9,96 (м, 1H), 9,81 (с, 2H), 9,50 (с, 1H), 8,32 (шир. с, 2H), 8,00 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,39 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,51-6,55 (м, 2H), 4,09-4,17 (м, 1H), 3,99-4,05 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,05-3,16 (м, 2H), 2,44 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,56 (д, J=4,9 Гц, 2H);

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ 168,8, 166,3, 164,7, 159,5, 159,2, 150,2, 147,1, 144,7, 139,8, 137,0, 129,6, 128,2, 126,1, 124,6, 124,3, 122,0, 121,8, 120,4, 120,2, 118,8, 113,7, 111,3, 109,6, 104,7, 67,7, 67,2, 55,6, 51,1, 49,2, 38,5, 36,2, 36,1, 35,4, 31,8, 30,2, 24,7, 23,7, 22,5, 17,7;

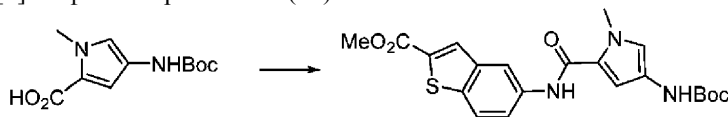
MS (ES⁺): m/z=757 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5,80 мин.

Пример

42.

Метил 5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилат (42).



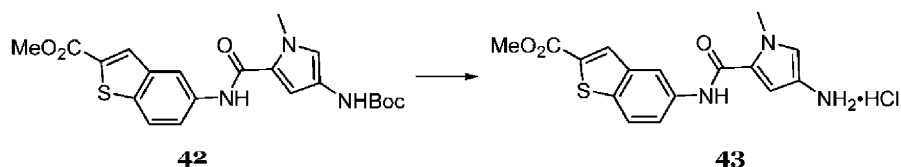
42

В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (127 мг, 0,530 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (185 мг, 0,960 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (147 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли метил 5-аминобензо[б]тиофен-2-карбоксилат (100 мг, 0,480 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем вылили в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 90%) в виде твердого вещества кремового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=430 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=4,07$ мин.

Пример 43. Гидрохлорид метил 5-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата (43).

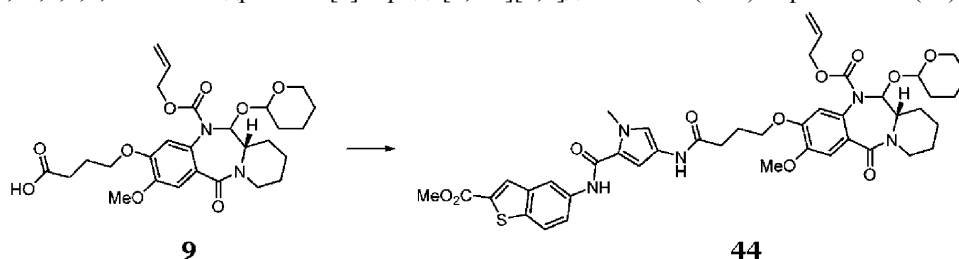


Метил 5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо-*[b]*тиофен-2-карбоксилат (42) (150 мг, 0,340 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (118 мг, 95%) в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES⁺): $m/z=364$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=2,78$ мин.

Пример 44. Аллил (6*aS*)-2-метокси-3-(4-((5-((2-(метоксикарбонил)бензо-*[b]*тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксо-бутокси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидробензо[*e*]пиридо[1,2-*a*][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (44).

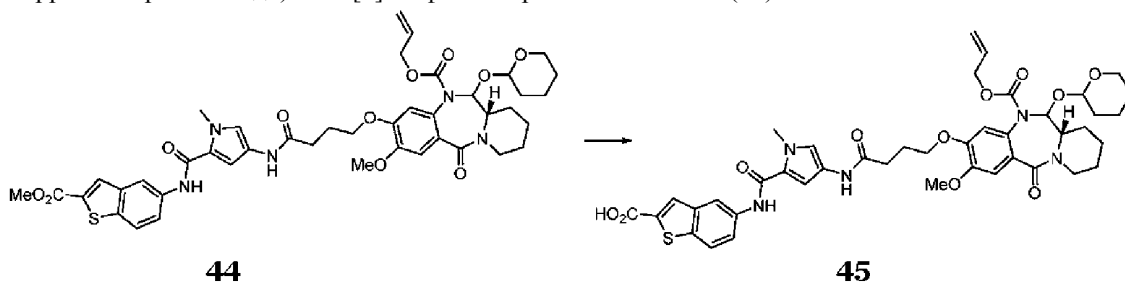


В раствор 4-(((6*aS*)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидробензо[*e*]пиридо[1,2-*a*][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (9) (300 мг, 0,560 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (238 мг, 1,23 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (189 мг, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли гидрохлорид метил 5-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата (43) (225 мг, 0,620 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем вылили в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 30%), с получением указанного в заголовке соединения (348 мг, 66%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

MS (ES⁺): $m/z=844$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R 4,23 мин.

Пример 45. 5-(4-(4-(((6*aS*)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидробензо[*e*]пиридо[1,2-*a*][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[*b*]тиофен-2-карбоновая кислота (45).



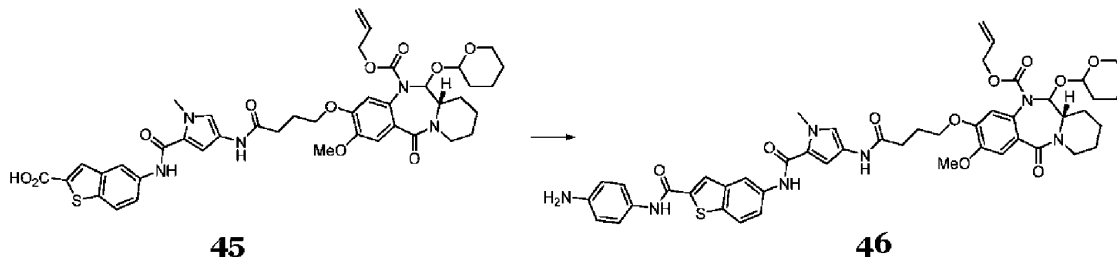
К раствору 4-(((6*aS*)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидробензо[*e*]пиридо[1,2-*a*][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутановой кислоты (44) (327 мг, 0,387 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,5 М, 5 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл), и водный слой подкисляли до pH 1 водным рас-

твором лимонной кислоты (1 М, 5 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (315 мг, 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=831 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,82 мин.

Пример 46. Аллил (6aS)-3-(4-((5-((2-((4-аминофенил)карбамоил)бензо-[b]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксо-бутокси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (46).

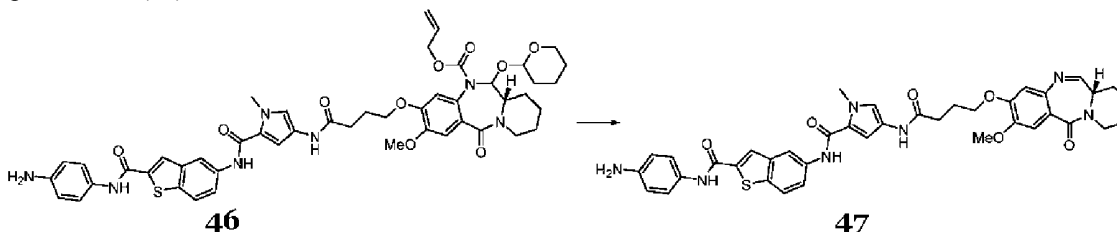


В раствор 5-(4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (45) (50 мг, 0,060 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий N-оксид (28 мг, 0,072 ммоль) и безводный триэтиламин (35 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли бензол-1,4-диамин (7,0 мг, 0,066 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, 12%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS (ES⁺): m/z=921 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,48 мин.

Пример 47. (S)-N-(2-((4-Аминофенил)карбамоил)бензо[b]тиофен-5-ил)-4-(4-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (47).



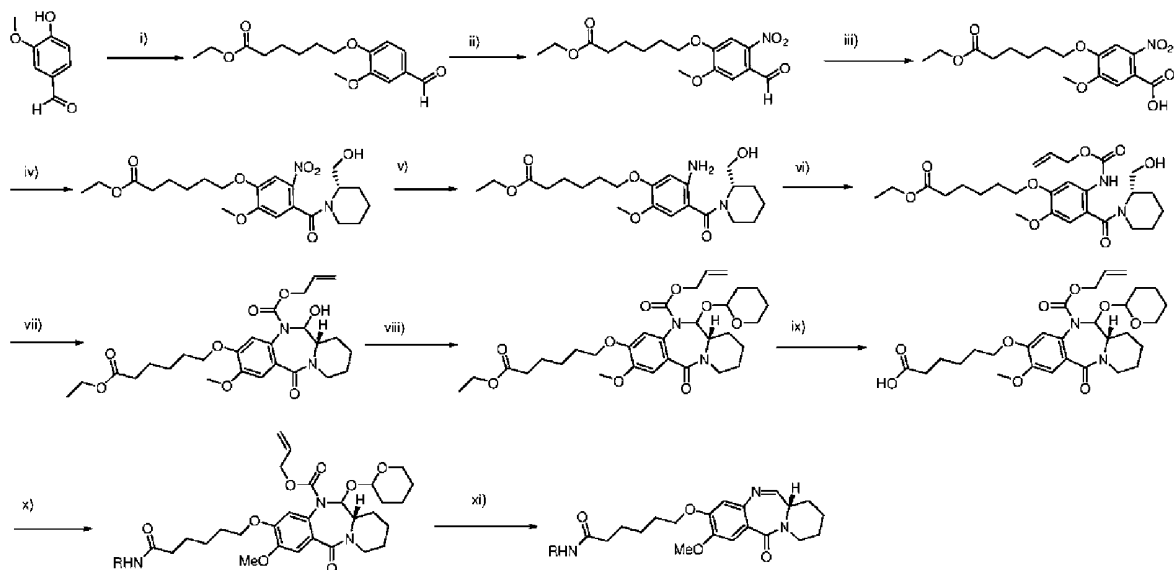
К раствору аллил (6aS)-3-(4-((5-((2-((4-аминофенил)карбамоил)бензо[b]тиофен-5-ил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (46) (6,8 мг, 0,0074 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,4 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (0,5 мг, 25 мол.%) и пирролидин (1 мкл, 0,012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 100%), далее смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 5%), с получением указанного в заголовке соединения (1,7 мг, 31%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 10,13 (с, 1H), 9,98-10,03 (м, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,35 8,42 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 7,23-7,28 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,00 (шир. с, 2H), 4,10-4,14 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,74 (м, 2H), 3,15-3,19 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 1H), 2,45 (т, J=7,5 Гц, 3H), 2,11-2,13 (м, 1H), 2,00-2,08 (м, 4H) 1,74 (дд, J=9,0, 5,3 Гц, 3H);

MS (ES⁺): m/z=734 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): $t_R=5$, 63 мин.

Общая схема синтеза.



i) K_2CO_3 , ДМФ, этил 6-бромгексаноат, комн. темп.;

ii) KNO_3 , ТФУ, 0-5°C;

iii) $KMnO_4$, ацетон, H_2O , кипячение с обратным холодильником;

iv) NATU, (S)-пиперидин-2-илметанол, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C-комн. темп.;

v) H_2 , Ni/Ra, MeOH;

vi) аллилхлороформиат, пиридин, CH_2Cl_2 , -10°C-комн. темп.;

vii) TEMPO, BAIB, CH_2Cl_2 , комн. темп.;

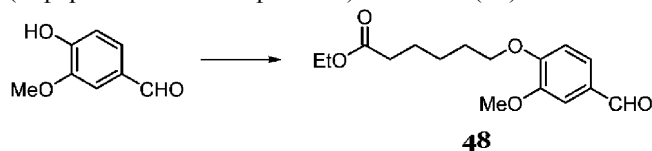
viii) pTSA, DHP, EtOAc, комн. темп.;

ix) NaOH, диоксан, H_2O , комн. темп.;

x) RHN_2 , EDCI, DMAP, ДМФ, комн. темп.;

xi) PPh_3 , $Pd(PPh_3)_4$, пирролидин, CH_2Cl_2 , комн. темп.

Пример 48. Этил 6-(4-формил-2-метоксифенокси)гексаноат (48).



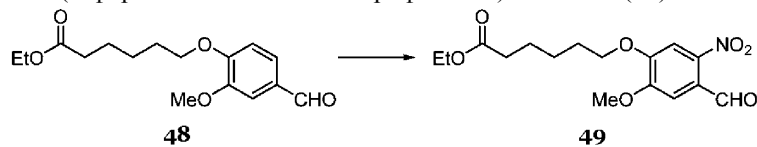
Смесь ванилина (6,5 г, 42,7 ммоль), этил 6-бромгексаноата (8,0 мл, 45,0 ммоль) и карбоната калия (8,70 г, 63,0 ммоль) в N,N-диметилформальдегиде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), разделяли и экстрагировали этилацетатом (120 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла бледно-желтого цвета (12,5 г, 99%). Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,84 (с, 1H), 7,42-7,44 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,08-4,15 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 2,34 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,87-1,94 (м, 2H), 1,68-1,75 (м, 2H), 1,49-1,56 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H);

MS (ES⁺): m/z=317 (M+Na)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=3,82$ мин.

Пример 49. Этил 6-(4-формил-2-метокси-5-нитрофенокси)гексаноат (49).



В перемешиваемый раствор нитрата калия (5,4 г, 53 ммоль) в трифторуксусной кислоте (25 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям раствор этил 6-(4-формил-2-метоксифенокси)гексаноат (48) (12,5 мл, 42 ммоль) в трифторуксусной кислоте (25 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в этилацетате (200 мл). Его промывали насыщенным соевым раствором (3×50 мл), затем насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия

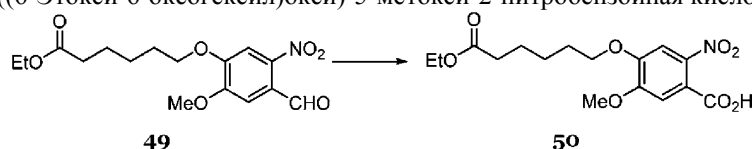
(2×40 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (14,4 г, 100%). Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,43 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,10-4,16 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 2,35 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,84-1,96 (м, 2H), 1,69-1,76 (м, 2H), 1,50-1,58 (м, 2H), 1,25 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

MS (ES⁺): $m/z=340$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=4,02$ мин.

Пример 50. 4-((6-Этокси-6-оксогексил)окси)-5-метокси-2-нитробензойная кислота (50).



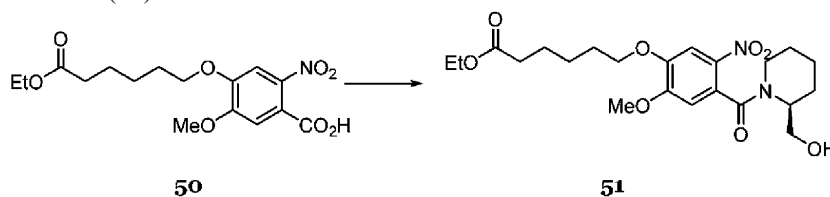
К раствору этил 6-(4-формил-2-метокси-5-нитрофенокси)гексаноата (49) (7,8 г, 23,0 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли горячий (70°C) раствор перманганата калия (13,6 г, 86,0 ммоль) в воде (100 мл). Смесь затем перемешивали при температуре 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через целит. Слой на фильтре затем промывали горячей водой (100 мл). К фильтрату добавляли раствор бисульфита натрия в соляной кислоте (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,0 г, 61%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,96-4,03 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 2,24 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,70-1,77 (м, 2H), 1,55-1,62 (м, 2H), 1,39-1,45 (м, 2H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

MS (ES⁺): $m/z=354$ (M-H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=3,63$ мин.

Пример 51. Этил (S)-6-(4-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-2-метокси-5-нитрофенокси)гексаноат (51).



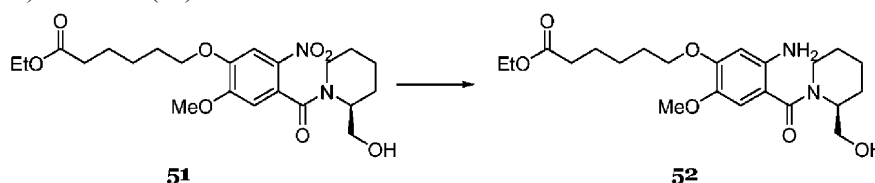
В перемешиваемый раствор 4-((6-этокси-6-оксогексил)окси)-5-метокси-2-нитробензойной кислоты (50) (2,0 г, 5,6 ммоль) и триметиламина (4,70 мл, 33,8 ммоль) в дихлорметане (40 мл) одной порцией добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N'-тетраметилуория (2,2 г, 5,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли раствор (S)-пиперидин-2-илметанола (647 мг, 5,63 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл), фазы разделяли и водный слой затем экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением масла янтарного цвета. Очистку осуществляли с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесь этилацетат/гексан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 48%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,63 (м, 1H), 6,75-6,77 (м, 1H), 4,02-4,13 (м, 4H), 3,93 (с, 3H), 3,70-3,78 (м, 1H), 3,39-3,68 (м, 1H), 3,11-3,18 (м, 3H), 2,32 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,83-1,91 (м, 2H), 1,39-1,72 (м, 11H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

MS (ES⁺): $m/z=453$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=3,63$ мин.

Пример 52. Этил (S)-6-(5-амино-4-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифенокси)гексаноат (52).



К раствору этил (S)-6-(4-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-2-метокси-5-нитрофенокси)гексаноата (51) (1,2 г, 2,7 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли никель Ренея® (взвесь в

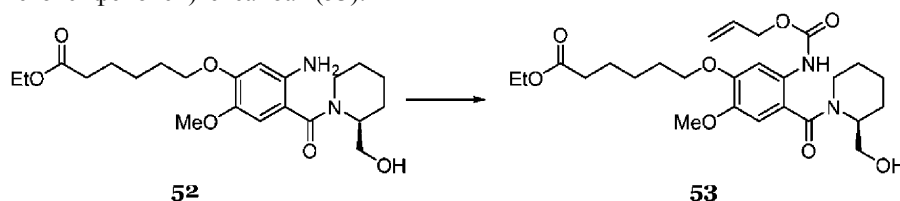
H₂O) (120 мг). Полученную смесь гидрировали под давлением 50 фунт на кв. дюйм в течение 1,5 ч на аппарате Парра, затем фильтровали через слой из целита и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (991 мг, 87%) в виде масла серого цвета, которое затвердевало при стоянии. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,69 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,13 (м, 4H), 3,98 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,19-3,22 (м, 4H), 2,87 (с, 2H), 2,32-2,36 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 6H), 1,47-1,55 (м, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H);

MS (ES⁺): m/z=423 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,23 мин.

Пример 53. Этил (S)-6-(5-(((аллилокси)карбонил)амино)-4-(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифеноксигексаноат (53).



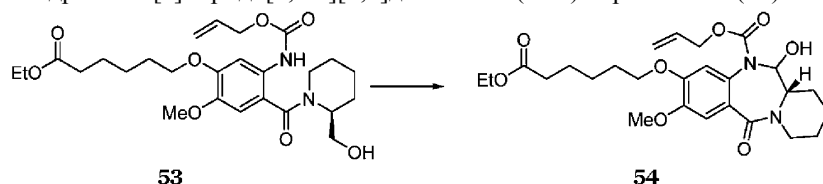
К раствору этил (S)-6-(5-амино-4-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифеноксигексаноата (52) (1,23 г, 2,91 ммоль) и пиридина (542 мкл, 6,69 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при температуре -10°C добавляли по каплям раствор аллил хлорформиата (278 мкл, 2,62 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, гасили насыщенным водным раствором сульфата меди (II) (25 мл), разбавляли дихлорметаном (10 мл), разделяли и последовательно промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (588 мг, 40%) в виде масла оранжевого цвета. Полученное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (шир. с, 1H), 7,70 (шир. с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,90-6,00 (м, 1H), 5,33-5,38 (м, 1H), 5,24 (дд, J=10,4, 1,3 Гц, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,12 (кв, J=1,1 Гц, 2H), 4,05 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,64-3,72 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,33 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,84-1,91 (м, 2H), 1,67-1,74 (м, 10H), 1,66-1,54 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H);

MS (ES⁺): m/z=507 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,70 мин.

Пример 54. Аллил (6aS)-3-(((6-этокси-6-оксогексил)окси)-6-гидрокси-2-метокси-12-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (54).



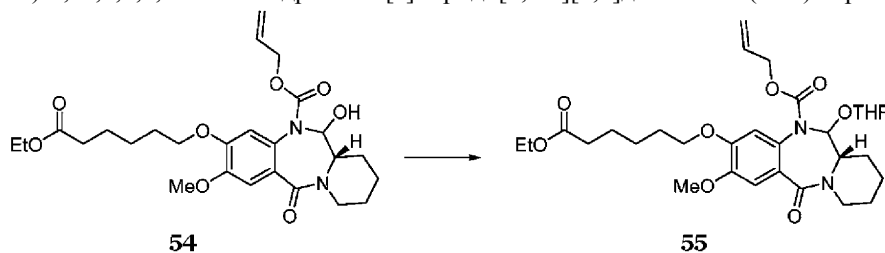
К раствору этил (S)-6-(5-(((аллилокси)карбонил)амино)-4-(2-(гидроксиметил)-пиперидин-1-карбонил)-2-метоксифеноксигексаноата (53) (1,7 г, 3,4 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинокси (53 мг, 0,30 ммоль) и (диацетоксийод) бензол (1,3 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем помещали на ледяную баню и гасили насыщенным водным раствором метабисульфита натрия (35 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), разделяли и последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистку осуществляли с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/гексан (от 0 до 80%), с получением желаемого соединения (1,1 г, 66%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,72 (м, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 5,80-5,98 (м, 1H), 5,25-5,38 (м, 1H), 5,14-5,19 (м, 2H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,35-4,50 (м, 1H), 4,13 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,03-4,08 (м, 1H), 3,96-4,01 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,33 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,83-1,90 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 10H), 1,48-1,53 (м, 2H);

MS (ES⁺): m/z=505 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,57 мин.

Пример 55. Аллил (6aS)-3-((6-этокси-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (55).



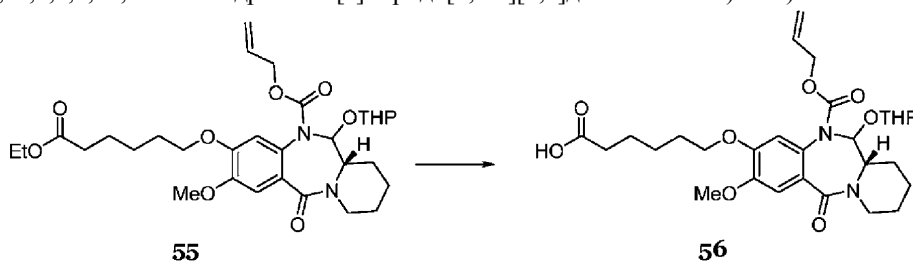
К раствору, содержащему аллил (6aS)-3-((6-этокси-6-оксогексил)окси)-6-гидрокси-2-метокси-12-оксо-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (54) (1,1 г, 2,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (2,00 мл, 22,4 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (113 мг, 1% мас./мас) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (863 мг, 66%) после очистки с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/гексан (от 0 до 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,10 (м, 1H), 5,76-5,81 (м, 1H), 5,03-5,14 (м, 2H), 4,57-4,69 (м, 2H), 4,37-4,49 (м, 1H), 4,26-4,34 (м, 1H), 4,12 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,94-4,01 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,62-3,68 (м, 1H), 3,46-3,68 (м, 2H), 3,03-3,12 (м, 1H), 2,33 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,66-1,89 (м, 11H), 1,47-1,57 (м, 6H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

MS (ES⁺): $m/z=589$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=4,32$ мин.

Пример 56. 6-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексановая кислота (56).



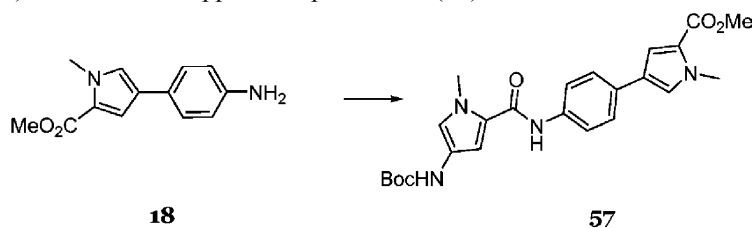
К раствору аллил (6aS)-3-((6-этокси-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (55) (200 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,5 М, 1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (6 мл) и водный слой затем подкисляли до pH 1 уксусной кислотой. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (181 мг, 95%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,18 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,99-6,19 (м, 1H), 5,71-5,81 (м, 1H), 5,02-5,12 (м, 2H), 4,51-4,67 (м, 1H), 4,36-4,48 (м, 1H), 4,23-4,31 (м, 1H), 3,88-4,00 (м, 7H), 3,46-3,66 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,36 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,79-1,81 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 10H), 1,49-1,55 (м, 7H);

MS (ES⁺): $m/z=561$ (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): $t_R=3,78$ мин.

Пример 57. Метил 4-(4-(4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат (57).



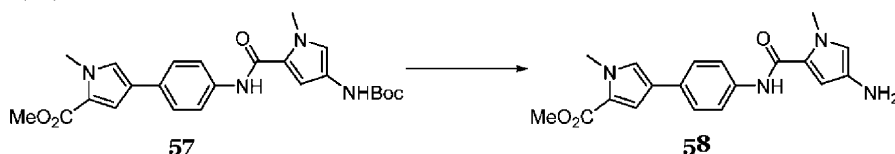
К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (18) (59 мг, 0,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-

этилкарбодиимида (67 мг, 0,36 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (65 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли метил 4-(4-аминофенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (41 мг, 0,18 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой последовательно промывали 1 М лимонной кислотой (60 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (70 мл), водой (70 мл) и насыщенным соевым раствором (70 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 45%) в виде твердого вещества кремового цвета.

MS (ES⁺): m/z=453 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=4,07 мин.

Пример 58. Метил 4-(4-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)-фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (58).

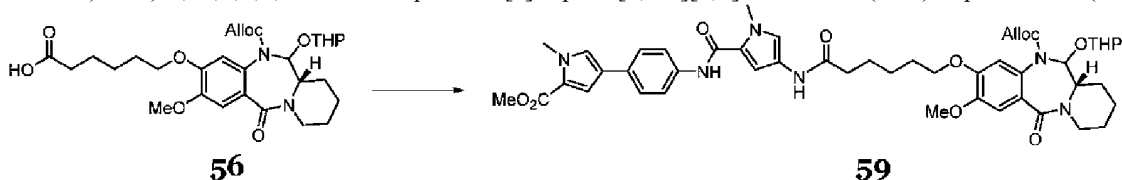


Метил 4-(4-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)-фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (57) (150 мг, 0,330 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте (4 М в 1,4-диоксане) (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (114 мг, 99%) в виде твердого вещества коричневого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=353 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=2,88 мин.

Пример 59. Аллил (6aS)-2-метокси-3-(((6-((5-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (59).

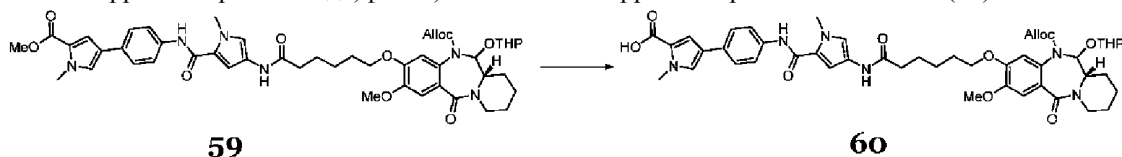


В раствор 6-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]diazепин-3-ил)окси)гексановой кислоты (56) (194 мг, 0,360 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) помещали гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (126 мг, 0,660 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (121 мг, 0,990 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли метил 4-(4-(4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (58) (150 мг, 0,330 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем вылили в воду со льдом (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×75 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 50 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 45%) в виде масла желтого цвета. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=896 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=4,25 мин.

Пример 60. 4-(4-(4-(6-(((6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]diazепин-3-ил)окси)гексанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (60).



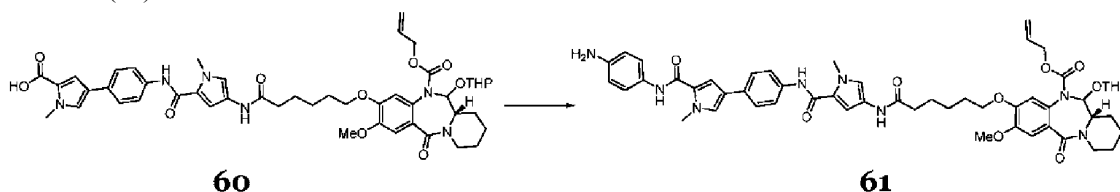
К раствору аллил (6aS)-2-метокси-3-(((6-((5-((4-(5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-

пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (59) (200 мг, 0,340 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (6 мл) и водный слой подкисляли до pH 1 уксусной кислотой. Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (181 мг, 95%) которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=882 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,92 мин.

Пример 61. Аллил (6аS)-3-((6-((5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (61).

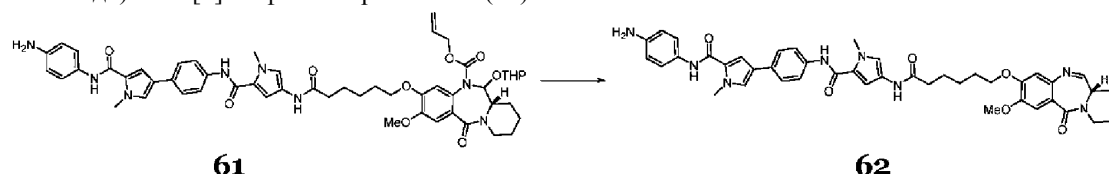


В раствор 4-(4-(4-(6-(((6аS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (60) (123 мг, 0,14 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-в]пиридин-1-илметил)-N-метилметанаминий N-оксид (54 мг, 0,14 ммоль) и безводный триэтиламин (117 мкл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли бензол-1,4-диамин (15,1 мг, 0,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 50%), с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 46%) в виде твердого вещества желтого цвета.

MS (ES⁺): m/z=972 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,55 мин.

Пример 62. Метил 5-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)бензо[б]тиофен-2-карбоксилат (62).



К раствору аллил (6аS)-3-((6-((5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (61) (25 мг, 0,026 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,5 мг, 5 мол.%), трифенилфосфин (1,7 мг, 25 мол.%) и пирролидин (21 мкл, 0,260 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью этилацетат/гексан (от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, 33%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 9,81-9,85 (м, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,51 (с, 2H), 8,00 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,69-7,72 (м, 2H), 7,47-7,49 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,11-7,13 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,94-6,98 (м, 1H), 6,80 (шир. с, 1H), 6,63-6,72 (м, 2H), 6,52-6,54 (м, 1H), 3,95-4,14 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,65-3,69 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,28 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,72-1,78 (м, 4H), 1,62-1,68 (м, 4H), 1,42-1,48 (м, 3H);

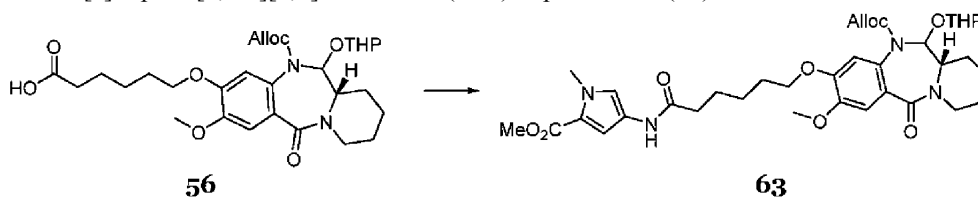
¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 100 МГц) δ 169,5, 166,3, 164,6, 159,5, 159,2, 150,3, 147,1, 144,8, 139,8, 137,0, 129,6, 128,2, 126,6, 124,6, 124,3, 122,7, 122,1, 121,8, 121,7, 120,5, 120,4, 118,7, 113,7, 111,3, 109,6, 109,3,

104,7, 68,1, 55,6, 36,3, 36,1, 35,5, 28,3, 25,2, 25,1, 23,7, 22,5, 17,7;

MS (ES⁺): m/z=785 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=3, 0 8 мин.

Пример 63. Аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-((6-((5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (63).

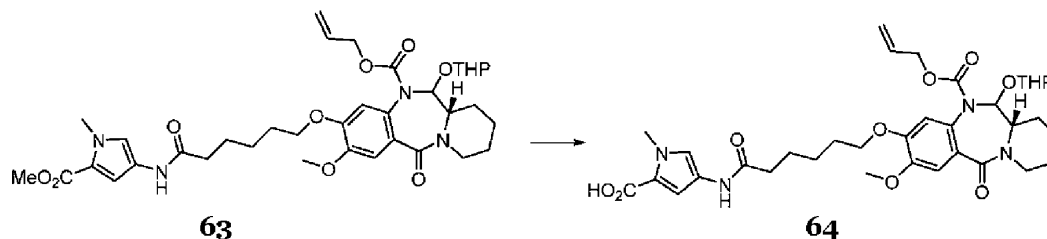


В раствор 6-(((6S,6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексановой кислоты (56) (109 мг, 0,190 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1Н-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]-пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий N-оксид (76 мг, 0,20 ммоль) и безводный триэтиламин (115 мкл, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли метил 4-амино-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (37 мг, 0,24 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 0 до 30%), с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ES⁺): m/z=691 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,98 мин.

Пример 64. 4-(6-(((6S,6aS)-5-((Аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-5,6,6а,7,8,9,10,12-октагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (64).

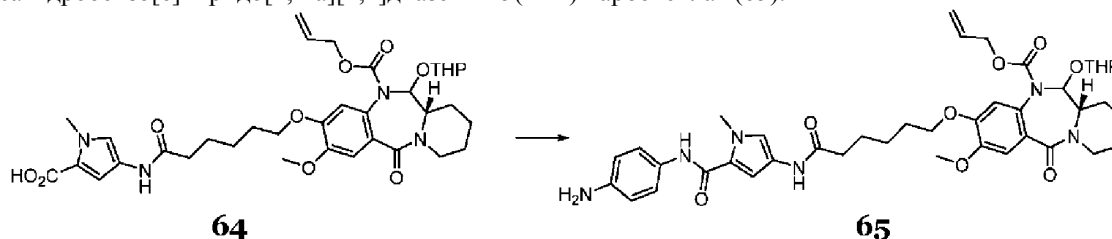


К раствору аллил (6S,6aS)-2-метокси-3-((6-((5-(метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (63) (76 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,5 М, 1,0 мл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме, после чего добавляли воду (20 мл) и водный слой подкисляли до pH 1 водным раствором лимонной кислоты (1 М, 10 мл). Водный слой затем экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 98%) в виде твердого вещества кремового цвета. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

MS (ES⁺): m/z=683 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,68 мин.

Пример 65. Аллил (6S,6aS)-3-((6-((5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилат (65).



В раствор 4-(6-(((6S,6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексанамидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (64) (60 мг, 0,090 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий N-оксид (67,0 мг, 0,175 ммоль) и безводный триэтиламин (73 мкл, 0,52 ммоль).

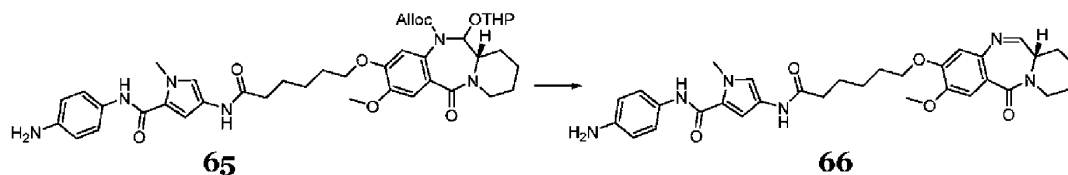
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли бензол-1,4-диамин (10 мг, 0,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты затем промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 30 до 50+5% MeOH), с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 26%) в виде твердого вещества коричневого цвета.

MS (ES⁺): m/z=113 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,27 мин.

Пример 66.

(S)-N-(4-Аминофенил)-4-(6-((2-метокси-12-оксо-6a,7,8,9,10,12-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)гексан-амидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (66).



К раствору аллил (6S,6aS)-3-((6-((5-((4-аминофенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-6-оксогексил)окси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилата (65) (18 мг, 0,020 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,3 мг, 5 моль%) и пирролидин (2,3 мкл, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 100%), с получением указанного в заголовке соединения (11,6 мг, 86%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 9,78 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,00 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,56 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,13 (дд, J=5,7, 3,4 Гц, 5H), 3,80 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,17 (с, 1H), 3,07-3,11 (м, 1H), 2,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,75 (дд, J=13,8, 7,0 Гц, 6H), 1,60-1,65 (м, 5H);

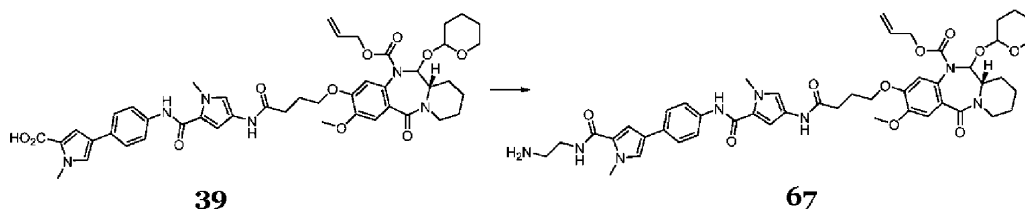
MS (ES⁺): m/z=587 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=2,72 мин;

MS (ES⁺): m/z=587 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5,23 мин.

Пример 67. Аллил (6aS)-3-(4-((5-((4-((5-((2-аминоэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутоксидо)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-6,6a,7,8,9,10-гексагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-5(12H)-карбоксилат (67).



В раствор 4-(4-(4-(4-(((6aS)-5-((аллилокси)карбонил)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9,10,12-октагидробензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (39) (270 мг, 0,317 ммоль) в безводном дихлорметане (6 мл) помещали гексафторфосфат N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий N-оксид (126 мг, 0,333 ммоль) и безводный триэтиламин (185 мкл, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли этан-1,2-диамин (379 мг, 6,33 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, содержащей несколько капель уксусной кислоты (30 мл). Органический

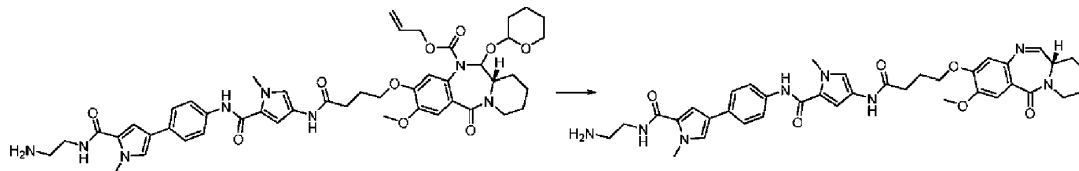
слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью раствор аммиака в метаноле (2 М)/дихлорметан (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 63%) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (ES⁺): m/z=896 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=3,12 мин.

Пример 68.

(S)-N-(2-Аминоэтил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (68).



67

68

К раствору аллил (6аS)-3-(4-((5-((4-(5-((2-аминоэтил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1Н-пиррол-3-ил)амино)-4-оксобутокси)-2-метокси-12-оксо-6-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-6,6а,7,8,9,10-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-5(12Н)-карбоксилата (67) (22 мг, 0,025 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,4 мг, 5 мол.%) и пирролидин (3,0 мкл, 0,037 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем помещали в высокий вакуум на 30 мин до полного удаления избыточного пирролидина. Образовавшийся остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель), элюируя смесью метанол/дихлорметан (от 0 до 20%), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 10,01 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 9,21 (шир. с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,09-4,19 (м, 2H), 3,99-4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (м, 6H), 3,65-3,72 (м, 2H), 3,45-3,50 (м, 2H), 3,16 (д, J=5,3 Гц, 3H), 2,96 (т, J=5, 8 Гц, 2H), 2,45 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,00-2,09 (м, 4H); (DMCO-d₆, 100 МГц) δ 203,1, 168,8, 166,3, 164,7, 161,6, 159,6, 150,2, 147,1, 139,8, 137,0, 129,5, 125,9, 124,2, 122,0, 120,6, 120,4, 111,2, 109,8, 109,3, 98,8, 95,4, 85,9, 78,8, 71,0, 67,7, 55,6, 49,2, 48,5, 36,3, 31,8, 30,2, 24,7, 22,5, 17,7;

MS (ES⁺): m/z=709 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ В): t_R=2,80 мин;

MS (ES⁺): m/z=709 (M+H)⁺;

ЖХМС (способ А): t_R=5,38 мин.

Пример 69. Доказательство образования ДНК-аддукта с помощью ВЭЖХ.

Взаимодействие С8-связанных PDD-мономеров с дуплексом транскрипционного фактора консенсусной последовательности изучали с помощью ВЭЖХ-анализа с использованием колонки X-bridge MS C18 2,5 мкМ OST (2,3×50 мм) и градиента смеси 40% ацетонитрила/вода и 100 мМ ТЕАВ (тетраэтиламмонийбромид)/вода в качестве подвижной фазы со скоростью потока 0,5 мл/мин и с УФ-детектированием при 254 нм. Использовали молярное соотношение лиганд:олигонуклеотид 4:1, причем каждый одноцепочечный олигонуклеотид растворяли в 1 М ацетате аммония с образованием исходных растворов 1 мМ. Олигонуклеотиды первоначально отжигали нагреванием их 1 мМ растворов при 70°C в течение 10 минут, затем постепенно охлаждали в течение 8 ч и хранили в течение ночи при -20°C. Затем получали рабочие растворы олигонуклеотидов 25 мкМ, разбавляя исходные растворы после отжига 100 мМ ацетата аммония. Лиганды растворяли в ДМСО с получением исходного раствора 10 мМ, который хранили при -20°C не более четырех месяцев. Рабочие растворы лекарственного средства 100 мкМ получали путем разбавления исходного раствора 100 мМ ацетатом аммония. Рабочие растворы лигандов добавляли к рабочему раствору олигонуклеотидов при комнатной температуре и смесь инкубировали в течение разных временных интервалов при комнатной температуре.

Пример 70. Флуоресцентный анализ резонансного переноса энергии (FRET).

Олигонуклеотидные последовательности, используемые для анализов FRET, приобретали у компании Eurogentec, Southampton, UK: TAMRA (6-карбокситетраметилдородим) и FAM (6-карбоксифлуоресцеин) являются акцепторными и донорными флуорофорами соответственно. Из 20 мкМ исходных растворов перед использованием получали 400 нМ растворы в буфере FRET (оптимизированном как 50 мМ калия, 50 мМ какодилат, pH 7,4). Олигонуклеотиды отжигали путем нагревания образцов до 90°C в течение 10 мин с последующим охлаждением до комнатной температуры и хранили при этой температуре в течение 5 ч. Разведения из исходного раствора 5 мМ ДМСО проводили с использованием буфера FRET. Раствор ДНК после отжига (50 мкл) и раствор образца (50 мкл) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета (MJ Research, Waltham, MA) и обрабатывали в DNA Engine Opticon (MJ Research). Показания

флуоресценции считывались с интервалом 0,5°C в диапазоне 30-100°C, при этом перед каждым считыванием в течение 30 с поддерживали постоянную температуру. Использовали падающее излучение 450-495 нм с детекцией при 515-545 нм. Необработанные данные импортировали в программу Origin (версия 7.0, OringinLab Corp.) и графики сглаживали, используя 10-точечное среднее значение, а затем нормализовали. Определение температур плавления основывалось на значениях максимума первой производной сглаженных кривых плавления с использованием скрипта. Разницу между температурой плавления каждого образца и пробой (ΔT_m) использовали для сравнения.

Таблица 1
 ΔT_m , определенная после 24-часовой инкубации с транскрипционным фактором с дуплексом последовательностей ДНК

Соединение	ΔT_m при концентрации лиганда 1 мкМ			
	НФКВ (1 ^{ая} трансляция)	НФКВ (2 ^{ая} трансляция)	АР-1 (1 ^{ая} трансляция)	АР-1 (2 ^{ая} трансляция)
13	12	23	11	19
17	11	26	13	18
20	9	12	8	13
24	10	14	9	15

Пример 71. Анализ цитотоксичности С8-связанных PDD-мономеров по методу МТТ.

Культура клеток MDA MB231 (трижды негативный рак молочной железы человека) получали из Американской коллекции типовых культур. Линию клеток поддерживали в монослойной культуре в колбах 75 см² (TPP, Switzerland) во влажной атмосфере с 5% CO₂ при температуре 37°C. Клеточную линию MDA MB231 поддерживали в DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л; Invitrogen), эмбриональной бычьей сыворотки (10%, Biosera UK), заменимых аминокислот (1×, Invitrogen), L-глутамин (2 мМ, Invitrogen) и пенициллин-стрептомицина (1% об./об., Invitrogen). Линию клеток HeLa поддерживали в среде Игла, модифицированного по Дульбекко (IMEM, Invitrogen), дополненной эмбриональной бычьей сывороткой (10% по объему, Invitrogen), L-глутамином (2 мМ, Invitrogen), заменимыми аминокислотами (1×, Invitrogen) и пенициллин-стрептомицином (1% об./об., Invitrogen). Для пассирования клетки промывали PBS (GIBCO 14040, Invitrogen, UK), инкубировали с трипсином (GIBCO 25300, Invitrogen, UK) и повторно высевали в свежую среду. Для посева клетки подсчитывали с помощью гемоцитометра Neubauer (Assistant, Germany) с помощью микроскопа (Nikon, USA) на неадгезивной суспензии клеток, которые промывали в PBS, трипсинизировали, центрифугировали при 8°C со скоростью 8000 об/мин в течение 5 мин и повторно суспендировали в свежей среде. Анализ МТТ. Клетки выращивали в нормальных условиях культивирования клеток во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C с использованием соответствующей среды. Количество клеток доводили до 10⁵ клетки/мл и 5000-20000 клеток на лунку в зависимости от клеточной линии. Клетки инкубировали в течение 24 ч и в лунки в трех повторениях добавляли 1 мкл соответствующих концентраций ингибитора. Через 72 ч непрерывного воздействия на каждое соединение определяли цитотоксичность с помощью колориметрического анализа 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ) (Lancaster Synthesis Ltd, UK). Абсорбцию количественно определяли с помощью спектрофотометрии при $\lambda=570$ нм (Envision Plate Reader, PerkinElmer, USA). Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью анализа доза-ответ с использованием программного обеспечения GraphPad Prism®.

Таблица 2
Значения IC₅₀ (нМ), определенные после 72-часового воздействия
С8-связанных PDD-мономеров

Соединение	IC ₅₀ (наномолярная)	
	MDA MB 231 (клеточная линия тройного негативного рака молочной железы)	HeLa (клеточная линия рака шейки матки)
13	64±9,6	0,6±0,4
17	21±1,8	1,2±0,8
20	0,3±0,22	0,14±0,09
24	0,8±0,66	1±0,12

Ссылки.

1. Antonow, D., and Thurston, D. E. (2011) *Chem Rev* 111, 2815-2864.
2. Cipolla, L., Araujo, A. C., Airoidi, C., and Bini, D. (2009) *Anticancer Agents Med Chem* 9, 1-31.
3. Gerratana, B. (2012) *Med Res Rev* 32, 254-293.
4. Hartley, J. A. (2011) *Expert Opin Investig Drugs* 20, 733-744.
5. Kamal, A., Reddy, K. L., Devaiah, V., Shankaraiah, N., and Reddy, D. R. (2006) *Mini Rev Med Chem* 6, 53-69.
6. Hurley, L. H., Reck, T., Thurston, D. E., Langley, D. R., Holden, K. G., Hertzberg, R. P., Hoover, J. R., Gallagher, G., Jr., Faucette, L. F., Mong, S. M., (1988) *Chem Res Toxicol* 1, 258-268.
7. Wells, G., Martin, C. R., Howard, P. W., Sands, Z. A., Laughton, C. A., Tiberghien, A., Woo, C. K., Masterson, L. A., Stephenson, M. J., Hartley, J. A., Jenkins, T. C., Shnyder, S. D., Loadman, P. M., Waring, M. J., and Thurston, D. E. (2006) *J Med Chem* 49, 5442-5461.
8. Brucoli, F., Hawkins, R. M., James, C. H., Jackson, P. J., Wells, G., Jenkins, T. C., Ellis, T., Kotecha, M., Hochhauser, D., Hartley, J. A., Howard, P. W., and Thurston, D. E. (2013) *J Med Chem* 56, 6339-6351.
9. Kotecha, M., Kluza, J., Wells, G., O'Hare, C. C., Forni, C., Mantovani, R., Howard, P. W., Morris, P., Thurston, D. E., Hartley, J. A., and Hochhauser, D. (2008) *Mol Cancer Ther* 7, 1319-1328.
10. Puvvada, M. S., Hartley, J. A., Jenkins, T. C., and Thurston, D. E. (1993) *Nucleic Acids Res* 21, 3671-3675.
11. Clingen, P. H., De Silva, I. U., McHugh, P. J., Ghadessy, F. J., Tilby, M. J., Thurston, D. E., and Hartley, J. A. (2005) *Nucleic Acids Res* 33, 3283-3291.
12. Puvvada, M. S., Forrow, S. A., Hartley, J. A., Stephenson, P., Gibson, I., Jenkins, T. C., and Thurston, D. E. (1997) *Biochemistry* 36, 2478-2484.

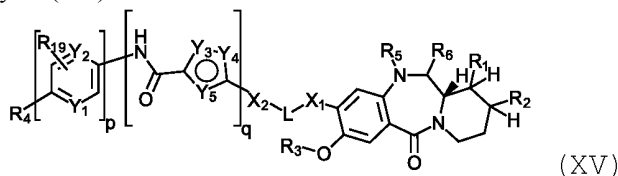
13. Barkley, M. D., Cheatham, S., Thurston, D. E., and Hurley, L. H. (1986) *Biochemistry* 25, 3021-3031.
14. Seifert, J., Pezeshki, S., Kamal, A., and Weisz, K. (2012) *Organic & Biomolecular Chemistry* 10, 6850-6860.
15. Smellie, M., Bose, D. S., Thompson, A. S., Jenkins, T. C., Hartley, J. A., and Thurston, D. E. (2003) *Biochemistry* 42, 8232-8239.
16. Kopka, M. L., Goodsell, D. S., Baikalov, I., Grzeskowiak, K., Cascio, D., and Dickerson, R. E. (1994) *Biochemistry* 33, 13593-13610.
17. Kizu, R., Draves, P. H., and Hurley, L. H. (1993) *Biochemistry* 32, 8712-8722.
18. Leimgruber, W., Stefanovic, V., Schenker, F., Karr, A., and Berger, J. (1965) *J Am Chem Soc* 87, 5791-5793.
19. Arima, K., Kosaka, M., Tamura, G., Imanaka, H., and Sakai, H. (1972) *J Antibiot (Tokyo)* 25, 437-444.
20. Sato, S., Iwata, F., Yamada, S., Kawahara, H., and Katayama, M. (2011) *Bioorg Med Chem Lett* 21, 7099-7101.
21. Thurston D.E. and Bose D.S., *Chem Rev* (1994); 94:433-465.
22. Damayanthi, Y., et al.; *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64, 290-292;
23. Kumar, et al., *Heterocyclic Communications* (2002) 8, 19-26.
24. Kumar, R, Lown, J. W.; *Oncology Research*, (2003) 13, 221-233.
25. Baraldi, P. G. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (1999) 42, 5131-5141.
26. Wells, G., et al., *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* (2003) 44, 452.
27. Thurston, D. E.; Howard, P. W. WO 2004/043963.
28. Bose, D. S., Thompson, A. S., Ching, J. S., Hartley, J. A., Berardini, M.D., Jenkins, T. C., Neidele, S., Hurley, L. H., and Thurston, D. E. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 4939.
29. Wu, J., Clingen, P. H., Spanswick, V. J., Mellinas-Gomez, M., Meyer, T., Puzanov, I., Jodrell, D., Hochhauser, D., and Hartley, J. A. (2013) *Clin Cancer Res* 19, 721-730.
30. Jenkins, T. C., Hurley, L. H., Neidle, S., and Thurston, D. E. (1994) *J Med Chem* 37, 4529-4537.
31. Hochhauser, D., Meyer, T., Spanswick, V. J., Wu, J., Clingen, P. H., Loadman, P., Cobb, M., Gumbrell, L., Begent, R. H., Hartley, J. A., Jodrell, D., (2009) *Clin Cancer Res* 15, 2140-2147.

Все публикации, упомянутые в описании выше, включены в настоящий документ в качестве ссылки. Хотя иллюстративные варианты изобретения были подробно описаны со ссылкой на прилагаемые чертежи, понятно, что изобретение не ограничивается конкретным вариантом осуществления и что спе-

циалистом в данной области техники могут быть осуществлены различные изменения и модификации без отхода от объема изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (XV)



и его соли,

где R_1 представляет собой H;

R_2 представляет собой H;

R_3 выбран из H, C_{1-12} -алкила и CH_2Ph ;

R_4 выбран из фенила, пирролила, N-метилпирролила, фуранила, тиофенила, имидазолила, N-метилимидазолила, оксазолила, тиазолила, пиридила, бензофуранила, бензотиофенила, бензимидазолила, N-метилбензоимидазолила, бензооксазолила и бензотиазолила, необязательно замещенных до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, C_{1-6} -алкила, OC_{1-6} -алкила, $(CH_2)_j$ - CO_2R_{11} , $O-(CH_2)_k$ - $NR_{11}R_{12}$, $(CH_2)_j$ - $NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k$ - $NR_{11}R_{12}$, $C(=O)-NH-R_{24}$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$;

R_{19} выбран из H и $(CH_2)_t$ - $NR_{20}R_{21}$;

Y_1 представляет собой N или CH;

Y_2 представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y_1 и Y_2 представляет собой CH;

p обозначает 0 или 1;

j и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6;

k независимо представляет собой целое число от 1 до 6;

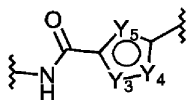
X_1 выбран из O, $C(=O)NH$ и $NHC(=O)$;

L выбран из алкиленовой цепи, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, которая может иметь одну или несколько двойных или тройных связей углерод-углерод;

X_2 выбран из O, $C(=O)NH$ и $NHC(=O)$;

q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

в каждой группе A1



один из Y_3 и Y_4 независимо выбран из N- R_{17} , S и O; и другой из Y_3 и Y_4 представляет собой CH; и Y_5 независимо выбран из CH, N, S и COH;

R_{24} представляет собой фенил, необязательно замещенный до трех необязательными заместителями, выбранными из OH, метила, этила, пропила, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CO_2H , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $O-(CH_2)_k$ - NH_2 , $O-(CH_2)_k$ - $NH(CH_3)$, $(CH_2)_j$ - NH_2 , $(CH_2)_j$ - $NH(CH_3)$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k$ - NH_2 , $C(=O)-NH-(CH_2)_k$ - $NH(CH_3)$, $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NH(CH_3)$ и $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NH_2$;

R_{11} , R_{12} , R_{17} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из H и C_{1-6} -алкила;

и также

(i) R_5 и R_6 вместе образуют двойную связь;

(ii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OH; или

(iii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OC_{1-6} -алкил,

при условии, что, когда p обозначает O, тогда

(a) только один из Y_3 и Y_4 выбран из S и O, при этом Y_5 представляет собой CH; или

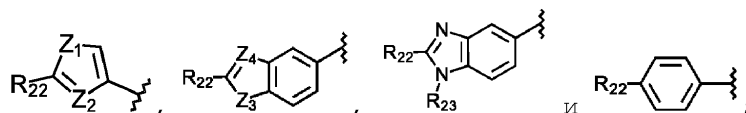
(b) Y_5 представляет собой S, при этом Y_3 и Y_4 представляют собой CH; или

(c) R_4 не представляет собой пирролил, имидазолил, замещенный пирролил или замещенный имидазолил.

2. Соединение и его соли по п.1, где R_{24} представляет собой $-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$, где R_{18} выбран из CO_2H , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, $NH(CH_3)$ и NH_2 .

3. Соединение и его соли по любому из предшествующих пунктов, где R_3 выбран из метила и этила.

4. Соединение и его соли по любому из предшествующих пунктов, где R_4 выбран из



где Z_1 выбран из NH, N-CH₃, S и O;

Z_2 выбран из CH и N;

Z_3 выбран из S и O;

Z_4 выбран из CH и N;

R_{22} выбран из (CH₂)_jNR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_j-R₁₈;

R_{18} выбран из CO₂H, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, NH(CH₃) и NH₂;

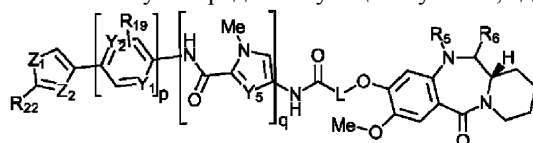
j выбран из целого числа от 0 до 6; и

R_{11} и R_{12} независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила; и

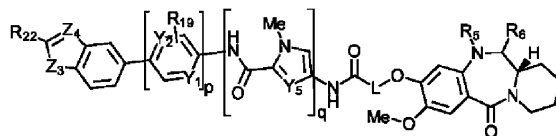
R_{23} выбран из H и C₁₋₆-алкила.

5. Соединение и его соли по любому из предшествующих пунктов, где R_5 и R_6 вместе образуют двойную связь.

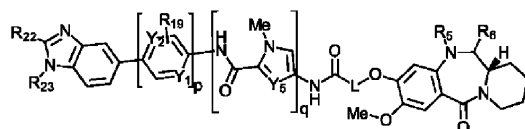
6. Соединение и его соли по любому из предшествующих пунктов, где соединение выбирают из



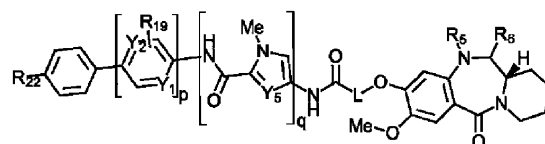
(XVI);



(XVII);



(XVIII); и



(XIX)

где q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

r обозначает 0 или 1;

L представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 12 атомов углерода;

Y_1 представляет собой N или CH;

Y_2 представляет собой N или CH, где по меньшей мере один из Y_1 и Y_2 представляет собой CH;

Y_5 выбран из CH и N;

Z_1 выбран из O, S, NH и N-CH₃;

Z_2 выбран из CH и N;

Z_3 выбран из S и O; и

Z_4 выбран из CH и N;

R_{22} выбран из (CH₂)_jNR₁₁R₁₂, C(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_j-R₁₈;

R_{18} выбран из CO₂H, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, NH(CH₃) и NH₂;

R_{19} выбран из H и (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁;

j и t независимо выбраны из целого числа от 0 до 6; и

R_{11} , R_{12} и R_{23} независимо выбраны из H и C₁₋₆-алкила,

и также

(i) R_5 и R_6 вместе образуют двойную связь;

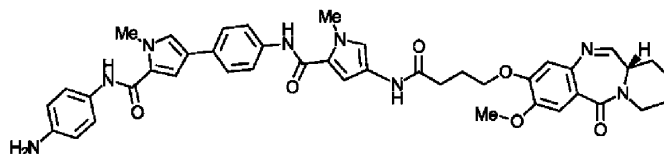
(ii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OH; или

(iii) R_5 представляет собой H и R_6 представляет собой OC₁₋₆-алкил;

при условии, что, когда соединение представляет собой (XVI) и r обозначает 0, тогда Z_1 выбран из O и S.

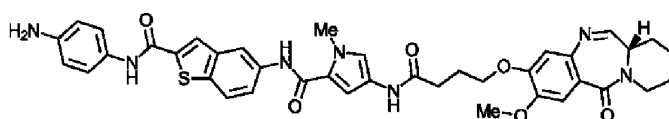
7. Соединение и его соли по любому из предшествующих пунктов, где соединение выбрано из следующих:

(а) (S)-N-(4-аминофенил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (41)



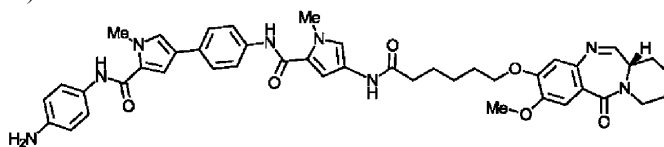
(41);

(b) (S)-N-(2-((4-аминофенил)карбамоил)бензо[б]тиофен-5-ил)-4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)-бутанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (47)



(47);

(c) ((S)-N-(4-Аминофенил)-4-(4-(4-(4-((2-метокси-12-оксо-6а,7,8,9,10,12-гексагидробензо[е]пиридо[1,2-а][1,4]дiazепин-3-ил)окси)-гексанамидо)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамидо)фенил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (62)



(62);

8. Применение соединения и его соли по любому из пп.1-7 для лечения пролиферативного заболевания.

9. Применение по п.8, где пролиферативное заболевание выбрано из рака мочевого пузыря, рака кости, рака кишечника, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, лейкемии, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, рака пищевода, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, рака почки, ретинобластомы, саркомы, рака кожи, рака желудка, тестикулярного рака, рака щитовидной железы и рака матки.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение и его соли по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

11. Применение соединения и его солей по любому из пп.1-7 для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

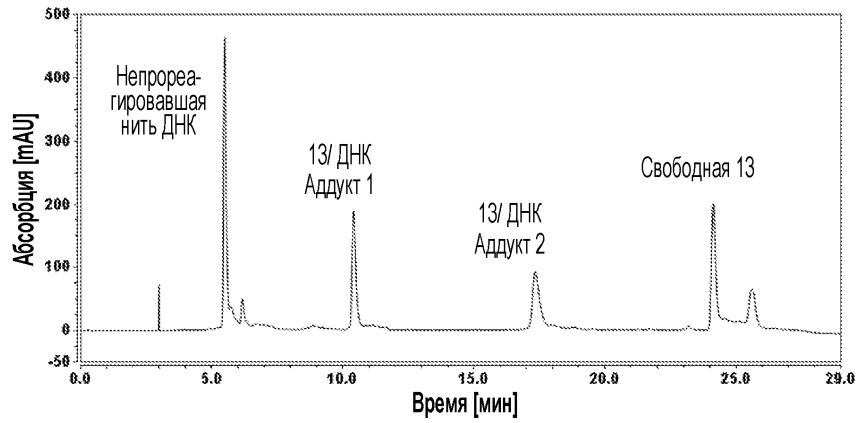
12. Способ лечения пациента, страдающего пролиферативным заболеванием, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.10.

13. Способ по п.12, где пролиферативное заболевание выбрано из рака мочевого пузыря, рака кости, рака кишечника, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, лейкемии, рака печени, рака легких, лимфомы, меланомы, рака пищевода, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, рака почки, ретинобластомы, саркомы, рака кожи, рака желудка, тестикулярного рака, рака щитовидной железы и рака матки.

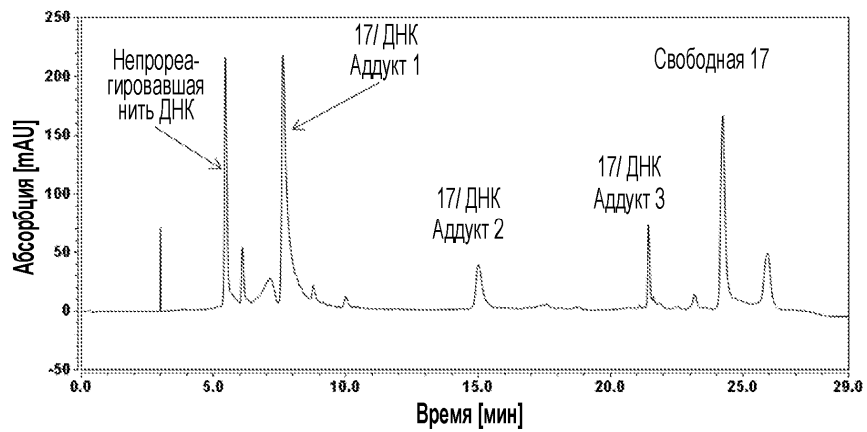
14. Соединение и его соли по любому из пп.1-7, связанное либо напрямую, либо не напрямую с таргетным агентом для предоставления таргетного конъюгата.

15. Соединение по п.14, где таргетный агент представляет собой антитело.

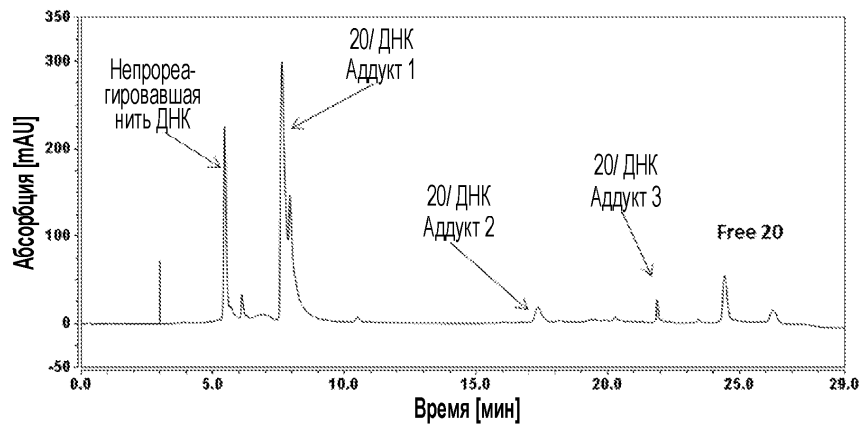
16. Соединение и его соли по любому из пп.1-7 и линкерная группа для присоединения таргетного агента.



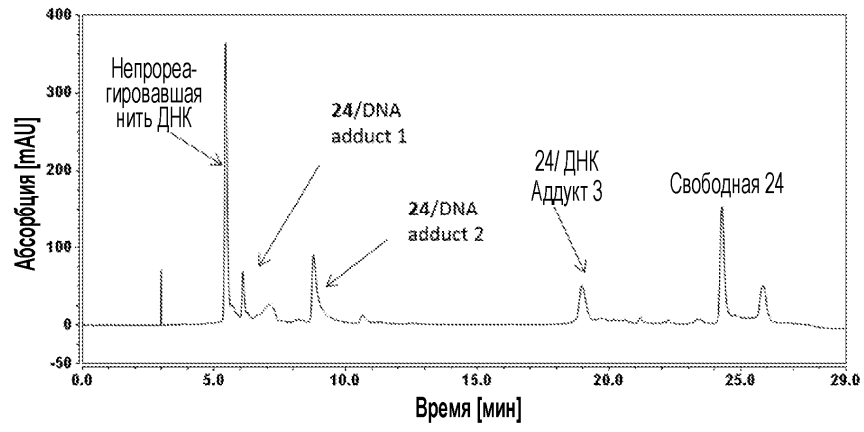
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

