



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 484 086** (13) **C9**

(51) МПК

C07D 225/06 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21)(22) Заявка: 2006126797/04, 23.12.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.12.2004

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

23.12.2003 US 60/532,080

29.01.2004 US 60/540,142

23.02.2004 US 60/547,381

12.04.2004 US 60/561,718

03.05.2004 US 60/567,565

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2008 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.06.2013

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)

(48) Коррекция опубликована:
20.08.2013 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 03/013430 A2, 20.02.2003. WO 93/14215
A1, 22.07.1993. US 4261989 A, 14.04.1981. WO
95/01342 A1, 12.01.1995. GB 2106111 A,
07.07.1983. SU 1075973 A, 14.11.1977.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 24.07.2006

(86) Заявка РСТ:
US 2004/043162 (23.12.2004)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2005/063714 (14.07.2005)

Адрес для переписки:
127055, Москва, а/я 11, пат.пов. Н.К.
Попеленскому, рег. № 31

(72) Автор(ы):

АДАМС Джулиан (US),

ГАО Юнь (US),

ГЕОРГЕС ЭВАНГЕЛИНОС Асимины Т.
(US),

ГРЕНЬЕ Луи (US),

ПОРТЕР Джеймс Р. (US),

ПЭК Роджер Х. (US),

РАЙТ Джеймс Л. (US)

(73) Патентообладатель(и):

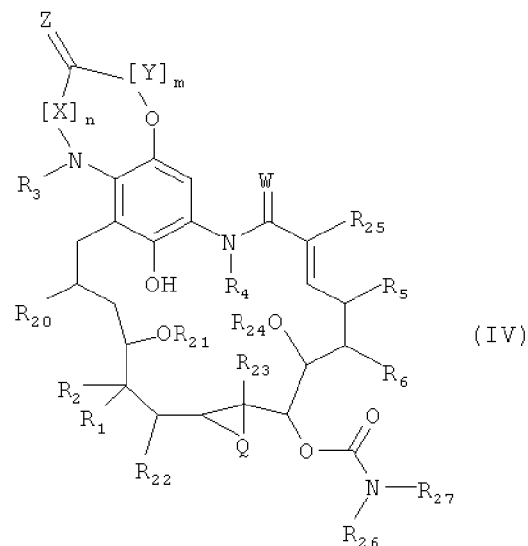
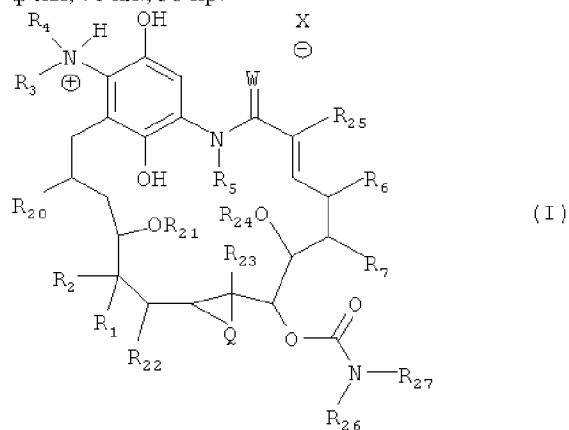
Инфинити Дискавери, Инк. (US)

(54) АНАЛОГИ БЕНЗОХИНОНСОДЕРЖАЩИХ АНСАМИЦИНОВ (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ИХ
ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ
РАКА (ВАРИАНТЫ)

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к

аналогам бензохинонсодержащих ансамицинов формул (I) и (IV), в которых радикалы и символы имеют обозначения, приведенные в формуле изобретения, и к их применению для лечения и модулирования нарушений, связанных с пролиферацией, таких как рак. В настоящем изобретении описан способ получения аналогов бензохинонсодержащих ансамицинов, согласно которому бензохинон восстанавливают до гидрохинона и связывают по реакции с пригодной кислотой. Технический результат - повышается растворимость и стабильность при хранении на воздухе полученного аналога (17)-аммоний гидрохинонансамицина. 15 н. и 166 з.п. ф-лы, 70 ил., 38 пр.



(30) (продолжение): 01.09.2004 US 60/606,283; 09.11.2004 US 60/626,286; 03.12.2004 US 60/632,858;



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 225/06 (2006.01)*C07D 498/06* (2006.01)*C07D 211/60* (2006.01)*C07F 5/02* (2006.01)*A61K 31/395* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21)(22) Application: **2006126797/04, 23.12.2004**(24) Effective date for property rights:
23.12.2004

Priority:

(30) Convention priority:

23.12.2003 US 60/532,080**29.01.2004 US 60/540,142****23.02.2004 US 60/547,381****12.04.2004 US 60/561,718****03.05.2004 US 60/567,565**

(to be continued)

(43) Application published: **27.01.2008 Bull. 3**(45) Date of publication: **10.06.2013**(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
20.08.2013 Bull. 23(85) Commencement of national phase: **24.07.2006**(86) PCT application:
US 2004/043162 (23.12.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/063714 (14.07.2005)

Mail address:

127055, Moskva, a/ja 11, pat.pov. N.K.**Popelenskomu, reg. № 31**

(72) Inventor(s):

ADAMS Dzhulian (US),**GAO Jun' (US),****GEORGES EhVANGELINOS Asimina T. (US),****GREN'E Lui (US),****PORTER Dzhejms R. (US),****PEhK Rodzher Kh. (US),****RAJT Dzhejms L. (US)**

(73) Proprietor(s):

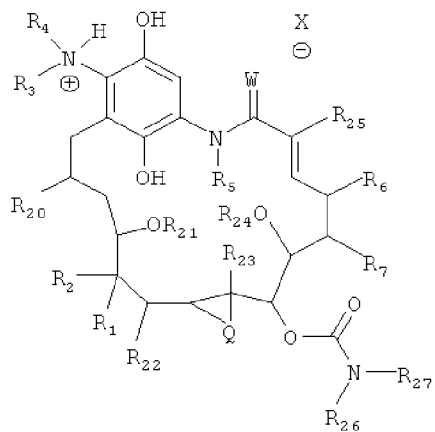
Infiniti Diskavehri, Ink. (US)

(54) ANALOGUES OF BENZOQUINONE-CONTAINING ANSAMYCINS (VERSIONS), METHOD FOR PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITION (VERSIONS) AND CANCER TREATMENT METHOD (VERSIONS)

(57) Abstract:

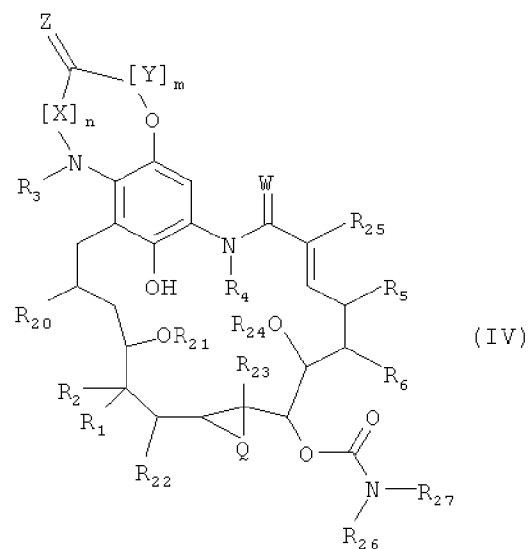
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to analogues of benzoquinone-containing ansamycins of formulae



and

(I)



(IV)

in which radicals and symbols assume values given in the claim, and use thereof to treat and modulate proliferation-associated disorders such as cancer. The present invention describes a method of producing analogues of benzoquinone-containing ansamycins according to which benzoquinone is reduced to hydroquinone and bonded through reaction with a suitable acid.

EFFECT: high solubility and air stability of the obtained ammonium hydroquinone ansamycin analogue.

181 cl, 70 dwg, 38 ex

(30) Priority: 01.09.2004 US 60/606,283; 09.11.2004 US 60/626,286; 03.12.2004 US 60/632,858;

RU 2 4 8 4 0 8 6 C 9

RU 2 4 8 4 0 8 6 C 9

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области органической химии, медицины и фармакологии, конкретно к новым восстановленным формам аналогов бензохинонсодержащих ансамицинов, их солям и промежуточным соединениям и может быть использовано для лечения заболеваний или состояний, характеризующихся нежелательной гиперпролиферацией клеток, таких как рак, а также других состояний и заболеваний, связанных с нежелательной активностью HSP90, или при которых HSP90 проявляет активность в клетках, вызывающую заболевание.

Уровень техники

Гелданамицин представляет собой макроциклический лактам из семейства натуральных продуктов бензохинонсодержащих ансамицинов. Выделение, получение и различные области применения гелданамицина описаны в патенте США No. 3595955.

Подобно многим молекулам данного класса природного происхождения, гелданамицин обычно получают методом ферментации бактерий *Streptomyces hygroscopicus* var. *geldanus* var. *nova strain* (Journal of Antibiotics, т. 23, с. 442 (1970)). Выделены или синтезированы также другие аналоги и производные гелданамицина, их использование в качестве противоопухолевых средств описано в заявке США No. 4261989 и 5387584, а также в опубликованной РСТ заявке WO 00/03737 и WO 03/072794. К таким подробно исследованным

соединениям данного семейства относится 17-аллиламино-17-деметоксигел-
данамицин ("17-AAG").

5 Установлено, что гелданамицин и его производные связываются с HSP90
(белок теплового шока) и проявляют антагонистическую активность в
отношении этого белка.

10 HSP90 присутствует в больших количествах и играет важную роль в
процессах, обеспечивающих жизнеспособность клетки, и проявляет двойную
15 функцию шаперона (J. Cell Biol. 154, сс. 267-273, (2001); Trends Biochem. Sci.
24, сс. 136-141, (1999)).

20 Этот белок играет ключевую роль в стрессовом ответе клеток взаимо-
действием со многими белками после изменения их нативной конформации
под воздействием различных факторов окружающей среды, таких как
25 тепловой шок, при котором обеспечивается соответствующий фолдинг белка
и исключается неспецифическая агрегация (Pharmacological Rev. 50, сс. 493-
30 513 (1998)).

Кроме того, полученные недавно данные показали, что HSP90 оказывает
защитное действие при мутации, т.е. предположительно корректирует
35 неправильный фолдинг мутантных белков (Nature 396, сс. 336-342 (1998)).

Однако, HSP90 также играет важную регуляторную роль в нормальных
40 физиологических условиях и отвечает за конформационную стабильность и
созревание ряда специфических белков-клиентов, из которых известно около
40 (см. Expert. Opin. Biol Ther. 2(1), сс. 3-24 (2002)). Эти белки могут быть
45 распределены на три группы: рецепторы стероидных гормонов,
серин/треонин- или тирозинкиназы и ряд кажущихся неродственных белков,
50 включая мутантный p53 и каталитическую единицу теломеразы hTERT. Все эти

белки играют регуляторную роль в физиологических и биохимических процессах в клетке.

5 В настоящее время антагонисты HSP90 широко исследуются с использо-
ванием множества биологических мишеней для оценки терапевтического
10 действия на состояние или заболевание, при ингибировании одного или
более типа активности HSP90. Хотя особое внимание уделяется пролифера-
тивным заболеваниям, таким как рак, другие заболевания также поддаются
15 лечению с использованием антагонистов HSP90. Например, в опубликован-
ной заявке США 2003/0216369 описано использование ингибиторов HSP90
для лечения вирусных заболеваний. Ингибиторы HSP90 также находят
20 применение в ряде других областей медицины, включая применение в
качестве противовоспалительных агентов, агентов для лечения аутоиммунных
25 заболеваний, агентов для лечения инсульта, ишемии, сердечнососудистых
заболеваний и агентов, способствующих регенерации нервной системы (см.
заявки WO 02/09696 (PCT/US 01/23640), WO 99/51223 (PCT/US 99/07242),
30 патент США 6210974 B1 и патент США 6174875). В литературе есть сообще-
ния о том, что фиброгенные заболевания, включая без ограничения
35 перечисленным склеродермию, полимиозит, системную красную волчанку,
ревматоидный артрит, цирроз печени, образование келлоидных рубцов,
интерстициальный нефрит и пневмофиброз, поддаются лечению с использо-
40 ванием ингибиторов HSP90 (Strehlow, заявки WO 02/02123; PCT/US 01/20578).

45 Активность гелданамицина на наномолекулярном уровне и определенная
селективность уничтожения опухолевых клеток, а также открытие того, что
первичной мишенью в клетках млекопитающих для гелданамицина является

50

HSP90, привели к использованию гелданамицина для разработки противоопухолевых лекарственных средств.

Однако, чрезвычайно низкая растворимость этих молекул и связанная с этим гепатоксичность при введении гелданамицина существенно ограничивают разработку агентов для лечения.

Прежде всего, гелданамицин обладает низкой растворимостью в воде, что затрудняет доставку терапевтически эффективных доз в организм.

В последнее время внимание специалистов направлено на 17-аминопроизводные гелданамицина, прежде всего на 17-AAG, который характеризуется низкой гепатоксичностью, но при этом сохраняет способность связываться с HSP90. См. патенты США 4261989, 5387584 и 5932566. Подобно гелданамицину 17-AAG также характеризуется чрезвычайно низкой растворимостью в воде. Для увеличения растворимости требуется использование солюбилизирующего носителя, например, фосфолипида из яиц в смеси с ДМСО или Cremophore (BASF Aktiengesellschaft), полиэтиоксилированного касторового масла, при этом присутствие любого из этих носителей приводит к возникновению у некоторых пациентов серьезных побочных действий.

В связи с этим в настоящее время существует необходимость в получении аналогов бензохинонсодержащих ансамицинов, обладающих большей растворимостью, в создании общих и специфических методов синтеза таких соединений, прежде всего гелданамицина и его аналогов, таких как 17-AAG.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к восстановленным формам бензохинонсодержащих ансамицинов и их солям в виде индивидуальных

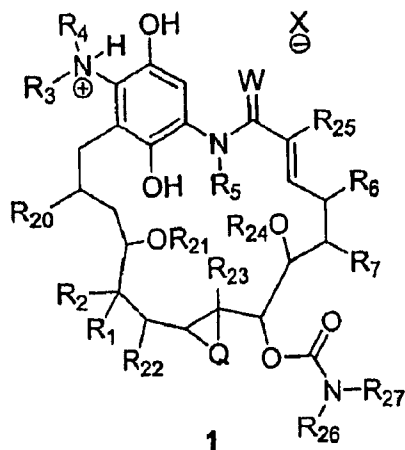
соединений и в виде фармацевтических композиций, а также к их использованию для лечения и ослабления заболеваний, связанных с гиперпролиферацией, таких как рак.

В общем случае настоящее изобретение относится к растворимым, стабильным лекарственным формам бензохинонсодержащих ансамицинов.

Настоящее изобретение относится к восстановленным аналогам бензохинонсодержащих ансамицинов, таким как 17-аминоаналог гелданамицина, в виде индивидуальных соединений и в виде фармацевтической композиции, причем бензохинон восстановлен до гидрохинона с последующим получением стабильных на воздухе индивидуальных форм, например солей с HCl или H₂SO₄. В другом варианте гидрохиноны образуют совместные соли с аминокислотами, например, глицином.

Такие аналоги характеризуются значительной растворимостью в воде (на 1-3 порядка больше по сравнению с невосстановленной формой, например 35 мкг/мл в случае 17-AAG по сравнению с 1-3 мг/мл в случае гидрохинона 17-AAG и более 200 мг/мл в случае солей гидрохинонпроизводных 17-AAG) и большей стабильностью.

Такие соединения выделяют и получают на их основе фармацевтические композиции для применения в медицине, при этом не возникает проблем, связанных с приготовлением композиции, ее хранением и нестабильностью исходных невосстановленных форм и других композиций ансамицинов. В одном из вариантов воплощения настоящего изобретения предлагается очищенное индивидуальное соединение формулы 1:



или его свободное основание;

где в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь,

X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

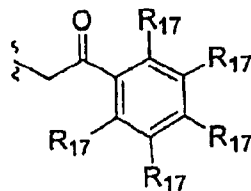
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R₁ означает гидроксил, алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген, R₂ означает водород, алкил или аралкил или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-,

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил,

гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$, или R_3 вместе с R_4 образуют 4-8 членное
необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_5 выбирают из группы, включающей H, аклил, аралкил и группу
формулы **1a**:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино,
ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, -
 COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, -
 $\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил,

R_6 и R_7 оба означают водород или R_6 и R_7 образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил,
гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$,

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоал-
кил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$,

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород,
алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил,
гетероарил, гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом
азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно
замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоал-
кил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$,

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} вместе с R_{19} образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означает алкил,

R_{23} означает алкил, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COOR_{18}$ или $-CH(OR_{18})_2$,

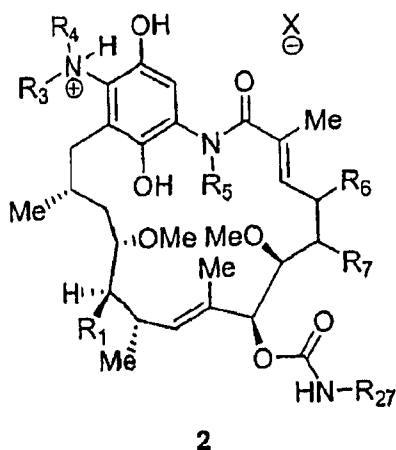
R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил,

R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает химическую связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом атоме соединения формулы **1** означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается индивидуальное соединение, абсолютное стереохимическое строение которого показано формулой **2**:



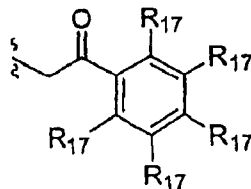
или его свободное основание,
где в каждом случае независимо:

X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоокислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоокислоты, соль цикламиновой кислоты, соль тиоцианокислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$,

R_3 и R_4 означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$ или R_3 вместе с R_4 образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_5 означает водород или имеет формулу **1a**:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галогенид, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил,

R_6 и R_7 означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

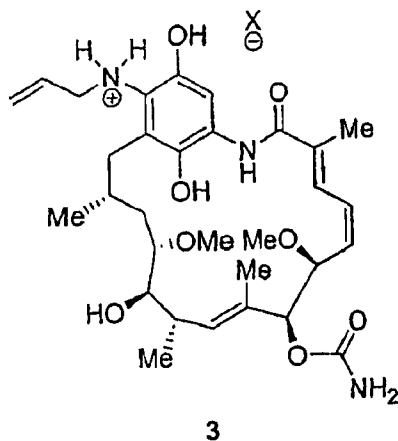
R₁₉ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R₁₈ и R₁₉ образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R₂₇ означает водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил,

при условии, что если R₁ означает гидроксил, R₂ означает водород, R₆ и R₇ вместе образуют двойную связь, R₂₇ означает водород, то R₃ и R₄ оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин, и

его стереоизомеры при двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

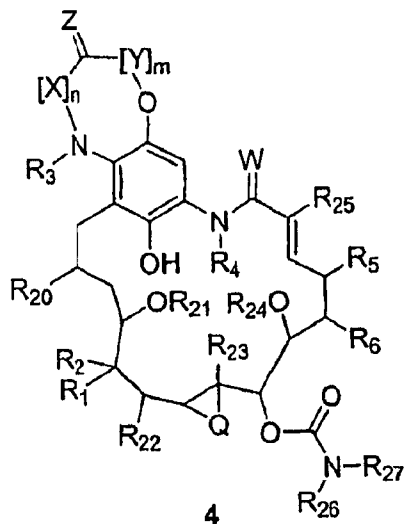
Другой вариант воплощения настоящего изобретения относится к индивидуальному соединению, абсолютное стереохимическое строение которого показано на формуле **3**:



где X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат и 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоокисло-

ты, 2-сульфонат этан-1-сульфо кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль тиоциановой кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается соединение формулы 4:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Z означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или химическую связь,

n равно 0, 1 или 2,

m равно 0, 1 или 2,

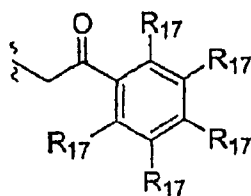
X и Y независимо означают $C(R_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероараликл,

R_1 означает гидроксил, алкокси, $-\text{OC}(\text{O})R_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}R_{11}$, $-\text{OSO}_2R_{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_{13}R_{14}\text{NR}_{13}R_{14}$ или галогенид, R_2 означает водород, алкил или аралкил, или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NHR})-$ или $-(\text{C}=\text{N}-\text{R})-$,

R_3 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$,

R_4 выбирают из группы, включающей H, алкил, аралкил и группу формулы **4a**:



4a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2R_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2R_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2R_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил,

R_5 и R_6 оба означают водород, или R_5 и R_6 вместе образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аракил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$,

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$,

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} вместе с R_{19} образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил,

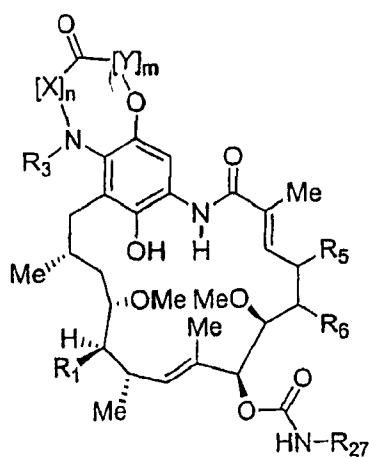
R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$,

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом атоме соединения формулы 4 означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается соединение, стереохимическое строение которого представлено формулой

5:



5

где в каждом случае независимо:

n равно 0, 1 или 2,

m равно 0, 1 или 2,

X и Y независимо означают $\text{C}(\text{R}_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p-\text{R}_{16}$,

R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$,

R_3 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил,
 5 гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_5 и R_6 означают водород или R_5 и R_6 вместе образуют химическую связь,

10 R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей
 15 водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$,
 $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$,
 $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$,
 20 $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

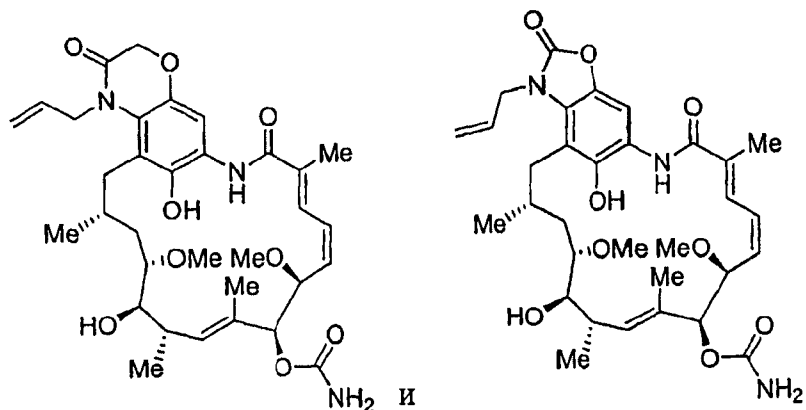
25 R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,
 30

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,
 35

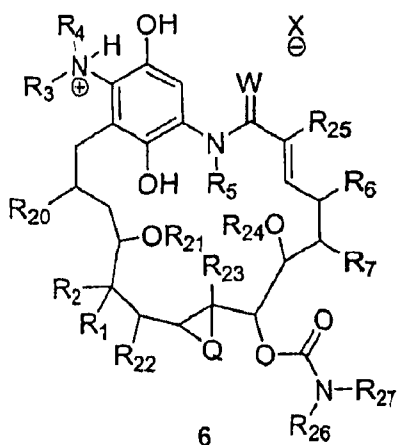
40 R_{27} означает водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил,

его стереоизомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.
 45

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается
 50 соединение, которое выбирают из группы, включающей:



В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, включающая по крайней мере один фармацевтически приемлемый компонент и соединение формулы **6**:



или его свободное основание,

причем в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или химическую связь,

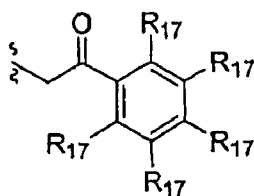
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_1 означает гидроксил, алкоксил, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ или галоген, R_2 означает водород, алкил или аралкил, или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NHR})-$ или $-(\text{C}=\text{N}-\text{R})-$,

R_3 и R_4 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-(\text{CR}_2)_p-\text{R}_{16}$, или R_3 и R_4 вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо.

R_5 выбирают из группы, включающей H, алкил, аралкил и группу формулы **6a**:



6a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(-\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил,

R_6 и R_7 означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} вместе с R_{19} образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил,

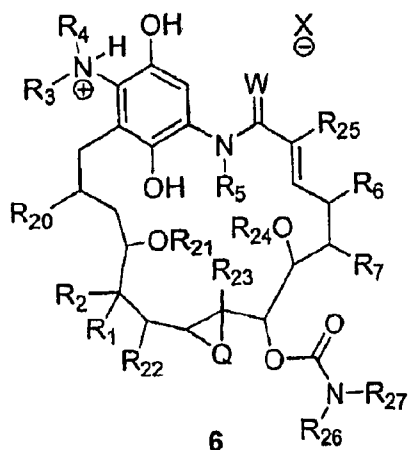
R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$,

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

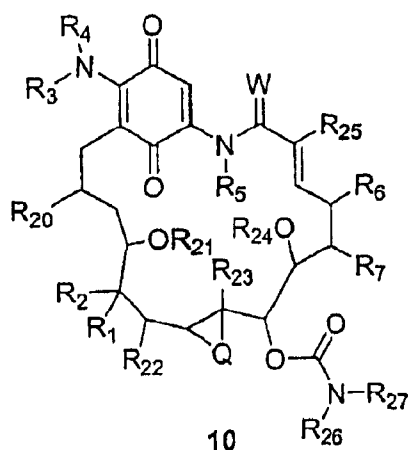
при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает химическую связь и W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин,

абсолютные стереохимические изомеры при асимметричном атоме соединения формулы **6** означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая по крайней мере один фармацевтически приемлемый компонент, соединение формулы **6**:



или его свободное основание и соединение формулы **10**, причем указанное соединение формулы **10** присутствует в количестве от приблизительно 0,00001% до приблизительно 5% (мас./об.):



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или химическую связь,

X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

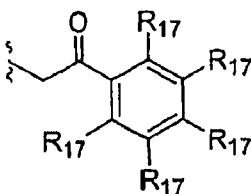
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_1 означает гидроксил, алкоксил, $-\text{OC}(\text{O})R_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}R_{11}$, $-\text{OSO}_2R_{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_{13}R_{14}$, $-\text{NR}_{13}R_{14}$ или галоген, R_2 означает водород, алкил или аралкил или R_1 и

R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NHR})-$ или $-(\text{C}=\text{N}-\text{R})-$,

R_3 и R_4 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$, или R_3 вместе с R_4 образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_5 выбирают из группы, включающей H, алкил, аралкил и группу формулы **6a**:



6a

причем R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, ацилокси, арилокси, амина, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2R_{18}$, $-\text{N}(R_{18})\text{CO}_2R_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R_{18})(R_{19})$, $-\text{N}(R_{18})\text{SO}_2R_{19}$, $-\text{N}(R_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{18})(R_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил, R_6 и R_7 означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$,

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$,

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означает алкил,

R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$,

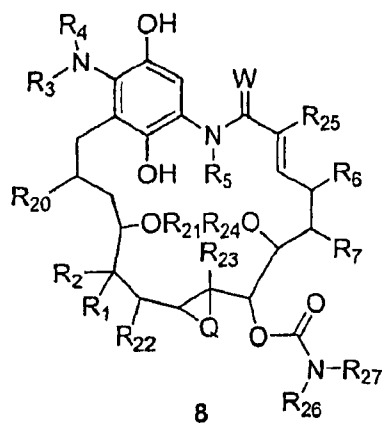
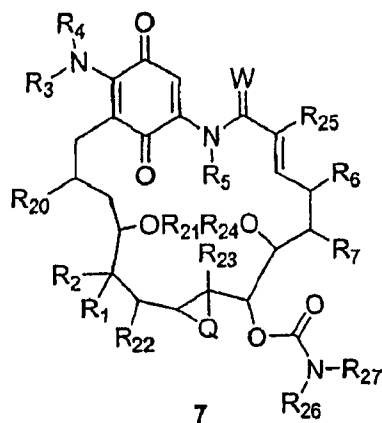
R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает химическую связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин,

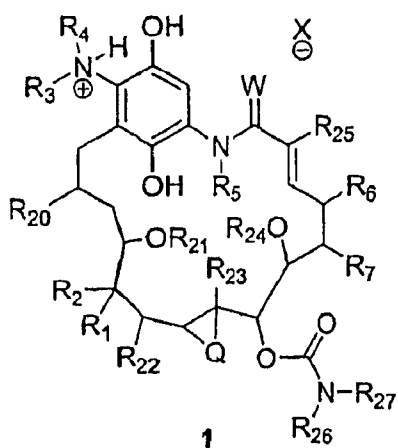
абсолютные стереохимические изомеры при асимметричном атоме соединения формулы **6** или **10** означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

В других вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, включающему смешивание соединения формулы **7** с восстанавливающим агентом в пригодном растворителе с образованием соединения формулы **8** и



смешивание вышеуказанного соединения формулы **8** с фармацевтически приемлемой кислотой с образованием соединения формулы **1**;



где в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или химическую связь,

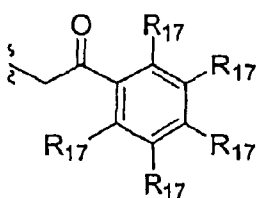
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой,

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R₁ означает гидроксил, алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген, R₂ означает водород, алкил, или аралкил или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-,

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и -[(CR₂)_p]-R₁₆, или R₃ и R₄ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R₅ выбирают из группы, включающей H, алкил, аралкил и группу формулы **1a**:



1a

где R₁₇ независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O-гетероцикл,

R_6 и R_7 оба означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют химическую связь,

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$,

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо,

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$,

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил,

R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$,

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил,

при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает химическую связь, а W означает кислород, R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин,

абсолютные стереохимические изомеры при асимметричном атоме соединения формулы **1** означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z изомеры или их смесь.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли диметиламинаоцетата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 3.

На фиг. 2 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС совместной соли диметиламиноацетата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 3.

На фиг. 3 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли α -аминоизобутирата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 4.

На фиг. 4 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли α -аминоизобутирата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 4.

На фиг. 5 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли α -аминоизобутирата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 4.

На фиг. 6 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли β -аланина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 5.

На фиг. 7 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли β -аланина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 5.

На фиг. 8 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли β -аланина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 5.

На фиг. 9 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли N-метилглицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 6.

На фиг. 10 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли N-метилглицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 6.

На фиг. 11 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли N-метилглицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 6.

На фиг. 12 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли пиперидинкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 7.

На фиг. 13 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли пиперидинкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 7.

На фиг. 14 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли пиперидинкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 7.

На фиг. 15 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли пиперидинкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 7.

На фиг. 16 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли глицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 8.

На фиг. 17 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли глицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 8.

На фиг. 18 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной соли глицина и гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 8.

На фиг. 19 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли 2-амино-2-этилбутирата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 9.

На фиг. 20 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли 2-амино-2-этилбутирата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в
5 примере 9.

На фиг. 21 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС совместной
10 соли 2-амино-2-этилбутирата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 9.

На фиг. 22 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли 1-аминоциклопропанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному
15 в примере 10.

На фиг. 23 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли 1-аминоциклопропанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу,
20 описанному в примере 10.

На фиг. 24 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС совместной соли 1-аминоциклопропанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу,
25 описанному в примере 10.

На фиг. 25 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли карбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 11.
35

На фиг. 26 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли карбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в примере 11.

На фиг. 27 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС совместной соли карбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в
40 примере 11.

На фиг. 28 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли 1-аминоциклопентанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в
45
50 примере 12.

На фиг. 29 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли 1-аминоциклопентанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу,
описанному в примере 12.

На фиг. 30 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС совместной соли 1-аминоциклопентанкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу,
описанному в примере 12.

На фиг. 31 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли N-метилпиперидин-карбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в
примере 13.

На фиг. 32 показаны хроматограммы ЖХ-МС совместной соли N-метилпиперидинкарбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу,
описанному в примере 13.

На фиг. 33 показаны масс-спектры совместной соли N-метилпиперидин-карбоксилата гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному в
примере 13.

На фиг. 34 показан ^1H ЯМР спектр совместной соли ацетата N,N,N-триметиламмония гидрохинона 17-AAG, полученной по способу, описанному
в примере 14.

На фиг. 35 показан ^1H ЯМР спектр стабильного на воздухе производного гидрохинона, 17-AAG гелданамицина, полученного по способу, описанному
в примере 15.

На фиг. 36 показан ^1H ЯМР спектр гидрохлорида производного гидрохинона, 17-AAG гелданамицина, полученного по способу, описанному
в примере 17.

На фиг. 37 показаны хроматограммы ЖХ-МС гидрохлорида гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 17.

5 На фиг. 38 показан ^1H ЯМР спектр сульфата производного гидрохинона, 17-AAG гелданамицина, полученного по способу, описанному в примере 18.

10 На фиг. 39 показаны хроматограммы ЖХ-МС сульфата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 18.

15 На фиг. 40 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС сульфата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 18.

20 На фиг. 41 показаны хроматограммы ЖХ-МС пара-толуолсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 19.

На фиг. 42 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС пара-толуолсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 19.

25 На фиг. 43 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС пара-толуолсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 19.

30 На рис. 44 показаны хроматограммы ЖХ-МС d-камфорсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 20.

35 На фиг. 45 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС d-камфорсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 20.

40 На фиг. 46 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС d-камфорсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 20.

На фиг. 47 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС d-камфорсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 20.

45 На фиг. 48 показаны хроматограммы ЖХ-МС фосфата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 21.

На фиг. 49 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС фосфата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 21.

5 На фиг. 50 показаны хроматограммы ЖХ-МС метилсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 22.

10 На фиг. 51 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС метилсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 22.

15 На фиг. 52 показаны хроматограммы ЖХ-МС фенилсульфоната гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 23.

20 На фиг. 53 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС фосфата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 23.

На фиг. 54 показан ^1H ЯМР спектр циклокарбамата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 25.

25 На фиг. 55 показаны хроматограммы ЖХ-МС циклокарбамата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 25.

30 На фиг. 56 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС циклокарбамата гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 25.

35 На фиг. 57 показан ^1H ЯМР спектр лактама гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 26.

40 На фиг. 58 показаны хроматограммы ЖХ-МС лактама гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 26.

На фиг. 59 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС лактама гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 26.

45 На фиг. 60 показан ^1H ЯМР спектр 17-аминопроизводного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 27.

На фиг. 61 показаны хроматограммы ЖХ-МС 17-аминопроизводного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 27.

5 На фиг. 62 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС 17-аминопроизводного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 27.

10 На фиг. 63 показан ^1H ЯМР спектр 17-(3-аминопропан-1,2-диол)производного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 28.

15 На фиг. 64 показаны хроматограммы ЖХ-МС 17-(3-аминопропан-1,2-диол)производного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 28.

20 На фиг. 65 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС 17-(3-аминопропан-1,2-диол)производного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 28.

30 На фиг. 66 показаны хроматограммы ЖХ-МС флуорофора борондипиррометена (далее -BODIPY)-производного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 29.

35 На фиг. 67 показан масс-спектр по данным ЖХ-МС BODIPY-производного гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 29.

40 На фиг. 68 показан ^1H ЯМР спектр гидробромида гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 31.

45 На фиг. 69 показаны хроматограммы ЖХ-МС гидробромида гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 31.

50 На фиг. 70 показан масс-спектр по данным анализа ЖХ-МС гидробромида гидрохинона 17-AAG, полученного по способу, описанному в примере 31.

Осуществление изобретения**Введение**

Настоящее изобретение относится к очищенным и выделенным восстановленным формам аналогов бензохинонсодержащих ансамицинов, их солям и промежуточным соединениям. Настоящее изобретение также включает способ применения таких соединений для лечения заболеваний или состояний, характеризующихся нежелательной гиперпролиферацией клеток, таких как рак, а также другие состояния и заболевания, связанные с нежелательной активностью HSP90, или при которых HSP90 проявляет активность в клетках, вызывающую заболевание. Настоящее изобретение относится к восстановленным аналогам бензохинонсодержащих ансамицинов, причем бензохинон восстановлен до гидрохинона и предпочтительно выделен и очищен в виде соли. В другом варианте воплощения настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению кристаллизуют совместно с солью аминокислоты. Такие аналоги, содержащие или не содержащие соль аминокислоты, обладают высокой растворимостью в воде (на 1-3 порядка больше по сравнению с невосстановленной формой, например, 35 мкг/мл в случае 17-AAG, по сравнению с 1-3 мг/мл в случае гидрохинона 17-AAG и более 200 мг/мл в случае соли гидрохинона) и высокой стабильностью при комнатной температуре. Такие соединения выделяют и перерабатывают в форму, пригодную для применения человеку, при этом не наблюдается проблем, связанных с получением составов, хранением и нестабильностью, которые наблюдаются в случае исходной невосстановленной формы и других форм ансамицинов.

Определения

Определения терминов, использованные в настоящей заявке, представ-
лены для описания современных терминов, установленных в области химии
и фармацевтики. В некоторых случаях приведены примеры. Указанные
определения, если не указано иное, можно использовать отдельно или в
составе более сложной группы.

Если не указано иное, настоящее изобретение относится ко всем
существующим стереоизомерам соединений, как к индивидуальным
соединениям, так и к их смесям. Если не указано иное, в настоящее
изобретение включены индивидуальные энантиомеры, диастереомеры,
геометрические изомеры и их комбинации и смеси. В настоящее изобретение
включены также полиморфные кристаллические формы и сольваты.

Термин "аминокислота" означает молекулу, содержащую остатки как
карбоновой кислоты так и амина. Термины "остаток карбоновой кислоты" и
"остаток амина" определены ниже. В настоящее изобретение включены как
природные, так и синтетические аминокислоты.

Термин "бензохинон ансамицина" означает соединение, содержащее
макроциклический лактам, содержащий только один лактам в кольце и остаток
бензохинона в нем, причем вышеупомянутый остаток бензохинона содержит
по крайней мере один заместитель у атома азота и при этом по крайней мере
один из вышеупомянутых заместителей у атома азота входит в состав только
одного амидного остатка в кольце лактама. Примеры природных бензохинон
ансамицинов, используемых в настоящем изобретении, включают без
ограничения перечисленным, гелданамицин и гербимицин. Термин "аналог
гелданамицина" относится к бензохинон ансамицину, который является

производным гелданамицина, т.е. получается из гелданамицина модификацией, например 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG) или 17-(2-
5 диметиламиноэтил)амино-17-деметоксигелданамицин (17-DMAG).

Термин "выделенный", использованный в настоящем изобретении в
10 связи с соединением по настоящему изобретению, означает, что соединение не находится в клетке или живом организме, а очищено от некоторых или от всех компонентов, которые обычно присутствуют в природе в смеси с
15 указанным соединением.

Термин "очищенный", использованный в связи с выделенным соединением, означает указанный выделенный образец и содержит по крайней мере 60
20 мас. % соединения. Предпочтительно выделенный образец содержит по крайней мере 70 мас.% соединения. Более предпочтительно выделенный образец содержит по крайней мере 80 мас. % соединения. Еще более
25 предпочтительно выделенный образец содержит по крайней мере 90 мас. % соединения. Наиболее предпочтительно выделенный образец содержит по крайней мере 95 мас. % соединения. Чистоту выделенного образца соединения по настоящему изобретению определяют с использованием ряда
30 методов или их комбинации, например, тонкослойная, препаративная или экспресс-хроматография, масс-спектрометрия, ВЭЖХ, ЯМР и т.п.

Термин "гетероатом" является известным и означает атом любого
40 элемента, отличного от углерода или водорода. Примеры гетероатомов включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен.

Термин "алкил" включает насыщенные алифатические группы, такие как
45 неразветвленные и разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и

циклоалкилзамещенные алкильные группы. В определенных вариантах воплощения настоящего изобретения разветвленные или неразветвленные алкильные группы содержат 30 или менее атомов углерода в цепи (т.е. C₁-C₃₀ для неразветвленной цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи), в другом варианте приблизительно 20 атомов углерода или менее. Циклоалкильные группы содержат в кольце от приблизительно 3 до приблизительно 10 атомов углерода, в другом варианте приблизительно 5, 6 или 7 атомов углерода.

Если не указано иное, термин "низший алкил" означает алкильную группу, как определено выше, содержащую от 1 до приблизительно 10 атомов углерода, в другом варианте от 1 до приблизительно 6 атомов углерода. "Низший алкенил" и "низший алкинил" характеризуются аналогичным образом.

Термин "аралкил" является известным и означает алкильную группу, замещенную арильной группой (т.е. ароматической или гетероароматической группой).

Термины "алкенил" и "алкинил" являются известными и означают ненасыщенную алифатическую группу, аналогичную по длине и наличию возможных заместителей алкильным группам, описанным выше, но содержащую по крайней мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

Термин "арил" является известным и означает 5-, 6- и 7-членную ароматическую группу с одним кольцом, которая необязательно содержит от 0 до 4 гетероатомов, например, бензол, нафталин, антрацен, пирен, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиазин, пиридазин, пиримидин и т.п. Арильные группы, содержащие в кольце гетероатомы, также называются "арилгетероциклами" или "гетероаро-

матическими соединениями". Ароматическое кольцо необязательно включает одно или более положение, в котором расположен один из вышеописанных замесителей, например, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматический или гетероароматический остаток, $-CF_3$, CN или т.п. Термин "арил" также включает полициклическую систему, содержащую два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода принадлежат двум соседним кольцам ("конденсированные" кольца), причем по крайней мере одно из колец является ароматическим, а другие циклические кольца являются циклоалкильными, циклоалкенильными, циклоалкинильными, арильными и/или гетероциклильными.

Термины орто-, мета- и пара- являются известными и означают 1,2-, 1,3- и 1,4-дизамещенные бензольные кольца, соответственно. Например, название 1,2-диметилбензол и орто-диметилбензол являются синонимами.

Термины "гетероциклил", "гетероарил" или "гетероциклическая группа" являются известными и означают 3-10-членные циклические структуры, в другом варианте 3-7-членные кольца, причем в состав кольца входит от одного до четырех гетероатомов. Гетероциклы также включают полициклы. Гетероциклические группы включают, например, тιοфен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксантен, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин,

карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, морфолин, лактоны, лактамы, такие, как азетидиноны и пирролидиноны, султамы, султоны и т.п.

Гетероциклическое кольцо может содержать указанные выше заместители в одном или более положениях, например, галоген, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматический или гетероароматический остаток, $-CF_3$, $-CN$ или т.п.

Термин "необязательно замещенный" означает химическую группу, такую как алкил, циклоалкил, арил и т.п., причем один или более атомов водорода может быть заменен на вышеописанный заместитель, например, галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амино, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматический или гетероароматический остаток, $-CF_3$, $-CN$ или т.п.

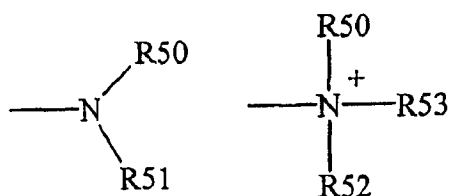
Термины "полициклил" или "полициклическая группа" являются известными и означают два или более кольца (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов углерода принадлежат одновременно двум соседним кольцам, т.е. "конденсированные" кольца. Кольца, которые связаны через не принадлежащие кольцам атомы, называются "мостиковыми" кольцами. Полициклическое кольцо содержит вышеописанные заместители, например,

галоген, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, amino, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклил, ароматический или гетероароматический остаток, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ или т.п.

Термин "карбоцикл" является известным и означает ароматическое или неароматическое кольцо, в котором каждый атом является атомом углерода.

Термин "нитро" является известным и означает группу $-\text{NO}_2$, термин "галоген" является известным и означает $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$, термин "сульфгидрил" известен и означает группу $-\text{SH}$, термин "гидроксил" означает группу $-\text{OH}$, термин "сульфонил" известен и означает группу $-\text{SO}_2-$. Термин "галогенид" означает соответствующий анион галогена, а термин "пседогалогенид" определен в книге Advanced Inorganic Chemistry, Cotton, Wilkinson, 560.

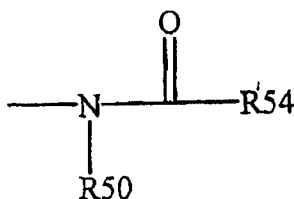
Термины "амин" и "амино" известны и означают незамещенные или замещенные амины, т.е. остатки общей формулы:



где R50, R51 и R52 каждый независимо означает водород, алкил, алкенил, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ или R50 и R51 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий в кольце от 4 до 8 атомов, R61 означает арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл или полицикл, m равно 0 или равно целому числу от 1 до 8. В другом варианте R50 и R51 (и

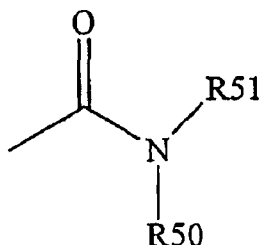
необязательно R52) каждый независимо означают водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_m-R61$. Таким образом, термин "алкиламин" включает аминогруппу, как определено выше, содержащую замещенный или незамещенный алкил, присоединенный к аминогруппе, т.е. по крайней мере один из заместителей R50 и R51 означает алкил.

Термин "ациламино" известен и означает остаток, общей формулы:



где R50 определен выше, а R54 означает водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_m-R61$, где m и R61 определены выше.

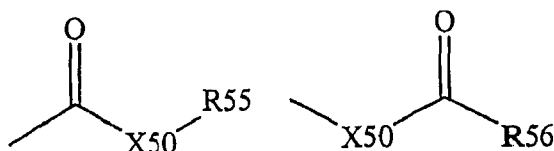
Термин "амидо" известен и означает аминозамещенный карбонил, содержащий остаток, общей формулы:



где R50 и R51 определены выше. Некоторые варианты амидов по настоящему изобретению не включают имиды, которые нестабильны.

Термин "алкилтио" означает алкильную группу, как определено выше, к которой присоединен серосодержащий радикал. В некоторых вариантах остаток "алкилтио" означает один из остатков -S-алкил, -S-алкенил, -S-алкинил и $-S-(CH_2)_m-R61$, где m и R61 определены выше. Примеры алкилтиогрупп включают метилтио, этилтио и т.п.

Термин "карбоксил" известен и включает остатки общей формулы:

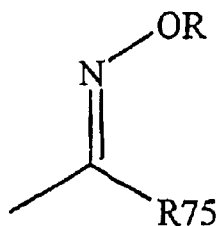


где X50 означает химическую связь, кислород или серу, а R55 и R56 означают водород, алкил, алкенил, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$ или фармацевтически приемлемую соль, R56 означает водород, алкил, алкенил или $-(\text{CH}_2)_m\text{-R61}$, где m и R61 определены выше. Если X50 означает кислород, R55 или R56 не означают водород, формула представляет собой "сложный эфир". Если X50 означает кислород, R55 определен выше, то остаток означает карбоксильную группу, прежде всего если R55 означает водород, формула представляет собой "карбоновую кислоту". Если X50 означает кислород, R56 означает водород, формула представляет собой "формиат". В общем случае, если атом кислорода в вышеупомянутой формуле заменен на атом серы, формула представляет собой "тиокарбонильную группу". Если X50 означает серу, R55 или R56 не означают водород, формула представляет собой "тиоэфир". Если X50 означает серу, а R55 означает водород, формула представляет собой "тиокарбоновую кислоту". Если X50 означает серу, а R56 означает водород, формула представляет собой "тиоформиат". С другой стороны, если X50 означает химическую связь, а R55 не означает водород, вышеупомянутая формула представляет собой "кетоновую группу". Если X50 означает химическую связь, а R55 означает водород, вышеупомянутая формула представляет собой "альдегидную группу".

Термин "карбамоил" означает группу $-O(C=O)NRR'$, где R и R' независимо означают H, алифатическую группу, арильную группу или гетероарильную группу.

Термин "оксо" означает карбонильный кислород ($=O$).

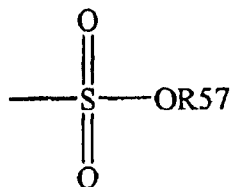
Термины "оксим" или "простой эфир оксима" известны и означают остатки общей формулы:



где R57 означает водород, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил или $-(CH_2)_m-R61$. Остаток означает "оксим", если R означает H, а если R означает алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил или $-(CH_2)_m-R61$, то остаток означает "простой эфир оксима".

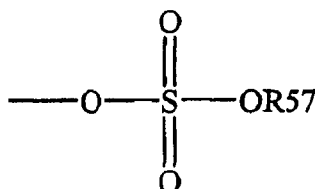
Термины "алкоксил" или "алкокси" известны и означают алкильную группу, как определено выше, к которой присоединен кислородный радикал. Примеры алкоксильных групп включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т.п. Термин "простой эфир" означает два углеводорода, ковалентно соединенных через атом кислорода. Соответственно, заместитель алкильной группы, который превращает алкильную группу в простой эфир означает алкоксильную группу, такую как -O-алкил, -O-алкенил, -O-алкинил, -O- $(CH_2)_m-R61$, где m и R61 определены выше.

Термин "сульфонат" известен и означает остаток общей формулы:



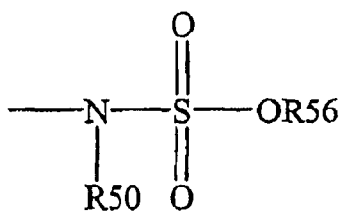
в котором R₅₇ означает электронную пару, водород, алкил, циклоалкил или арил.

Термин "сульфат" известен и означает остаток общей формулы:



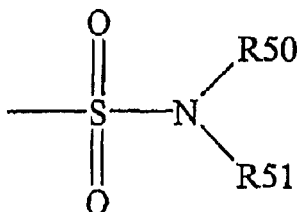
в котором R₅₇ определен выше.

Термин "сульфонамидо" известен и означает остаток общей формулы:



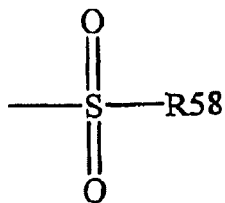
в котором R₅₀ и R₅₆ определены выше.

Термин "сульфамоил" известен и означает остаток общей формулы:



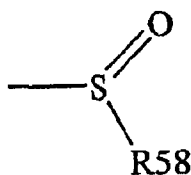
в котором R₅₀ и R₅₁ определены выше.

Термин "сульфонил" известен и означает остаток общей формулы:



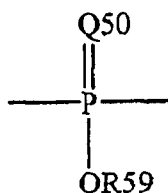
в котором R58 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил.

Термин "сульфоксидо" известен и означает остаток общей формулы

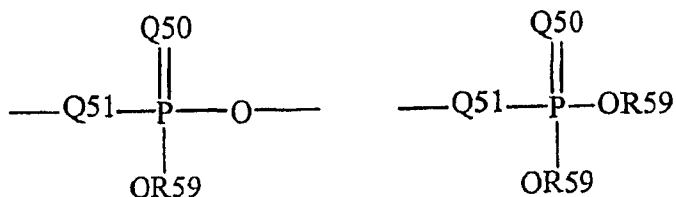


в котором R58 определен выше.

Термин "фосфорил" известен и означает группу общей формулы:

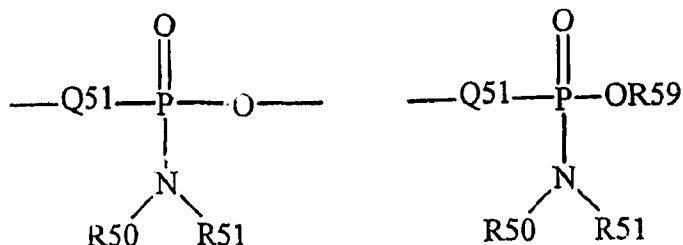


где Q50 означает S или O, а R59 означает водород, низш. алкил или арил. Если группу используют в качестве заместителя, например, алкильной группы, то фосфорил в составе фосфорилалкильной группы характеризуется общей формулой:



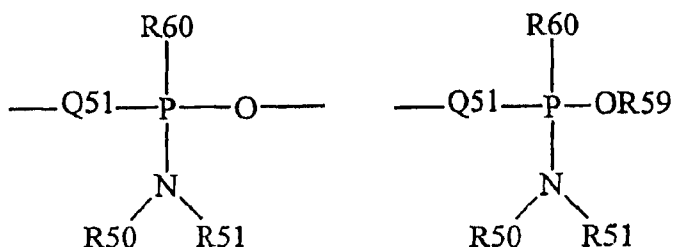
где Q50 и R59 каждый независимо определены выше, а Q51 означает O, S или N. Если Q50 означает S, фосфорильный остаток называется "фосфорио-
5 тиаат".

Термин "фосфорамидит" известен и означает группу общей формулы:



где Q51, R50, R51 и R59 определены выше.

Термин "фосфонамидит" известен и означает группу общей формулы:



где Q51, R50, R51 и R59 определены выше, а R60 означает низш. алкил или
30 арил.

Аналогичные заместители вводят в алкенильные и алкинильные группы,
35 при этом получают, например, аминоалкенилы, аминоалкинилы, амидоалкени-
лы, амидоалкинилы, иминоалкенилы, иминоалкинилы, тиаалкенилы,
40 тиаалкинилы, карбонилзамещенные алкенилы или алкинилы.

Определения каждого термина, например, алкил, m, n и т.п., если они
встречаются в соединении более одного раза, не зависят от их определений
45 где-либо в той же самой структуре.

Термин "селеноалкил" известен и означает алкильную группу, к которой
50 в качестве заместителя присоединена группа, содержащая селен. Примеры

"селеносодержащих простых эфиров", которые могут являться заместителями алкильных групп, выбирают из ряда -Se-алкил, -Se-алкенил, -Se-алкинил и -Se-(CH₂)_m-R₆₁, где m и R₆₁ определены выше.

Термины трифлил, тозил, мезил и наофлил известны и означают трифторметансульфонил, пара-толуолсульфонил, метансульфонил и наофторбутансульфонил, соответственно. Термины трифлат, тозилат, мезилат и наофлат известны и означают функциональные группы сложных эфиров: трифторметансульфоната, пара-толуолсульфоната, метансульфоната и наофторбутансульфоната, и молекулы, содержащие эти группы, соответственно.

Сокращения Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts и Ms означает метил, этил, фенил, трифторметансульфонил, наофторбутансульфонил, пара-толуолсульфонил и метансульфонил, соответственно. Более подробный список сокращений, используемых в органической химии, приведен в первом издании каждого тома журнала "Journal of Organic Chemistry", этот список обычно представлен в виде перечня "Standard List of Abbreviations".

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях по настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических или стереоизомерных форм. Кроме того полимеры по настоящему изобретению могут обладать оптической активностью. Настоящее изобретение включает все формы соединений, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, и другие смеси, которые включены в объем настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителях,

например в алкильной группе. Все подобные изомеры, также как и их смеси, включены в объем настоящего изобретения.

5 Если, например, необходим энантиомер соединения по настоящему изобретению, его получают при помощи асимметрического синтеза, или в виде производного с хиральной вспомогательной группой, при этом
10 полученную смесь диастереомеров разделяют и вспомогательную группу отщепляют, получая чистые необходимые энантиомеры. В другом варианте, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как
15 аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, получают диастереомерные соли с пригодной оптически активной кислотой или основанием, а затем разделяют диастереомеры методами
20 фракционной кристаллизации или хроматографии, известными в данной области знаний, при этом получают чистые энантиомеры.

Следует понимать, что термины "замещение" или "замещенные группой" означают, что замещение происходит в соответствии с валентностью
30 замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения т.е. соединения, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация,
35 элиминирование или другие реакции.

40 Термин "замещенный" также включает все возможные заместители, известные в органической химии. В широком аспекте возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные,
45 карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Примеры заместителей включают, например описанные выше. Органические соединения могут включать один
50

или более одинаковых или различных заместителей. В настоящем описании такой гетероатом, как азот, может быть замещен водородом и/или любыми
5 возможными заместителями органических соединений, описанными в данном контексте, которые соответствуют валентности гетероатома. Возможные заместители органических соединений не ограничивают объем изобретения.

10 Термин "защитная группа", использованный в данном контексте, означает временные заместители, которые защищают потенциально активную функциональную группу от нежелательных химических превращений.
15 Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силиловые простые эфиры спиртов и ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Защитные группы описаны в книге Greene T.W., Wuts P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., Wiley: New York, (1991).
20 Защищенные формы соединений по настоящему изобретению включены в объем настоящего изобретения.

30 Химические элементы в данном контексте соответствуют периодической таблице химических элементов по версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87.

35 Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "соль" означает соль одного или более соединений. Пригодные фармацевтически приемлемые соли соединений включают кислотно-аддитивные соли, которые образуются,
40 например, при смешивании раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная
45 кислота, бензойная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, фосфорная кислота, угольная кислота и т.п. Если соединения
50

содержат один или более кислотных остатков, то фармацевтически приемле-
мые соли получают обработкой раствора соединения по настоящему
5 изобретению раствором соединения фармацевтически приемлемого
основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия,
10 гидроксид тетраалкиламмония, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат
калия, аммиак, алкиламины и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемая кислота" означает неорганичес-
15 кую или органическую кислоту, которая не проявляет значительной токсичнос-
ти. Примеры фармацевтически приемлемых кислот включают, без ограниче-
ния перечисленным, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную
20 кислоту, азотную кислоту, фенилсульфокислоту, метансульфокислоту,
фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, бензойную
25 кислоту, уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, фосфорную
кислоту, угольную кислоту и т.п.

Термин "совместная соль" или "совместный кристалл" означают
30 композицию, в которой присутствует восстановленная форма соли ансамици-
на в смеси с по крайней мере одной другой солью, такой, как соль аминокис-
35 лоты.

Термин "субъект", использованный в данном контексте, означает
40 животное, обычно млекопитающее или человека, который проходил или
проходит курс лечения, обследование и/или является участником эксперимен-
та. Если термин используется в сочетании с введением соединения или
45 лекарственного средства, то субъект является объектом лечения, обследо-
вания и/или введения соединения или лекарственного средства.

Термин "совместное введение" означает одновременное введение (введение двух и более терапевтических агентов одновременно) и раздельное введение (введение одного или более терапевтических агентов в другой период времени по сравнению со временем введения дополнительного терапевтического агента или агентов), при этом в некоторой степени терапевтические агенты присутствуют в организме в один и тот же период времени.

Термин "терапевтически эффективное количество", использованный в данном контексте, означает количество активного компонента или фармацевтического агента, которое вызывает требуемую биологическую или лечебную ответную реакцию в клеточной культуре, тканевой системе животного или человека, при этом такая реакция ожидается исследователем, ветеринаром, клиницистом или терапевтом и включает ослабление симптомов заболевания, состояния или расстройства, которые подвергаются лечению.

Термин "композиция" означает продукт, содержащий специфические компоненты в соответствующих количествах, а также любой продукт, который получают напрямую или косвенно из комбинации специфических компонентов в соответствующих количествах, прежде всего, из совместных солей восстановленного ансамицина (например, сульфата), и соли аминокислот (например глицина).

Термин "HSP90 опосредованное заболевание" или "заболевание, опосредованное клеточной экспрессией HSP90" относится к патологическому состоянию и заболеваниям, которые опосредует HSP90. Такое воздействие может быть напрямую связано с возникновением патологического состояния или может косвенно вызывать возникновение такого состояния. Общий

признак состояний этого типа заключается в том, что интенсивность таких заболеваний снижается при ингибировании активности, функции или связано с другими белками HSP90.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает среду, которую используют для получения требуемой лекарственной формы соединения. Фармацевтически приемлемый носитель включает один или более растворителей, разбавителей или других жидких носителей, дисперсию или суспензию кислот, ПАВ, изотонические агенты, загустители или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие, замасливатели и т.п. В сборнике Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E.W.Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) и в сборнике Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A.H.Kibbe ed. (American Pharmaceutical Assoc., 2000) описаны разнообразные носители, используемые при приготовлении фармацевтических композиций, и известные методики их получения.

Описание предпочтительных вариантов воплощения настоящего изобретения

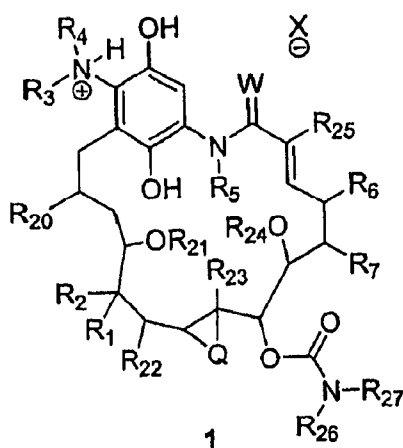
Настоящее изобретение связано с необходимостью создания растворимых форм ансамицинов, прежде всего, членов бензохинонсодержащих семейств, таких как гелданамицин. Члены указанных классов макроциклических молекул обычно характеризуются низкой растворимостью, что является

недостатком при получении лекарственных средств (например, растворимость в воде 17-AAG составляет только 100 мг/мл). В настоящем изобретении предлагается решение с использованием общих схем реакций, которые можно использовать для получения аналогов указанных молекул, обладающих улучшенной растворимостью. Схемы реакций включают восстановление хинона в составе указанных молекул с образованием гидрохинона и превращением его в соль, такую как гидрохлорид или сульфат. Следует отметить, что, например, гидрохлорид гидрохинона в составе 17-AAG характеризуется растворимостью приблизительно более 200 мг/мл.

Соединения

Настоящее изобретение включает выделенные аналоги бензохинонсодержащих ансамицинов, в составе которых бензохинон восстанавливают до гидрохинона и превращают в соль аммония при взаимодействии гидрохинона с пригодной органической или неорганической кислотой.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается очищенное выделенное соединение формулы 1:



или его свободное основание,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь;

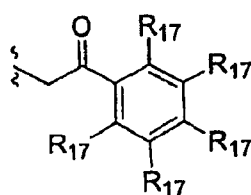
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R₁ означает гидроксил, алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген; а R₂ означает водород, алкил или аралкил; или оба R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -(C=O)-, -(C=N-OR), -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и -[(CR₂)_p]-R₁₆; или R₃ и R₄ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₅ выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил и группу формулы 1a:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, -
 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -
 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил;

R_6 и R_7 оба означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, -
 $N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, -

OC(O)OR₁₈, -COOR₁₈, -C(O)N(OH)(R₁₈), -OS(O)₂OR₁₈, -S(O)₂OR₁₈, -
OP(O)(OR₁₈)(OR₁₉), -N(R₁₈)P(O)(OR₁₈)(OR₁₉) и -P(O)(OR₁₈)(OR₁₉);

5 р равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R₁₈ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей
10 водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и
гетероаралкил;

R₁₉ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей
15 водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и
гетероаралкил; или R₁₈ и R₁₉ вместе образуют 4-8-членное необязательно
замещенное кольцо;

20 R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₄ и R₂₅ в каждом случае независимо означают алкил;

R₂₃ означает алкил, -CH₂OH, -CHO, -COOR₁₈ или -CH(OR₁₈)₂;

25 R₂₆ и R₂₇ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей
водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и
гетероаралкил;

30 при условии, что, если R₁ означает гидроксил, R₂ означает водород, R₆
и R₇ образуют вместе двойную связь, R₂₀ означает метил, R₂₁ означает метил,
35 R₂₂ означает метил, R₂₃ означает метил, R₂₄ означает метил, R₂₅ означает
метил, R₂₆ означает водород, R₂₇ означает водород, Q означает связь, а W
40 означает кислород, то R₃ и R₄ оба не означают водород и вместе не образуют
незамещенный азетидин, и

45 абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре
формулы 1 означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические
изомеры по двойной связи означают E или Z или их смесь.

50

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, при условии, что R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} означают метил, R_{26} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, а pK_a в воде указанной фармацевтически приемлемой кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 4.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, а pK_a в воде указанной фармацевтически приемлемой кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 1.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, а pK_a в воде указанной фармацевтически приемлемой кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 3.

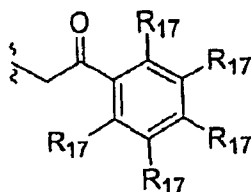
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 5 и где X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой
 10 кислоты, 2-сульфонатэтан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

15 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$.
 20

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 25 где R_2 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 30 где R_3 и R_4 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$.

35 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_5 означает водород или группу формулы 1a:
 40



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O-гетероцикл.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь.

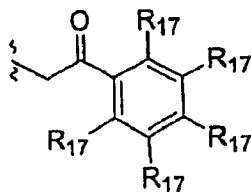
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или -OC(O)R₈, а R_2 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или -OC(O)R₈, R_2 означает водород, а R_3 и R_4 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-(CR_2)_p-R_{16}$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,

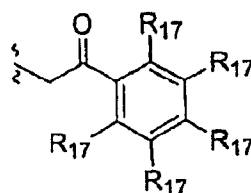
где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2R_{18}$, $-\text{N}(R_{18})\text{CO}_2R_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R_{18})(R_{19})$, $-\text{N}(R_{18})\text{SO}_2R_{19}$, $-\text{N}(R_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{18})(R_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a:

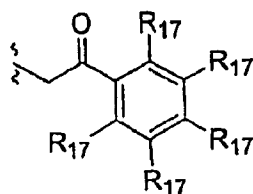


1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино,

ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксами́д, карбоксил, нитрил, -
 COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, -
 $\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероцикл, а R_6 и R_7 вместе образуют
 двойную связь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается
 выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4
 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил,
 гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p-\text{R}_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы
 1a:



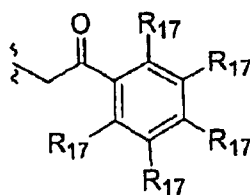
1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
 гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, арилами́но,
 ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксами́д, карбоксил, нитрил, -
 COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, -
 $\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероцикл, R_6 и R_7 вместе образуют двойную
 связь, а R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается
 выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4
 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил,

гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p\text{-R}_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы

1a:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{27} означает водород, а X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, H_2PO_4^- , HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонатэтан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламинной кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p\text{-R}_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a:

выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксами́д, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{27} означает водород, а X^- выбирают из группы, включающей хлорид и бромид.

The chemical structure shows a tetracycline core with the following substituents: R_1 and R_2 at the 4a and 5a positions; R_3 and R_4 on the dimethylamino group at the 7-position; R_5 on the amide group at the 12-position; R_6 and R_7 on the side chain at the 13-position; R_8 and R_9 on the dimethylamino group at the 20-position; R_{10} and R_{11} on the dimethylamino group at the 22-position; R_{12} and R_{13} on the dimethylamino group at the 24-position; R_{14} and R_{15} on the dimethylamino group at the 26-position; R_{16} and R_{17} on the dimethylamino group at the 28-position; R_{18} and R_{19} on the dimethylamino group at the 30-position; R_{20} and R_{21} on the dimethylamino group at the 32-position; R_{22} and R_{23} on the dimethylamino group at the 34-position; R_{24} and R_{25} on the dimethylamino group at the 36-position; R_{26} and R_{27} on the dimethylamino group at the 38-position; and X^- as a counterion.

2

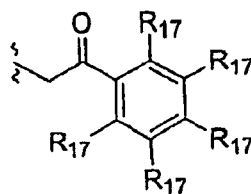
X⁻ выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, H₂PO₄⁻, метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой

кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламинной кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат;

R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$,

R_3 и R_4 означают водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_3 и R_4 вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_5 означает водород или группу формулы 1a:



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил;

R_6 и R_7 оба означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

р равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{27} означает водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил;

при условии, что, если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{27} означает водород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

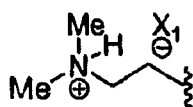
его стереоизомеры по двойной связи означают E и Z изомеры или их смесь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{27} означает водород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 5 где R_3 означает аллил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 10 где R_3 означает группу формулы 9:



9

или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат,
 25 трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонатэтан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-
 30 сульфонат и оксалат.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
 35 где R_4 означает водород.

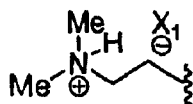
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_5 означает водород.
 40

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_6 и R_7 вместе образуют связь.
 45
 50

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
5 определены выше, где R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
10 определены выше, где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, а R_4 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
15 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9:



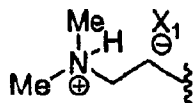
9

или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$,
30 HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-
35 сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-
40 сульфонат и оксалат; причем R_4 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
45 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, и R_5 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
5 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9:



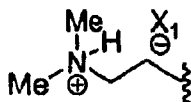
9

или его свободное основание,

15 где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-
20 сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-
25 сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, а R_5 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
30 ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5
означает водород, а R_6 и R_7 вместе образуют связь.

35 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
40 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9:



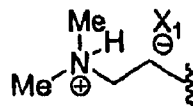
9

или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, R_5 означает водород, а R_6 и R_7 вместе образуют связь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют связь, а R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9:

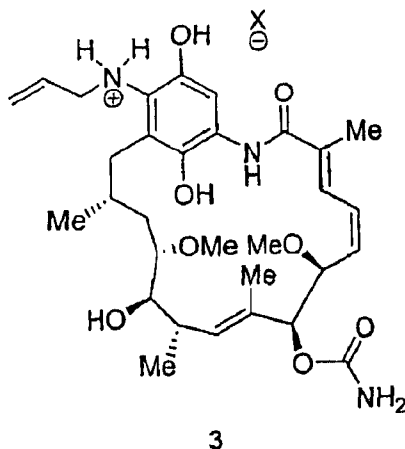


9

или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют связь, причем R_{27} означает водород.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается очищенное выделенное соединение, характеризующееся стереохимической структурой формулы 3:



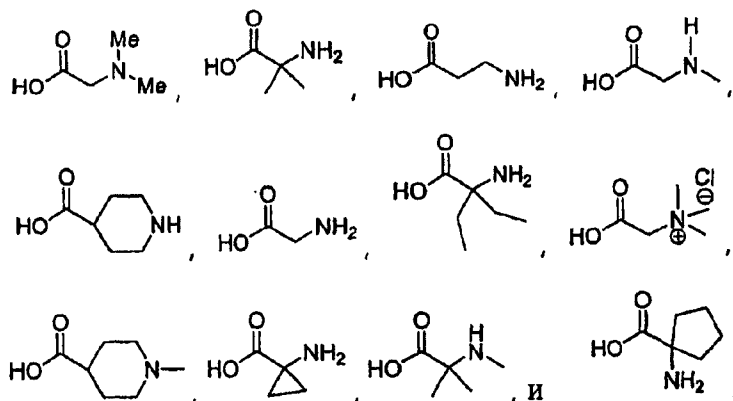
где X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, трифторметилсульфонат, а также 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где X^- означает хлорид.

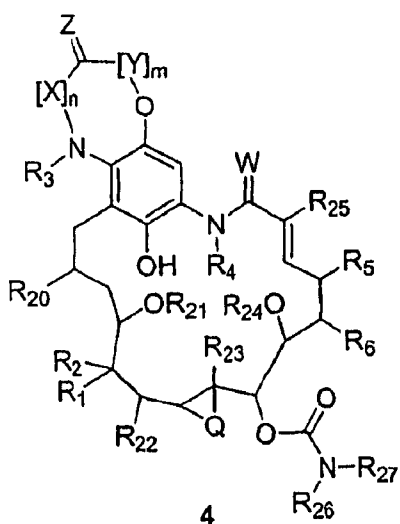
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где X^- означает бромид.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается композиция, содержащая любое одно из упомянутых выше соединений и аминокислоту. В некоторых вариантах воплощения настоящего изобре-

ния предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
определены выше, в котором аминокислоту выбирают из группы, включаю-
щей:



В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается
соединение формулы 4:



или его фармацевтически приемлемая соль,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Z означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь;

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

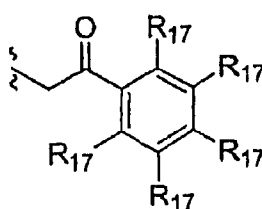
Х и Y независимо означают $C(R_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероцикло-
алкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и
гетероаралкил;

R_1 означает гидроксил, алкоксил, $-OC(O)R_8$, $-OC(O)OR_9$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OSO_2R_{12}$, $-OC(O)NHSO_2NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}R_{14}$ или галоген; а R_2 означает водород, алкил или аралкил; или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-(C=O)-$, $-(C=N-OR)-$, $-(C=N-NHR)-$ или $-(C=N-R)-$;

R_3 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_4 выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил и группу формулы 4a:



4a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, -

COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил;

R_5 и R_6 оба означают водород, или R_5 и R_6 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}\text{-R}_{16}$;

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}\text{-R}_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}\text{-R}_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}\text{-R}_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}\text{-R}_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{COR}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2(\text{R}_{19})$, $-\text{CON}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{18}$, $-\text{COOR}_{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R}_{18})$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}_{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{18}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{18})(\text{OR}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{18})(\text{OR}_{19})$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{18})(\text{OR}_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил;

R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$;

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 4 означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z или их смесь.

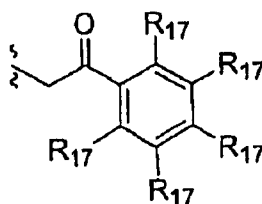
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} означают метил, R_{26} означает водород, Q означает связь, а Z и W означают кислород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_2 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
5 где R_3 означает водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил
или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
10 ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
где R_4 означает водород или группу формулы 1a:



1a

25 где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амина, алкиламино, ариламино,
30 ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, -
 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -
 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл.

35 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
40 где R_5 и R_6 вместе образуют связь.

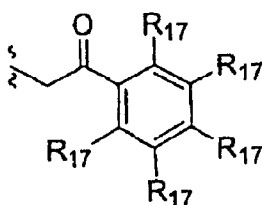
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
45 где X и Y означают $-CH_2-$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
5 где n равно 0, а m равно 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
10 где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})R_8$, а R_2 означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлага-
ется выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
15 где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})R_8$, R_2 означает водород, а R_3 означает
водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-$
20 R_{16} .

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
25 где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})R_8$, R_2 означает водород, R_3 означает
водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-$
30 R_{16} , а R_4 означает водород или группу формулы 1a:

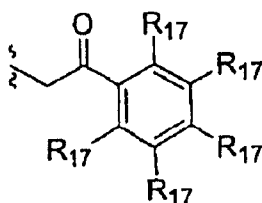


1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
45 гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино,
ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамид, карбоксил, нитрил, -

COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероцикл.

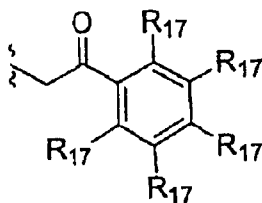
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, R_2 означает водород, R_3 означает водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$, а R_4 означает водород или группу формулы 1а:



1a

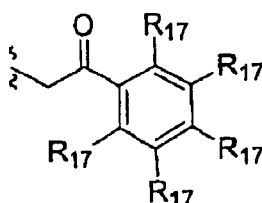
где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, COR_{18} , $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероцикл, а R_5 и R_6 вместе образуют связь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, R_2 означает водород, R_3 означает водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-\text{[(CR}_2\text{)}_p\text{]}-\text{R}_{16}$, а R_4 означает водород или группу формулы 1а:

**1a**

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксами́д, карбоксил, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикли́л, R_5 и R_6 вместе образуют связь, а X и Y означают $-CH_2-$.

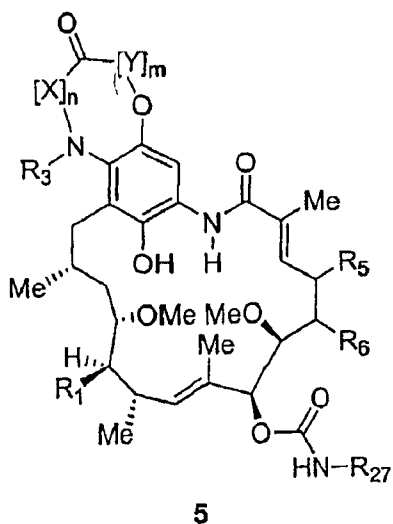
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 означает водород, алкил, алкенил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-$, R_{16} , а R_4 означает водород или группу формулы 1a:

**1a**

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксами́д, карбоксил, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-$

$N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O-$ гетероцикл, R_5 и R_6 вместе образуют связь, X и Y означают $-CH_2-$, n равно 0, а m равно 0 или 1.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается оптически чистый изомер соединения, характеризующийся стереохимической структурой формулы 5:



где в каждом случае независимо

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

X и Y независимо означают $C(R_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$;

R_3 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, аралкил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_5 и R_6 оба означают водород, или R_5 и R_6 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{27} означает водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил; и

их стереоизомеры по двойной связи означают E и Z изомеры или их смесь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_3 означает аллил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
5 определены выше, где R_5 и R_6 вместе образуют связь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
10 определены выше, где R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
15 определены выше, где X и Y означают $-\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители
20 определены выше, где n равно 0, а m равно 0 или 1.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
25 где R_1 означает гидроксил, а R_3 означает аллил.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
30 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, а R_5 и R_6 вместе образуют связь.

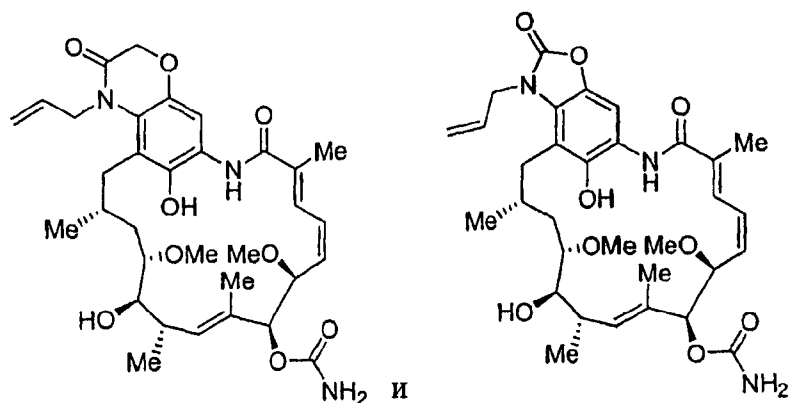
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
35 где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь,
40 а R_{27} означает водород.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше,
45

где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, R_{27} означает водород, а X и Y означают $-\text{CH}_2-$.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутое соединение, в котором заместители определены выше, где R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, R_{27} означает водород, X и Y означают $-\text{CH}_2-$; n равно 0, а m равно 0 или 1.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается соединение, которое выбирают из группы, включающей:



Варианты воплощения настоящего изобретения, описанные выше и в следующих разделах, включают аналоги гидрохинона семейства гелданамицина. Кроме восстановленных форм 17-AAG (17-аллиламино-18,21-дигидро-17-деметоксигелданамицин), другие предпочтительные соединения по настоящему изобретению относятся к семейству 18,21-дигидрогелданамицина, включая, без ограничения перечисленным, 18,21-дигидроаналоги 17-амино-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-метиламино-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-циклопропиламино-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-гидроксиэтиламино)-4,5-дигидро-17-

деметоксигелданамицина, 17-(2-метоксиэтиламино)-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-фторэтиламино)-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-(S)-(+)-2-гидроксипропиламино-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-азетидин-1-ил-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-4,5-дигидро-17-деметоксигелданамицина, 17-азетидин-1-ил-4,5-дигидро-11-альфа-фтор-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-цианоэтиламино)-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-фторэтиламино)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(2'-метоксифенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(3'-метоксифенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(4'-хлорфенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(3',4'-дихлорфенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(4'-амино-3'-иодфенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-22-(4'-азидо-3'-иодфенацил)-17-деметоксигелданамицина, 17-амино-11-альфа-фтор-17-деметоксигелданамицина, 17-аллиламино-11-альфа-фтор-17-деметоксигелданамицина, 17-пропаргиламино-11-альфа-фтор-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-фторэтиламино)-11-альфа-фтор-17-деметоксигелданамицина, 17-азетидин-1-ил-11-(4'-азидофенил)сульфамилкарбонил-17-деметоксигелданамицина, 17-(2'-фторэтиламино)-11-кето-17-деметоксигелданамицина, 17-азетидин-1-ил-11-кето-17-деметоксигелданамицина и 17-(3'-гидроксиазетидин-1-ил)-11-кето-17-деметоксигелданамицина.

Следует понимать, что в способе, описанном в данном контексте, можно использовать любой аминзамещенный бензохинон-ансамин.

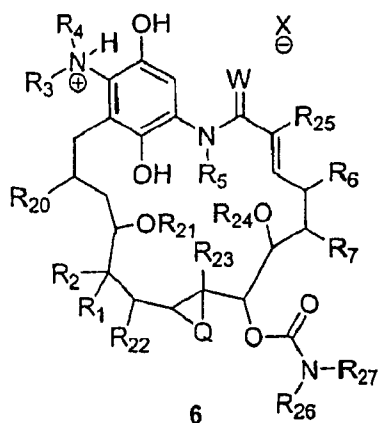
Композиции по настоящему изобретению существуют в виде солей восстановленного ансамина, например, гидрохлорида или сульфата. В другом варианте воплощения настоящего изобретения соединения кристал-

лизуют совместно с другой солью, такой как соль аминокислоты, например, соль глицина. Обычно, в указанных вариантах отношение количества аминокислоты к количеству ансамицина варьируют, но предпочтительно соотношение составляет от 2:1 до 1:2 (аминокислота:ансамицин).

Композиции и составы

Настоящее изобретение включает также фармацевтическую композицию, содержащую любое одно из выше упомянутых соединений и, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый компонент.

В одном варианте используют фармацевтическую композицию, содержащую, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый компонент и соединение формулы 6:



или его свободное основание,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь;

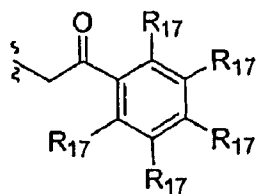
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_1 означает гидроксил, алкоксил, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{OSO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ или галоген; а R_2 означает водород, алкил или аралкил; или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{OR})$, $-(\text{C}=\text{N}-\text{NHR})-$ или $-(\text{C}=\text{N}-\text{R})-$;

R_3 и R_4 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-(\text{CR}_2)_p-\text{R}_{16}$; или R_3 и R_4 вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_5 выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил и группу формулы 6a:



6a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксаид, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероцикл;

R_6 и R_7 оба означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p-\text{R}_{16}$;

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и

гетероаралкил; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил;

R_{23} означает алкил, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOR}_{18}$ или $-\text{CH}(\text{OR}_{18})_2$;

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

при условии, что, если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 6 означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z или их смесь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, при условии, что R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит буферное вещество.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант и буферное вещество.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант и соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит буферное вещество и соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,

причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант, буферное вещество и соединение, образующее комплексы с металлами.

5 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанный антиоксидант означает аскорбат, гидрохлорид цистеина,
10 бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиоглицерин, меркаптоацетат натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, аскорбилпальмитат,
15 бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропилгаллат или альфатокоферол.

20 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанный антиоксидант означает аскорбат.

25 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное буферное вещество означает цитрат, аскорбат, фосфат,
30 бикарбонат, карбонат, фумарат, ацетат, тартарат, малат, сукцинат, лактат, малеат, глицин или другие α - или β -аминокислоты природного происхождения.
35

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается
40 выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное буферное вещество означает цитрат.

45 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает
50 лимонную кислоту, этилендиаминотетрауксусную кислоту (EDTA/ЭДТУ) и ее

соль, ДТРА/ДТПУ (диэтиленetriаминопентауксусную кислоту) и ее соль, EGTA
и ее соль, НТА/НТУ (нитрилоуксусную кислоту) и ее соль, сорбит и его соль,
5 винную кислоту и ее соль, N-гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксиэти-
лэтилендиаминотетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминотетра-
10 уксусную кислоту и их соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную
кислоту и их соли, глюконат натрия, гидроксиэтандифосфоновую кислоту и ее
соль или фосфорную кислоту и ее соль.

15 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает
20 EDTA/ЭДТУ.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
25 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем указанное буферное вещество означает цитрат, указанный антиокси-
дант означает аскорбат, а указанное соединение, образующее комплексы с
30 металлами, означает EDTA/ЭДТУ.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
35 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-
нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизи-
40 тельно 0,1.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
45 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-

50

нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05.

5 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
10 причем молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

15 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
20 причем молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

25 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
30 причем молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

35 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
40 причем молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

45 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
50 причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-

нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1; а молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
5 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

10 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; а молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
15 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

20 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1; молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
25 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1; молярное соотношение указанного цитрата к
30 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1; молярное соотношение указанного цитрата к
35 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

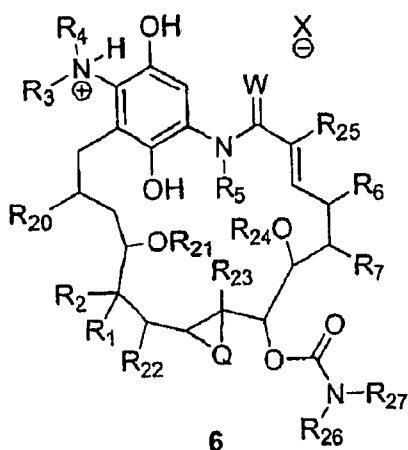
40 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
45 причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
50

указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1; молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

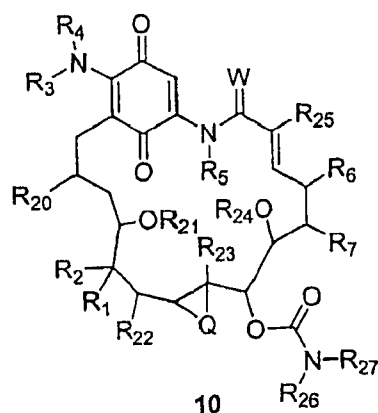
В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая кроме того солюбилизирующий агент.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанный солюбилизирующий агент означает сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, бензиловый спирт, этиловый спирт, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, циклодекстрин или полуксамеры.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая, по крайней мере, один фармацевтически приемлемый компонент, соединение формулы 6:



или его свободное основание, и соединение формулы 10, где содержание указанного соединения 10 составляет величину в диапазоне от приблизительно 0,00001% до приблизительно 5% (мас./об.).



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь;

X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

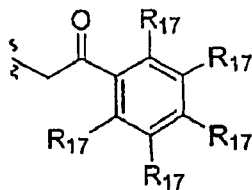
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R₁ означает гидроксил, алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген; а R₂ означает водород, алкил или аралкил; или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил,

гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_3 и R_4 вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_5 выбирают из группы, включающей водород, алкил, аралкил и группу формулы 6a:



6a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, amino, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксамида, карбоксил, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил;

R_6 и R_7 оба означают водород, или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-[(CR_2)_p]-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-[(CR_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и $-(CR_2)_p-R_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают алкил;

R_{23} означает алкил, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COOR_{18}$ или $-CH(OR_{18})_2$;

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

при условии, что, если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил,

R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 6 или 10 означают R или S изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E или Z или их смесь.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, при условии, что R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит буферное вещество.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант и буферное вещество.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант и соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит буферное вещество и соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанная композиция кроме того содержит антиоксидант, буферное вещество и соединение, образующее комплексы с металлами.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанный антиоксидант означает аскорбат, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиоглицерин, меркаптоацетат натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропилгаллат или альфатокоферол.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанный антиоксидант означает аскорбат.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное буферное вещество означает цитрат, аскорбат, фосфат, бикарбонат, карбонат, фумарат, ацетат, тартарат, малат, сукцинат, лактат, малеат, глицин или другие α - или β -аминокислоты природного происхождения.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное буферное вещество означает цитрат.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает лимонную кислоту, этилендиаминотетрауксусную кислоту (EDTA/ЭДТУ) и ее соль, ДТРА/ДТПУ (диэтилентриаминопентауксусную кислоту) и ее соль, EGTA и ее соль, NTA/НТУ (нитрилоуксусную кислоту) и ее соль, сорбит и его соль, винную кислоту и ее соль, N-гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксиэтилендиаминотетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминотетрауксусную кислоту и их соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную кислоту и их соли, глюконат натрия, гидроксиэтандифосфоновую кислоту и ее соль или фосфорную кислоту и ее соль.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,

причем указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает EDTA/ЭДТУ.

5 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается
10 выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем указанное буферное вещество означает цитрат, указанный антиокси-
дант означает аскорбат, а указанное соединение, образующее комплексы с
металлами, означает EDTA/ЭДТУ.

15 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается
20 выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-
нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизи-
тельно 0,1.

25 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
30 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-
нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизи-
тельно 0,05.

35 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
40 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному
соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до
приблизительно 1.

45 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
50 ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
причем молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному

соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

5 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
10 причем молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению
формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно
2.

15 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
20 причем молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению
формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно
1.

25 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
30 причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-
нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизи-
тельно 0,1; а молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
35 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно
0,001 до приблизительно 1.

40 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагает-
ся выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,
45 причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соедине-
нию формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизи-
тельно 0,05; а молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к
50

указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

5 В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1; молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к 10 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1; молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается 25 выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше, причем молярное соотношение указанной EDTA/ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; молярное соотношение указанной аскорбиновой кислоты к 30 указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1; молярное соотношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается 45 фармацевтическая композиция, содержащая кроме того солюбилизирующий агент.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается 50 выше упомянутая композиция, в которой заместители определены выше,

причем указанный солюбилизирующий агент означает сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, бензиловый спирт, этиловый спирт, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, циклодекстрин или поллоксамеры.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция любой одной из выше упомянутых композиций, в которой концентрация указанного соединения формулы 6 составляет величину от приблизительно 0,00016 М до приблизительно 0,160 М.

В некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция любой одной из выше упомянутых композиций, в которой концентрация указанного соединения формулы 6 составляет величину от приблизительно 0,00032 М до приблизительно 0,080 М.

Способы получения

Для получения соединений по настоящему изобретению разработан ряд методик. Обычно стадии включают (1) превращение ансамицина в 17-деметокси-17-аминоаналог (например, 17-AAG), (2) восстановление бензохинона в составе ансамицина с образованием гидрохинона, и (3) обработку указанного гидрохинона кислотой Бронстеда, при этом получают соединение по настоящему изобретению.

Бензохинонсодержащую макроциклическую молекулу получают при ферментации штамма, продуцирующего соединение (например, см. заявку РСТ WO 03/072794) и патент США № 3595955). В другом варианте для получения ансамицина используют синтетический или полусинтетический

метод (см. патент США № 5387584 и заявку PCT WO 00/03737). Кроме того, используют коммерческие препараты выделенных ферментацией соединений, таких как гелданамицин.

В предпочтительных вариантах воплощения настоящего изобретения используют синтетический метод создания аналогов природного продукта, выделенного из организма известными способами. Например, гелданамицин выделяют из ферментативной культуры пригодного микроорганизма, и получают его производные при модификации функциональных групп известными методами. Типичные примеры включают реакции конденсации в присутствии металлического катализатора, окислительные реакции, восстановительные реакции, нуклеофильные реакции, электрофильные реакции, перициклические перегруппировки, введение защитных групп, удаление защитных групп и т.п. В данной области техники известно множество способов получения аналогов различных бензохинонансамицинов (например, см. патенты США №№ 4261989, 5387584 и 5932566, а также статью J. Med. Chem., 1995, 38, 3806-3821, включенные в настоящее описание в качестве ссылок). Указанные аналоги восстанавливают описанными ниже способами, при этом получают 18,21-дигидропроизводные по настоящему изобретению.

После получения исходного соединения бензохинон восстанавливают до гидрохинона и затем вводят в реакцию с кислотой, например, HCl, при этом получают аммонийную соль C-17-гидрохинонансамицина, устойчивую на воздухе. В другом варианте гидрохинон в форме свободного основания взаимодействует с галогенангидридом аминокислоты вместо кислоты Бронстеда, при этом получают устойчивую на воздухе совместную соль с

аммонийной солью C-17-гидрохинонансамицина. Указанный способ описан в примере 3.

5 Для восстановления остатка бензохинона в составе ансамицина используют ряд способов и условий реакций. В качестве восстановителя используют гидросульфит натрия. Другие используемые восстановители
10 включают, без ограничения перечисленным, порошкообразный цинк в смеси с ангидридом уксусной кислоты или с уксусной кислотой, аскорбиновую кислоту или электрохимические восстановители.

Восстановление остатка бензохинона в составе производного ансамицина проводят в присутствии гидросульфита натрия в двухфазной реакционной
20 смеси. Обычно аналог гелданамицина растворяют в органическом растворителе, таком как этилацетат (далее - EtOAc). Другие используемые растворители включают, без ограничения перечисленным, дихлорметан, хлороформ,
25 дихлорэтан, хлорбензол, тетрагидрофуран (далее - ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (далее - MeТГФ или 2-MeЕГФ), диэтиловый эфир, диглим, 1,2-диметоксиэтан, метил-трет-бутиловый эфир (далее - MTBE), тетрагидропиран
30 нил (далее - THP), диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, метилацетат, 2-бутанон, воду и их смеси. Затем два или более эквивалента гидросульфита натрия добавляют в виде раствора в воде (5-30 мас.%, предпочтительно
35 10 мас.%) в реакционный сосуд при комнатной температуре. Водные растворы гидросульфита натрия нестабильны и, следовательно, необходимо готовить свежие растворы непосредственно перед использованием. При
40 интенсивном перемешивании двухфазной смеси наблюдаются достаточно высокие скорости реакции.

На данной стадии ход реакции контролируют визуально, т.к. исходное
соединение 17-AAG имеет пурпурный цвет, который исчезает по мере
5 протекания реакции, приводящей к образованию продукта желтого цвета,

10

15

20

25

30

35

40

45

50

дигидро-17-AAG. Однако, для наблюдения за ходом реакции используют ВЭЖХ/УФ или другие аналитические способы.

При завершении восстановления неочищенный продукт используют на следующей стадии без очистки для сведения к минимуму окисления гидрохинона. Однако, можно использовать очистку, предпочтительно перекристаллизацию, если при этом поддерживаются условия реакции для сохранения восстановленной формы бензохинона.

Гидрохинонсодержащий ансамицин нестабилен, и в присутствии небольших количеств кислорода или других окислителей остаток гидрохинона быстро окисляется до остатка хинона. Следует отметить, что гидрохинон превращают в устойчивые на воздухе формы при взаимодействии с кислотой или при взаимодействии с галогенангидридом аминокислоты. В примерах C-17-аллиламиногруппу протонируют, при этом получают ряд устойчивых на воздухе аналогов аммонийной соли C-17-гидрохинонгелданамицина. Кроме того, полученные аммонийные соли C-17-гидрохинонов имеют дополнительное преимущество, т.к. хорошо растворимы в воде (растворимость >200 мг/мл) в отличие от 17-AAG (растворимость <100 мкг/мл).

Аммонийные соли гидрохинона получают при добавлении раствора кислоты, такой как HCl, в органическом растворителе, таком как EtOAc, дихлорметан (далее - ДХМ), изопропанол (далее - IPA) или диоксан, в раствор гидрохинонсодержащего ансамицина в органическом растворителе в атмосфере азота, причем органические растворители независимо включают ацетон, дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол, ТГФ, MeTГФ, диэтиловый эфир, диглим, 1,2-диметоксиэтан, MTBE, THP, диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, метилацетат, 2-бутанон.

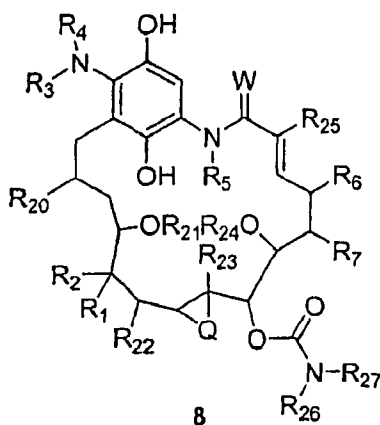
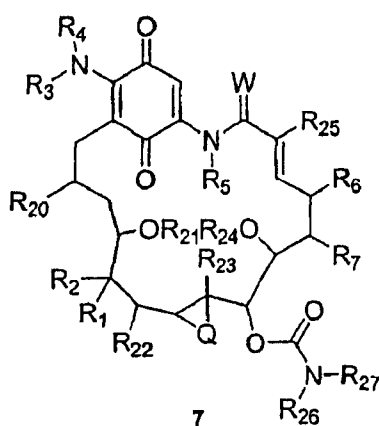
В случаях, если продукт осаждается из раствора, аммонийную соль гидрохинона получают при фильтровании. В случаях, если аммонийная соль гидрохинона не выпадает в осадок, реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и получают продукт.

Ряд устойчивых на воздухе аммонийных солей гидрохинонансамицинов получают с использованием органических или неорганических кислот. Некоторые использованные кислоты включают, без ограничения перечисленным, HCl, HBr, H₂SO₄, метансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, пара-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, цикламиную кислоту, тиоциановую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, щавелевую кислоту и т.п. См., например, статью Berge et. al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. рКа использованной кислоты предпочтительно составляет достаточную величину для протонирования азота в составе анилина. Таким образом, для получения аммонийной соли гидрохинона используют любую кислоту, значение рКа которой составляет от приблизительно -10 до приблизительно 7, предпочтительно от приблизительно -10 до приблизительно 4, более предпочтительно от приблизительно -10 до приблизительно 1, и еще более предпочтительно от приблизительно -10 до приблизительно -3.

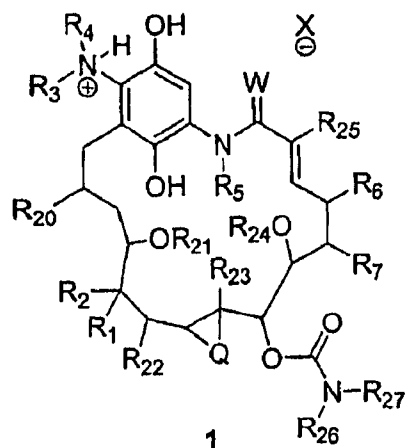
Настоящее изобретение включает, кроме того, способы перекристаллизации соединений по настоящему изобретению. В таких способах перекристаллизацию проводят при растворении соединения в минимальном количестве инертного полярного органического растворителя, такого как MeOH, EtOH или IPA, и при медленном добавлении смешивающегося органического

растворителя, такого как алифатический эфир, этилацетат, метилацетат, хлороформ или ДХМ, что приводит к помутнению раствора. Затем смесь
 5 выдерживают в течение пригодного периода времени и необязательно охлаждают, а полученное твердое вещество собирают при фильтровании, промывают и сушат при пониженном давлении.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, включающему смешивание соединения формулы 7 с восстанови-
 15 телем в растворителе, при этом получают соединение формулы 8; и



смешивание вышеуказанного соединения формулы 8 с фармацевтически
 45 приемлемой кислотой, при этом получают вышеуказанное соединение формулы 1:



где в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу;

Q означает кислород, NR, N(ацил) или связь;

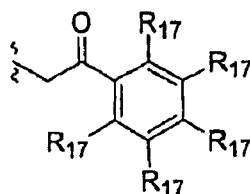
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил или гетероаралкил;

R₁ означает гидроксил, алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген; R₂ означает водород, алкил или аралкил, или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, означают -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил и -[(CR₂)_p]-R₁₆, или R₃ и R₄ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₅ выбирают из группы, включающей H, алкил, аралкил и группу формулы 1a:

**1a**

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, алкоксил, арилокси, ацилокси, амино, алкиламино, ариламино, ациламино, аралкиламино, нитро, ацилтио, карбоксаимид, карбоксил, нитрил, $-\text{COR}_{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{18}$, $\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}_2\text{R}_{19}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{R}_{19}$, $\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})(\text{R}_{19})$ и $-\text{CH}_2\text{O}$ -гетероциклил;

R_6 и R_7 оба означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p\text{-R}_{16}$;

R_9 означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $[(\text{CR}_2)_p]\text{-R}_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p\text{-R}_{16}$, или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $[(\text{CR}_2)_p]\text{-R}_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил или $-(\text{CR}_2)_p\text{-R}_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом

азота, к которому они присоединены, образуют 4-8 членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ациламино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарилили гетероаралкил;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил, или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случая независимо означают алкил;

R_{23} означает алкил, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COOR_{18}$ или $-CH(OR_{18})_2$;

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил, гетероарил и гетероаралкил;

При условии, если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют

незамещенный азетидин; и абсолютные стереохимические изомеры при асимметричном атоме соединения формулы 1 означают R или S изомеры, или их смесь, а стереохимические изомеры при двойной связи означают E или Z изомеры, или их смесь.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанный выше восстанавливающий агент означает гидросульфит натрия, цинк, аскорбиновую кислоту или электрохимический восстановитель.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанный выше восстанавливающий агент означает гидросульфит натрия.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанный выше растворитель означает дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол, ТГФ, 2-МеТГФ, диэтиловый эфир, диглим, 1,2 диметоксиэтан, МТВЕ, ТНР, диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, этилацетат, метилацетат, 2-бутанон, вода или их смесь.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанный выше растворитель означает смесь этилацетата и воды.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором рКа в воде указанной выше кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 7.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором рКа в воде указанной выше кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 4.

В одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором рКа в воде указанной выше кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 1.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором рКа в воде указанной выше кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно -3.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанная выше кислота означает HCl, HBr, H₂SO₄, метансульфо кислоту, бензолсульфо кислоту, п-толуолсульфо кислоту, трифторметансульфо кислоту, камфорсульфо кислоту, нафталин-1,5-дисульфо кислоту, этан-1,2-дисульфо кислоту, цикламиновую кислоту, роданистоводородную кислоту, нафталин-2-сульфо кислоту или щавелевую кислоту.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанная выше кислота означает HCl.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанная выше кислота означает HBr.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанная выше кислота добавляется в газообразной форме.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанную выше кислоту растворяют в органическом растворителе.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором указанный выше растворитель означает EtOAc, ДХМ, IPA или диоксан, а также предлагается гидрохинонсодержащий анзамицин в органическом растворителе, таком как ацетон, дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол, ТГФ, 2-МеТГФ, диэтиловый эфир, диглим, 1,2-диметоксиэтан, МТВЕ, ТНР, диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, метилацетат или 2-бутанон.

Веще одном варианте воплощения настоящего изобретения предлагается упомянутый выше способ, в котором R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5 означает Н, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, W означает кислород, Q означает связь.

Фармацевтические композиции

Если соединения формулы 1 и 3, а также их фармацевтически приемлемые соли используют в качестве антипролиферативных агентов, таких как противоопухолевые агенты, их можно вводить млекопитающим либо в отдельности, либо в комбинации с фармацевтически пригодными носителями или разбавителями в составе фармацевтической композиции, полученной известным в фармацевтике методом. Соединения можно вводить перорально или парентерально, предпочтительно парентерально. Парентеральное

введение включает внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, подкожное и местное введение, предпочтительным способом является внутривенное вливание.

Соответственно, настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые композиции, которые включают терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных выше (формулы 1 и 3), в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемым носителем (добавкой) и/или разбавителями. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению прежде всего получают для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, предназначенные для следующих способов введения: (1) парентеральный, например, подкожный, внутримышечный, внутривенный или эпидуральный, например, в виде стерильных растворов или суспензий, или составов с замедленным высвобождением и (2) пероральный, например, в виде микстуры (водные или неводные растворы или суспензии), таблеток, например, предназначенных для защечной, подъязычной или соматической абсорбции, пилюль, порошков, гранул, паст, предназначенных для нанесения на язык. Предпочтительным способом введения соединений по настоящему изобретению является парентеральное введение (внутривенное).

Как указано выше, соединения в некоторых вариантах воплощения настоящего изобретения могут содержать основную функциональную группу, такую как амино- или алкиламиногруппу и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в данном случае означает относительно нетоксичные, неорганические и

органические кислотно-аддитивные соли по настоящему изобретению. Эти соли можно получать *in situ* в составе наполнителя или в процессе получения лекарственной формы или отдельным методом при взаимодействии очищенного соединения по настоящему изобретению в форме свободного основания с пригодной органической или неорганической кислотой и при выделении образующейся соли в процессе последующей очистки. Такие соли включают в себя гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, нитрат, ацетат, валериат, олеат, палмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептанат, лактобионат и лаурилсульфонат и т.п. (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли или соли соединений четвертичного аммония, например, указанные соли получают из нетоксичных органических и неорганических кислот.

Например, такие обычные нетоксичные соли включают полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п. и из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфо-кислота, метансульфо-новая, этандисульфо-новая, щавелевая, изотионовая и т.п.

В других случаях соединения по настоящему изобретению могут
содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким
образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с
фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически
приемлемые соли" в данном случае означает относительно нетоксичные,
неорганические и органические основно-аддитивные соли по настоящему
изобретению. Эти соли можно получать *in situ* в составе наполнителя или в
процессе получения лекарственной формы или отдельным методом при
взаимодействии очищенного соединения по настоящему изобретению в
форме свободной кислоты с пригодным основанием, таким как гидроксид,
карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла,
или аммиаком, или с фармацевтически приемлемым органическим первич-
ным, вторичным или третичным амином. Можно использовать соли щелочных
или щелочно-земельных металлов, таких как соли лития, натрия, калия,
кальция, магния, алюминия и т.п. Органические амины, пригодные для
образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин,
этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. (см. например,
Berge et al., выше). В состав композиции можно включать смачивающие
агенты, замасливатели, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния,
красители, высвобождающие агенты, агенты для покрытий, подсластители,
ароматизаторы и отдушки, консерванты, солюбилизаторы, буферные
вещества и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают, без
ограничения перечисленным, (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как
аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисуль-

фит натрия, сульфит натрия, тиоглицерин, меркаптоацетат натрия и формальдегидсульфоксилат натрия; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпалмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол.

Примеры фармацевтически приемлемых буферных веществ включают, без ограничения перечисленным, цитрат, аскорбат, фосфат, бикарбонат, карбонат, фумарат, ацетат, тартрат и малонат.

Примеры фармацевтически приемлемых солюбилизирующих агентов включают, без ограничения перечисленным, сложные эфиры полиоксиэтилен-сорбитана и жирных кислот (включая полисорбат 80), полиоксиэтиленстеараты, бензиловый спирт, этанол, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, циклодекстрин и полксамеры.

Примеры фармацевтически приемлемых комплексообразующих агентов включают, без ограничения перечисленным, циклодекстрины (альфа, бета, гамма), прежде всего замещенные бета- циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил-бета, диметилбета, 2-гидроксиэтил-бета, 3-гидроксипропил-бета, триметил- бета.

Примеры фармацевтически приемлемых соединений, образующих комплексы с металлами включают, без ограничения перечисленным, лимонную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли (ЭДТА), диэтилентриаминопентауксусную кислоту и ее соль (ДТПА), EGTA и ее соль, нитрилоуксусную кислоту и ее соль (NTA), сорбит и его соль, винную кислоту и ее соль, N- гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксиэтилэтилендиаминотетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминотетрауксусную

кислоту и ее соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную кислоту и ее соли, глюконат натрия, гидроксиэтандифосфоновую кислоту и ее соль и фосфорную кислоту и ее соль.

Способы получения составов и композиций включают стадию смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя, а также необязательно одного или более вспомогательных веществ. В основном, составы получают при равномерном и тщательном смешивании соединения по настоящему изобретению и жидкого носителя (жидкий состав), затем высушивают лиофильно (получение порошка для растворения в стерильной воде или т.п.) или при смешивании с тонкодисперсными твердыми носителями, или смешивают с обоими указанными компонентами и затем при необходимости продукт формуют и упаковывают.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, пригодные для парентерального введения, включают одно или более соединений по настоящему изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемым стерильным изотоническим водным или неводным раствором, дисперсией, суспензией или эмульсией, или стерильным порошком, который можно растворить перед использованием в стерильном растворе для инъекций или в дисперсии, содержащей сахара, спирты, антиоксиданты, буферные вещества, бактериоциды, хелатные агенты, растворенные вещества, в присутствии которых образуется изотонический раствор с кровью реципиента, или суспендирующие агенты. В приведенных примерах активные компоненты и фармацевтически приемлемые носители добавляют в раствор, затем лиофилизуют и получают сухой порошок. Сухой порошок упаковывают в виде стандартной лекарственной формы и затем можно растворить при

добавлении в порошок стерильного раствора, такого как вода или нормальный физиологический раствор, предназначенный для парентального введения.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их пригодные смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Пригодная текучесть обеспечивается, например, при добавлении материалов для покрытий, таких как лецитин, при получении частиц требуемого размера в случае дисперсий и при использовании ПАВ.

Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Защита от действия микроорганизмов на соединения по настоящему изобретению обеспечивается включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабен, хлорбутанол, фенолсорбиновая кислота и т.п. При необходимости в композицию включают изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, для пролонгирования абсорбции инъекционных фармацевтических форм можно вводить агенты, замедляющие абсорбцию, такие как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного препарата можно при необходимости замедлить абсорбцию лекарственного средства, при его введении подкожным или внутримышечным способом. Пролонгирование действия достигается при использовании жидких суспензий

кристаллических или аморфных материалов, плохо растворимых в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его
5 растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера и формы кристалла. С другой стороны, замедленная абсорбция парентерально введенного лекарственного средства обеспечивается при растворении или
10 суспендировании лекарственного средства в масляном наполнителе.

Термин "парантеральное введение", использованный в данном
15 контексте, означает способы введения, отличный от энтерального или местного способов введения, обычно означает инъекцию и включает, без ограничения перечисленным, внутривенную, внутримышечную, внутриартери-
20 альную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, введение в кутикулу, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную,
25 внутрипозвоночную и внутригрудинную инъекцию или вливание.

Термины "системное введение" и "периферическое введение",
30 использованные в данном контексте, означают введение соединения, лекарственного средства или другого материала, отличное от прямого введения в центральную нервную систему, причем лекарственное средство
35 попадает в организм пациента и подвергается метаболизму и другим подобным процессам, например, означает подкожное введение.
40

Предпочтительным составом соединений по настоящему изобретению является водный буферный раствор, содержащий лимонную кислоту (от
45 приблизительно 5 мМ до приблизительно 250 мМ, предпочтительно от приблизительно 25 мМ до приблизительно 150 мМ), аскорбиновую кислоту (от приблизительно 0,1 мМ до приблизительно 250 мМ, предпочтительно от
50

приблизительно 0,1 мМ до приблизительно 50 мМ), кальций-двунатриевая соль ЭДТУ (от приблизительно 0,2 мМ до приблизительно 20 мМ, предпочтительно от приблизительно 1 мМ до приблизительно 3 мМ), причем рН раствора доводят до значения 3,1 гидроксидом натрия. Компоненты состава используются в качестве буферного вещества, антиоксиданта и соединения, образующего комплексы с металлом, соответственно.

При получении составов соединений по настоящему изобретению необходимо обеспечивать растворимость и устойчивость к окислительно-восстановительным процессам соли гидрохинона. Соединения по настоящему изобретению обладают значительной растворимостью при низких значениях рН, в условиях, при которых амин находится в протонированной форме. Распределение форм соединений имеет большое значение, т.к. ионизированная форма обладает более высокой растворимостью по сравнению со свободным основанием (неионизированная форма). В связи с этим, растворимость оптимизируют при изменении рН раствора состава. Буферное вещество, такое как цитрат, который обладает высокой буферной емкостью в заявленном интервале рН, является одним из предпочтительных компонентов состава. Предпочтительные буферные вещества обеспечивают рН состава в интервале от приблизительно 1,5 до приблизительно 5,0, более предпочтительно в интервале рН от приблизительно 1,8 до приблизительно 3,5, и даже еще более предпочтительно в интервале рН от приблизительно 3 до приблизительно 3,3.

Аналоги гидрохинона по настоящему изобретению могут окисляться при продолжительном выдерживании в растворе. Тяжелые металлы, такие как железо и медь, способны катализировать окислительные реакции и они

находятся в следовых количествах в обычных лабораторных реактивах. Для защиты от окисления тяжелыми металлами используют соединения, образующие комплексы с металлами, такие как ЭДТА. Другие известные соединения, образующие комплексы с металлами, включают, например, лимонную кислоту, ДТРА (диэтиленetriаминопентауксусную кислоту) и ее соль, EGTA и ее соль, NTA (нитрилоуксусную кислоту) и ее соль, сорбит и его соль, винную кислоту и ее соль, N-гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксиэтилендиаминотетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминотетрауксусную кислоту и ее соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную кислоту и их соли, глюконат натрия, гидроксиэтандинифосфоновую кислоту и ее соль, а также фосфорную кислоту и ее соль.

Другим важным способом предотвращения окисления является введение антиоксидантов. Одним из предпочтительных антиоксидантов является аскорбиновая кислота (аскорбат). Этот реагент защищает соединения от окисления молекулярным кислородом, растворенным в водных средах. В некоторых вариантах воплощения по настоящему изобретению аскорбат используют в качестве компонента в составах аналогов гидрохинона по настоящему изобретению.

Составы по настоящему изобретению включают такие составы, которые устойчивы при хранении и составы, которые используются для непосредственного введения пациенту. Прежде всего фармацевтические композиции/составы по настоящему изобретению поставляются в более концентрированной форме, непригодной для прямого введения пациенту. Такие композиции перед введением обычно разбавляют и хранят в емкости для внутривенного введения пациенту.

Имеет значение, что полученные таким образом составы можно хранить в емкости для внутривенного введения пациенту от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч, более предпочтительно, чтобы стабильность таких составов сохранялась от приблизительно 1 ч до приблизительно 2 ч, и наиболее предпочтительно в течение приблизительно 2 ч. Необходимо, чтобы препарат сохранял стабильность в течение всего периода введения лекарственного средства.

Кроме того, имеет значение, что буферная емкость разбавленного состава для внутривенного вливания составляла достаточно высокую величину для обеспечения этой стабильности, однако не должна быть слишком высокой, чтобы не вызвать отрицательную реакцию у пациента. Слишком большая концентрация буферного вещества может привести к увеличению числа нежелательных эффектов в организме пациента.

Методы лечения

В настоящем изобретении предлагаются водорастворимые гидрохиноны, содержащие соединения, которые быстро окисляются до 17-аминозамещенных аналогов бензохинона, т.е. аналогов гелданамицина (например, 17-AAG) *in vitro* и *in vivo* при физиологическом значении pH. Таким образом, аналоги гидрохинона по настоящему изобретению проявляют аналогичную биологическую активность и терапевтический профиль по сравнению с 17-аминозамещенными аналогами гелданамицина, и их можно использовать для лечения заболеваний, чувствительных к 17-аминозамещенным аналогам гелданамицина. 17-Аминозамещенные аналоги гелданамицина, прежде всего 17-AAG, являются высокоэффективными и селективными ингибиторами HSP90.

В настоящем изобретении также предлагаются способы лечения, снижения интенсивности одного или более симптомов и снижение тяжести гиперпролиферативных нарушений, например, рака, а также других нарушений или состояний, опосредованных HSP90. Поскольку композиции по настоящему изобретению обладают более высокой растворимостью по сравнению с окисленными формами бензохинона, то такие композиции более эффективны при введении, что приводит к улучшению клинической картины по сравнению со всеми известными исходными соединениями.

Способы лечения по настоящему изобретению включают введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению субъекту, страдающему от нарушения или состояния, опосредованного HSP90, такого как рак. Описание композиций, составов, дозировок, способов введения и лечения включены в настоящую заявку.

Некоторые 17-аминозамещенные аналоги гелданамицина синтезированы и их использование в качестве противоопухолевых агентов описано в патентах США № 4261989, № 5387584, № 5932566 и в опубликованных заявках в PCT WO 00/03737 и WO 03/072794 (все включены в качестве ссылок). Исследование активности в зависимости от структуры 17-аминозамещенных аналогов гелданамицина позволило выявить химические структуры, которые необходимы для ингибирования HSP90 (см. например, J. Med. Chem. (1995) 38: 3806-3812; J. Med. Chem. (1995) 38: 3813-3820 и Clin. Cancer Res. (1999) 5:3781).

Одним из наиболее эффективных 17-аминозамещенных аналогов гелданамицина является соединение 17-AAG, которое проявляет противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo* в широком диапазоне и в настоящее время проходит клинические испытания в фазе I/II. 17-AAG проявляет

дифференциальную цитотоксичность в отношении многочисленных типов
опухолей на примере клеточных линий опухоли NCI60. Значение IC_{50} во всех
5 клеточных линиях составляет 120 нМ (Development Therapeutics Program
Website: <http://dtp.nci.nih.gov/>, среднее значение для соединения S330507).

10 Кроме того, 17-AAG проявляет активность в отношении ряда клеточных
линий, включая без ограничения перечисленным, меланому (Anti-Cancer Drugs
(2004) 15: 377-388), рак предстательной железы (Clin. Cancer Res. (2002) 8:
15 986-993), рак молочной железы (Cancer Res. (2001) 61: 2945-2952), не
мелкоклеточный рак легких (Ann. Thorac. Surg. (2000) 70: 1853-1860), лейкоз
(Cancer Res. (2001) 61: 1799-1804) и рак ободочной кишки (J. Natl. Cancer Inst.
20 (2003) 95: 1624-1633).

В одном из вариантов предлагается способ лечения рака, включающий
25 введение млекопитающему терапевтически эффективного количества любого
из описанных выше соединений или терапевтически эффективного количества
любой из описанных выше фармацевтических композиций.
30

В другом варианте описан вышеупомянутый способ, в котором указанный
рак означает рак кроветворной системы, иммунной системы, эндокринной
35 системы, дыхательной системы, желудочно-кишечной системы, скелетно-
мышечной системы, репродуктивной системы, центральной нервной системы
или мочевой системы.
40

В еще одном варианте описан вышеупомянутый способ, в котором рак
локализован в следующих тканях млекопитающих: миелоидной, лимфоидной,
45 панкреатической, щитовидной железы, легких, ободочной кишки, ректальной,
анальной, печени, кожи, костной, яичников, матки, шейки матки, молочной
50

железы, предстательной железы, тестикулярной, мозговой, ствола мозга, менингеальной, почек или мочевого пузыря.

5 В еще одном варианте воплощения настоящего изобретения описан вышеупомянутый способ, в котором рак локализован в следующих тканях
млекопитающего: миелоидной, лимфоидной, молочной железы, легкого,
10 яичников или предстательной железы.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения описан
15 вышеупомянутый способ, в котором указанный рак означает рак, такой как рак молочной железы, множественная миелома, рак предстательной железы, лимфома Ходжкина, лимфома не-Ходжкина, острый лимфоцитарный лейкоз,
20 хронический лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, карцинома почечных клеток, злокачественная меланома, рак поджелудочной железы, рак легких, карцинома ободочной и прямой кишки, рак толстой кишки, рак мозга, рак почек, рак головы и шеи,
25 рак мочевого пузыря, рак щитовидной железы, рак предстательной железы, рак яичников, рак шейки матки или миелодиспластический синдром.

В еще одном варианте воплощения настоящего изобретения описан
35 вышеупомянутый способ, в котором указанный рак млекопитающего означает рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, меланому, множественную миелому, рак легких, рак яичников или рак
40 предстательной железы.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения описан
45 вышеупомянутый способ, в котором указанное млекопитающее включает приматов, лошадей, собак, кошек или крупный рогатый скот.

В еще одном варианте воплощения настоящего изобретения описан вышеупомянутый способ, в котором указанное млекопитающее включает человека.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения описан вышеупомянутый способ, в котором способом введения указанного соединения включает ингаляцию, пероральный, внутривенный, подъязычный, в глаз, чрескожный, ректальный, вагинальный, местный, внутримышечный, внутриартериальный, интратекальный, подкожный, защечный или назальный способы введения.

В еще одном варианте воплощения настоящего изобретения описан вышеупомянутый способ, в котором способ введения включает внутривенный способ.

Комбинированная терапия

В еще одном варианте воплощения настоящего изобретения описаны способы лечения, в которых соединения или композиции по настоящему изобретению используют в определенном цитотоксическом количестве в сочетании по крайней мере с одним другим агентом, чтобы обеспечить селективную активность при лечении рака. В некоторых вариантах соединения по настоящему изобретению используют для снижения клеточного уровня должным образом свернутых белков-клиентов HSP90, которые затем эффективно ингибируются вторым агентом или их деградация в протеасоме ингибируется под действием ингибитора протеасомы, например, продуктом Velcade. Связывание белков-клиентов с HSP90 стабилизирует белки-клиенты и поддерживает их в растворимой неактивной форме, которая способна к ответной реакции на активирующий стимул. Связывание аналога бензохино-

нансамицина по настоящему изобретению с HSP90 приводит к действию на белок-клиент в составе протеасомы, и к последующей деградации. Использование агента, который действует на протеасому и ингибирует, обеспечивает блокирование деградации протеасомы, что приводит к увеличению клеточного апоптоза и гибели клеток.

Некоторые примеры противоопухолевых агентов, которые могут быть использованы в сочетании со способами по настоящему изобретению, в основном включают алкилирующие агенты, антиангиогенные агенты, антиметаболики, эпидофилотоксин, противоопухолевый фермент, ингибитор топоизомеразы, прокарбазин, митоксантрон, координационные комплексы платины, антимитотики, модификаторы биологической ответной реакции и ингибиторы роста, гормональные/антигормональные агенты и гемопозитические факторы роста.

Примеры классов противоопухолевых агентов включают лекарственные средства семейства антрациклинов, лекарственные средства из барвинка розового, митомицины, блеомицины, цитотоксичные нуклеозиды, эпотилоны, дискодермолит, лекарственные средства семейства птеридинов, диинны и подофилотоксины.

Представители этих классов включают, например, карминомицин, даунорубицин, аминоптерин, метотрексат, метоптерин, дихлорметотрексат, митомицин С, порфирамицин, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, гемцитабин, арабинозид цитозина, подофилотоксин или производные подофилотоксина, такие как этопозид, этопозид фосфат или тенипозид, мелфалан, винбластин, винкристин, лейрозидин, Velcade, доксорубицин, виндезин, лейрозин, мезилат иматиниба, паклитаксел, таксол и т.п. Предпочтительно использовать

следующие противоопухолевые агенты: Velcade, доксорубин, таксотер, доксетаксел, паклитаксел, цис-платин, мезилат иматиниба или гемцитабин.

Предпочтительными противоопухолевыми агентами являются Velcade или доксорубин.

Другие противоопухолевые агенты включают эстрамустин, карбоплатин, циклофосфамид, блеомицин, гемцитин, ифозамид, мелфалан, гексаметил-меламин, тиотепа, цитарабин, идатрексат, триметрексат, дакарбазин, L-аспарагиназа, камптотецин, СРТ-11, топотекан, ара-С, бикалутамид, флутамид, лейпролид, производные пиридобензоиндола, интерфероны и интерлейкины.

Химиотерапевтический агент и/или лучевую терапию можно использовать в соответствии с известными терапевтическими курсами лечения. Для специалистов представляется очевидным, что воздействие химиотерапевтического агента и/или лучевой терапии можно изменять в зависимости от заболевания и известного действия, которое оказывают терапевтический агент и/или лучевая терапия на указанное заболевание. Кроме того, в зависимости от квалификации лечащего врача терапевтический курс (например, дозировку и число введения доз) можно изменять, в зависимости от наблюдаемых эффектов воздействия на пациента введенных терапевтических агентов (т.е. противоопухолевый агент или облучение).

Кроме того, в основном, соединения по настоящему изобретению и химиотерапевтический агент не следует вводить в составе одной фармацевтической композиции и их следует вводить каждый в отдельности из-за разных физических и химических свойств. Например, соединения по настоящему изобретению можно вводить внутривенно для обеспечения и

поддерживания высокого уровня в крови, в то время как химиотерапевтический агент можно применять перорально. Способ введения и целесообразность введения в одной фармацевтической композиции определяет специалист в данной области медицины. Начальное лечение осуществляют в соответствии с установленными рекомендациями в данной области медицины, затем с учетом полученных результатов можно изменять дозу, способы введения и число введенных доз.

Выбор конкретного химиотерапевтического агента или облучения зависит от диагноза лечащего врача, от состояния пациента и соответствующего курса лечения.

Соединение по настоящему изобретению и химиотерапевтический агент и/или облучение можно использовать одновременно (например, одновременно, по возможности одновременно или в течение одного курса лечения) или последовательно в зависимости от природы пролиферативного заболевания, состояния пациента и от назначенных химиотерапевтического агента и/или облучения, которые используются в сочетании (т.е. в течение одного курса лечения) с соединением по настоящему изобретению.

Если соединение по настоящему изобретению и химиотерапевтический агент и/или облучение не применяются одновременно или по возможности одновременно, то оптимальный порядок введения соединения по настоящему изобретению и химиотерапевтического препарата и/или облучения может изменяться в зависимости от типа опухоли. В ряде случаев соединение по настоящему изобретению вводят первым, за ним вводят химиотерапевтический препарат и/или используют облучение. В других случаях сначала используют химиотерапевтический агент и/или облучение, а затем вводят

соединение по настоящему изобретению. Такой способ введения можно повторять в течение одного курса лечения. Определение порядка введения, числа введенных доз каждого терапевтического агента в течение курса лечения определяет лечащий врач после обследования состояния пациента. Например, химиотерапевтический препарат и/или облучение можно использовать в начале лечения, прежде всего, в случае цитотоксичного агента, затем лечение продолжают при введении соединения по настоящему изобретению, а затем после обследования, продолжают химиотерапию и/или облучение, до конца курса лечения.

Таким образом, в соответствии с квалификацией врача можно модифицировать каждый курс лечения для введения компонента (терапевтического агента, т.е. соединения по настоящему изобретению, химиотерапевтического агента или облучения) в зависимости от индивидуальных особенностей пациента в течение курса лечения.

Дозировка

Если соединения по настоящему изобретению используют в качестве фармацевтических препаратов для животных и человека, их можно вводить в отдельности или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например от 0,1 до 99% (более предпочтительно от 10 до 30%) активного компонента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Конкретная доза активных компонентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению может изменяться для выявления достаточного количества активного компонента, которое является эффективным, но не токсичным, и обеспечивает требуемый терапевтический эффект на конкретного пациента, в отношении конкретных композиций и способа введения.

Выбранный уровень дозировки зависит от множества известных факторов, включая активность конкретного соединения по настоящему изобретению или его соли, способ введения, время воздействия, скорость выведения или метаболизма конкретного используемого соединения, скорость и степени абсорбции, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным соединением, возраст, пол, масса тела, заболевание, общее состояние и истории болезни пациента и т.п.

Терапевт или ветеринар, обладающий соответствующей квалификацией, может легко определить и прописать требуемое эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начать с меньших доз соединений по настоящему изобретению в составе фармацевтических композиций по сравнению с требуемым эффективным количеством и постепенно увеличивать дозы до достижения требуемого эффекта.

В целом, пригодной дозой соединения по настоящему изобретению является наименьшее количество соединения, которое обеспечивает требуемый эффект и является безопасным. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. В целом, дозировка соединений по настоящему изобретению, введенных пациенту внутривенно, находится в интервале от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг/м² два раза в неделю, предпочтительно от приблизительно 75 мг до 750 мг/м² два раза в неделю и более предпочтительно от 100 мг до 500 мг/м² два раза в неделю.

Несмотря на то, что соединение по настоящему изобретению можно вводить в отдельности, предпочтительно вводить его в виде фармацевтического состава (композиции).

Пациентом, проходящим курс такого лечения, является любое животное, включая приматов, прежде всего, человека и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи, овцы и домашняя птица, а также другие домашние животные.

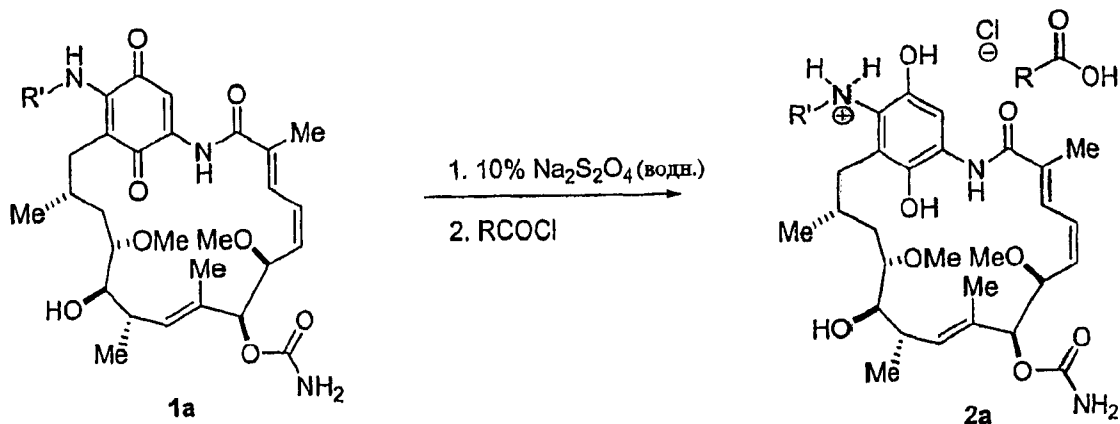
В составы, описанные выше, можно добавлять одно или более других активных соединений для получения составов, предназначенных для комбинированного лечения рака.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение подробно описано в предыдущем разделе, однако следует понимать, что следующие примеры представлены только для иллюстрации определенных аспектов и вариантов воплощения настоящего изобретения, причем указанные примеры не ограничивают объем настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что аминокислоты представлены в форме цвиттерионов могут также в дальнейшем образовывать протонированные формы протонироваться и существовать в виде соли.

Пример 1

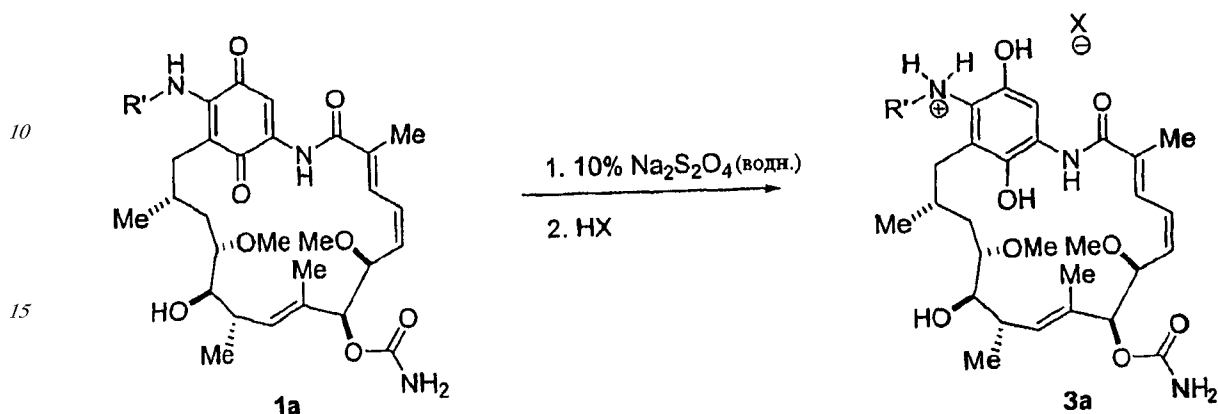
Получение стабильных на воздухе производных гидрохинона
семейства гелданамицинов

Схема 1

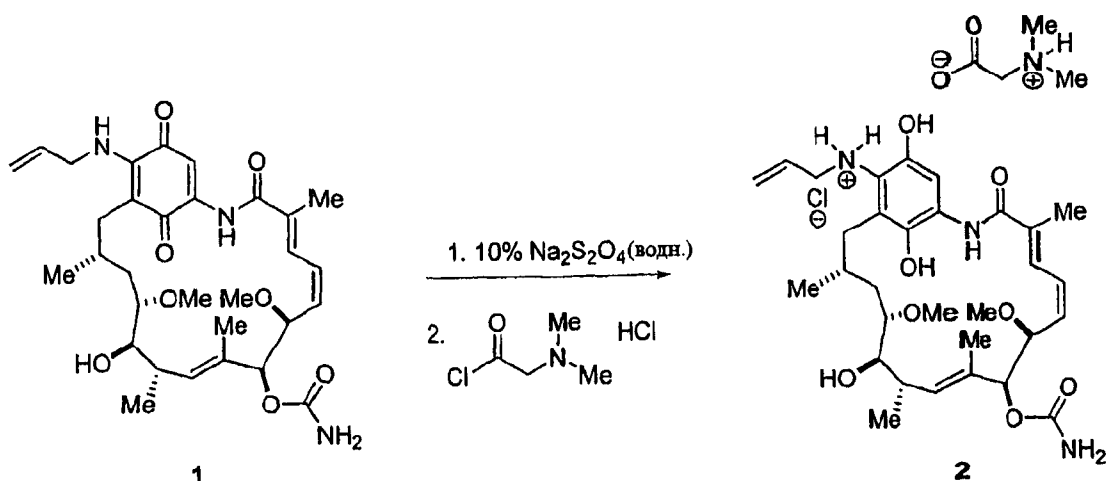
Соединение формулы (1a) (1,0 экв.) растворяют в дихлорметане (0,02 М) и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (ДХМ/водный раствор, 1:1). Раствор перемешивают в течение 30 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана. Органические экстракты объединяют и промывают соевым раствором, затем добавляют в раствор хлорангидрида (1,0 экв.) в дихлорметане (0,001 М). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч и выливают в раствор дихлорметана. Органический слой дополнительно промывают водой (2,0 мл); водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт.

Пример 2Получение стабильных на воздухе производных гидрохинона

5 семейства гелданамицинов.



Соединение формулы (1a) (0,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в дихлорметане (3 мл) и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,5 мл). Раствор перемешивают в течение 30 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана. Органические экстракты объединяют и разбавляют 3 мл EtOAc, промывают солевым раствором, затем сушат из азеотропной смеси остаточной воды и EtOAc при пониженном давлении (3 мл растворителя полностью удаляют при пониженном давлении). В этот раствор добавляют раствор кислоты в органическом растворителе. Реакционную смесь охлаждают до -5°C и добавляют кислоту (0,25 ммоль) в толуоле (0,2 мл). При этом из раствора медленно выпадает осадок в виде твердого вещества. Затем добавляют МТВЕ (3 мл) и полученную смесь нагревают до комнатной температуры, затем перемешивают при указанной температуре в течение 50 мин. Твердое вещество собирают фильтрованием в вакууме, промывают МТВЕ (2x3 мл) и сушат при пониженном давлении, при этом получают продукт.

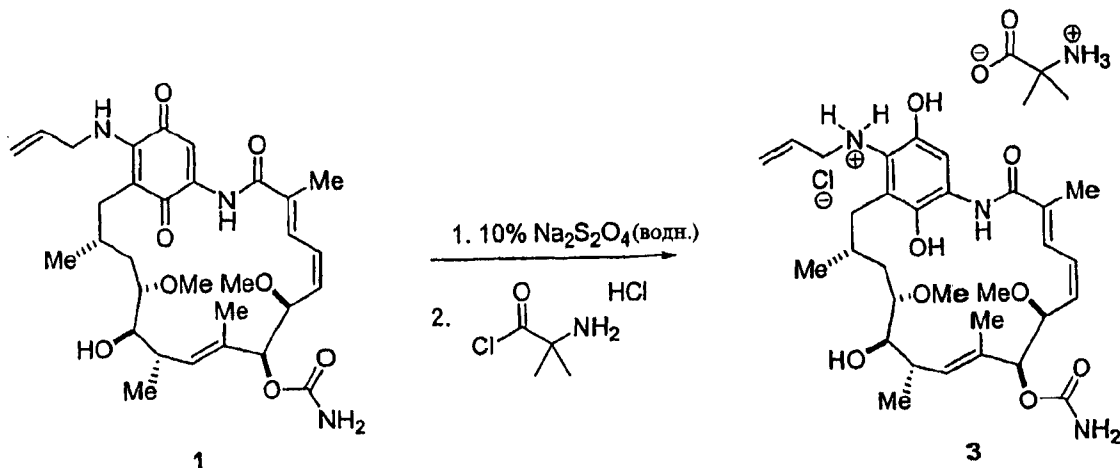
Пример 3**Получение совместной соли диэтиламиноацетата и гидрохинона 17-AAG**

17-Аллиламиногелданамицин (1) (9,1 мг, 0,016 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,0 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,0 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида диметиламиноацетилхлорангидрида (2,5 мг, 0,016 ммоль, 1,0 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают

соединение 2 в виде рыхлого порошка белого цвета (7,1 мг, 0,011 ммоль, выход 66%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

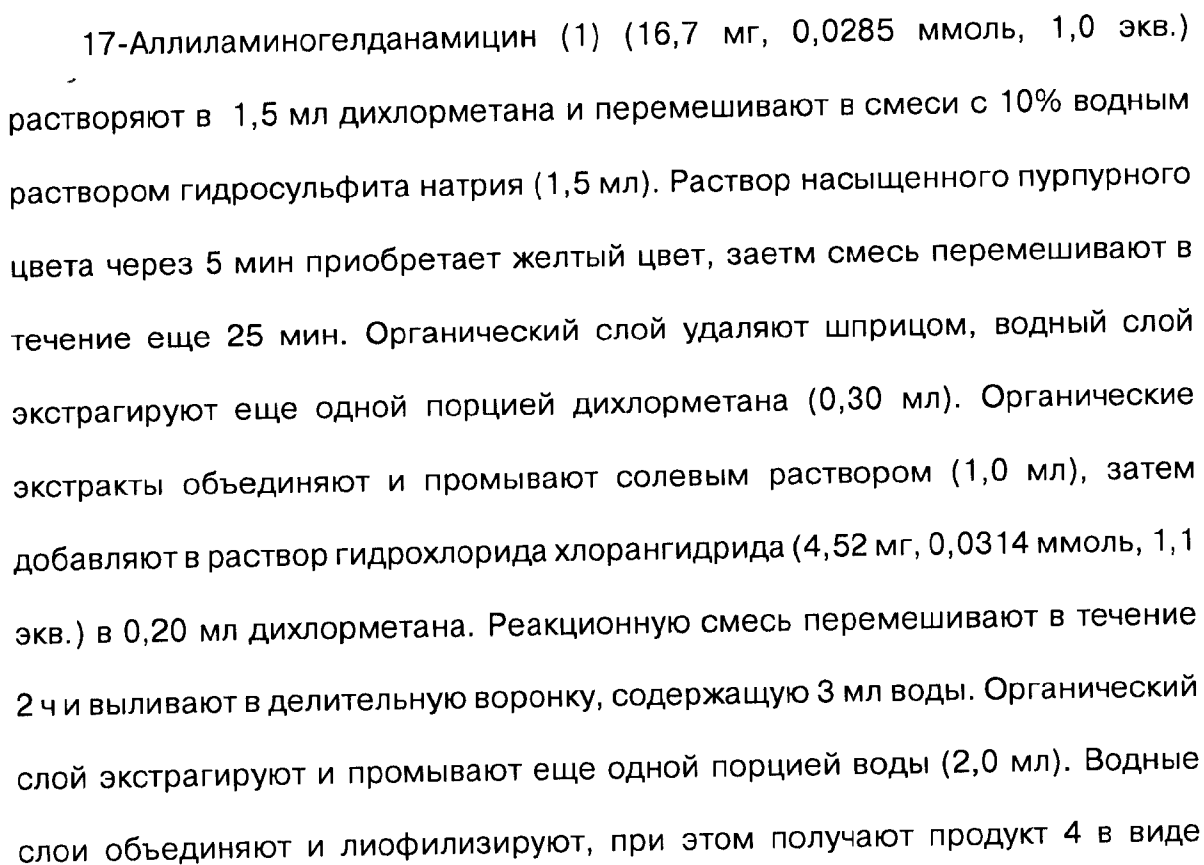
Пример 4

Получение совместной соли α -аминоизобутирата и гидрохинона 17-AAG



17-Аллиламиногелданамицин (1) (16,7 мг, 0,0285 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,5 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,5 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (4,4 мг, 0,0314 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают соединение 3 в виде

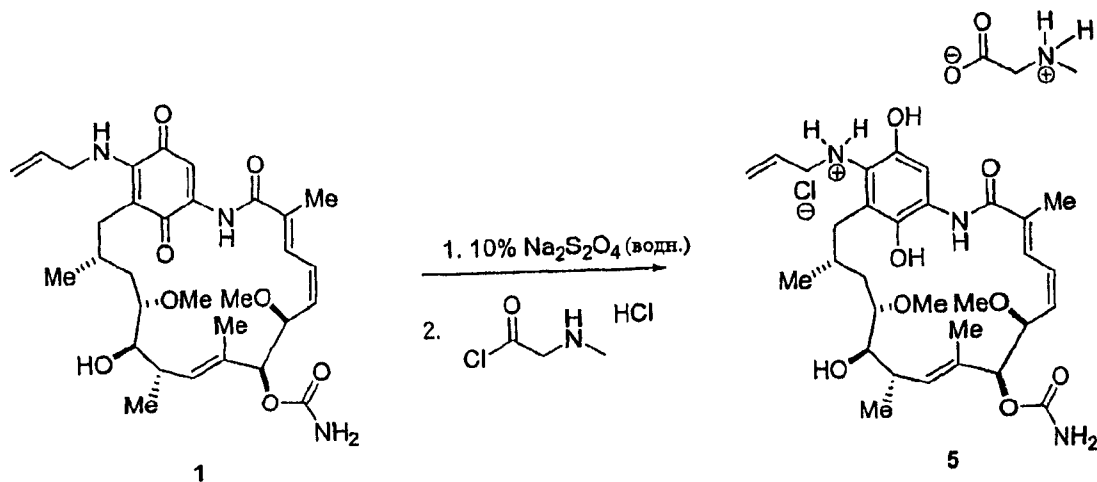
Получение совместной соли β -аланина и гидрохинона 17-AAG



рыхлого порошка белого цвета (12 мг, 0,0237 ммоль, выход 83%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 6

Получение совместной соли N-метилглицина и гидрохинона 17-AAG



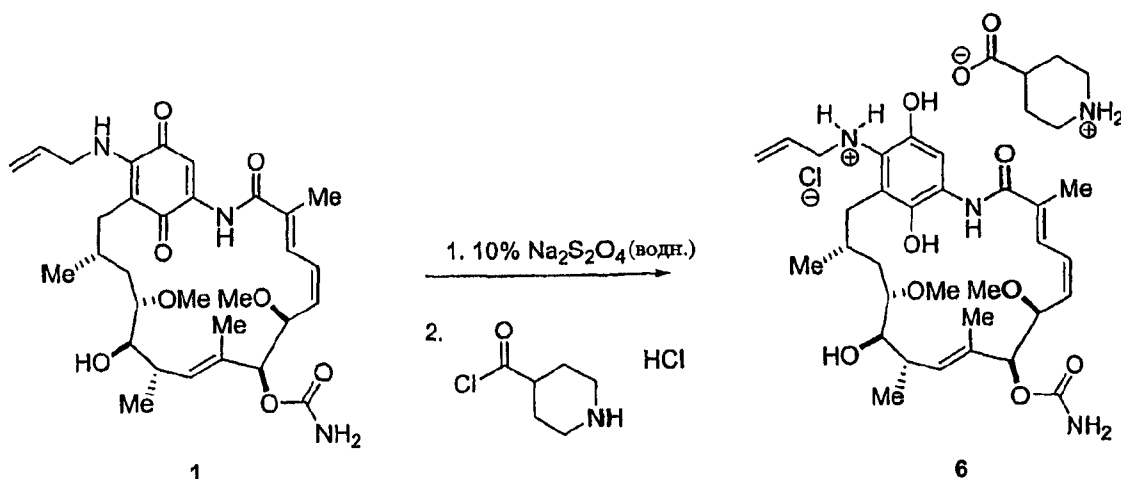
17-Аллиламиногелданамицин (1) (15,1 мг, 0,0258 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,5 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,5 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин.

Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (3,7 мг, 0,0258 ммоль, 1,0 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 5 в виде рыхлого

порошка белого цвета (15,4 мг, 0,0234 ммоль, выход 91%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 7

Получение совместной соли пиперидинкарбоксилата и гидрохинона 17-AAG

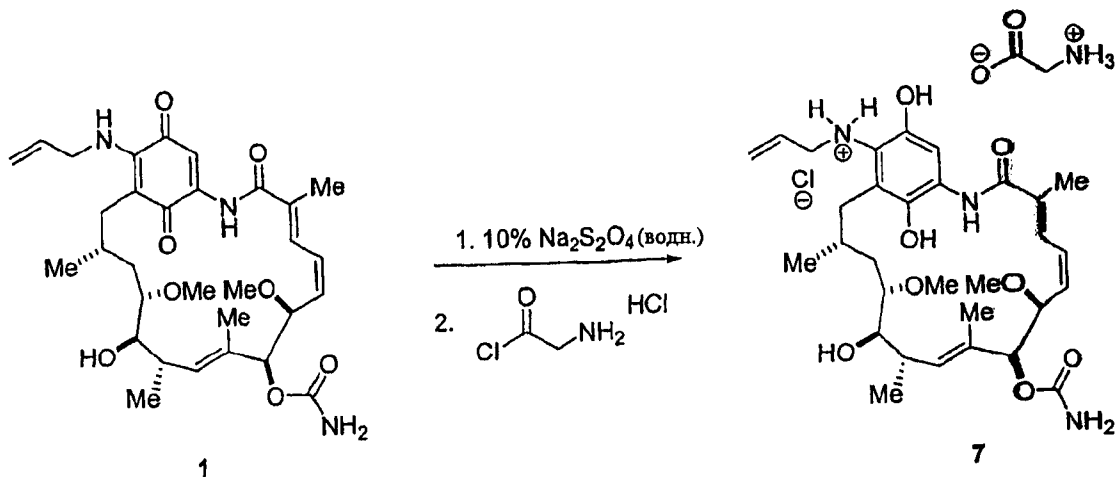


17-Аллиламиногелданамицин (1) (16 мг, 0,027 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,5 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,5 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,25 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (5,5 мг, 0,03 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 6 в виде рыхлого

порошка белого цвета (11,4 мг, 0,019 ммоль, выход 60%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 8

Получение совместной соли глицина и гидрохинона 17-AAG



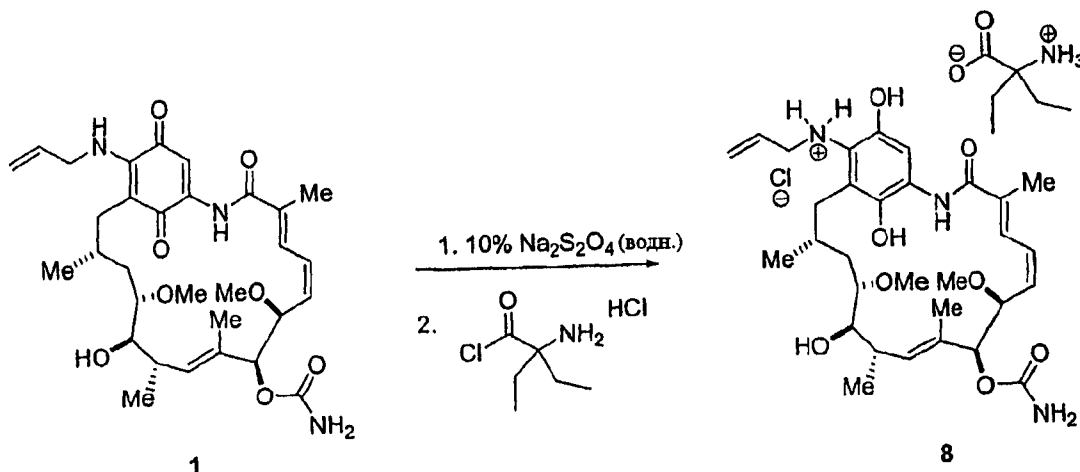
17-Аллиламиногелданамицин (1) (16,2 мг, 0,028 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 1,5 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (1,5 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл).

Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (3,4 мг, 0,03 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 7 в виде рыхлого порошка белого цвета (3,1 мг, 0,0051 ммоль, выход

19%, смесь региоизомеров фенола, 3:1). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 9

Получение совместной соли 2-амино-2-этилбутирата и гидрохинона 17-AAG

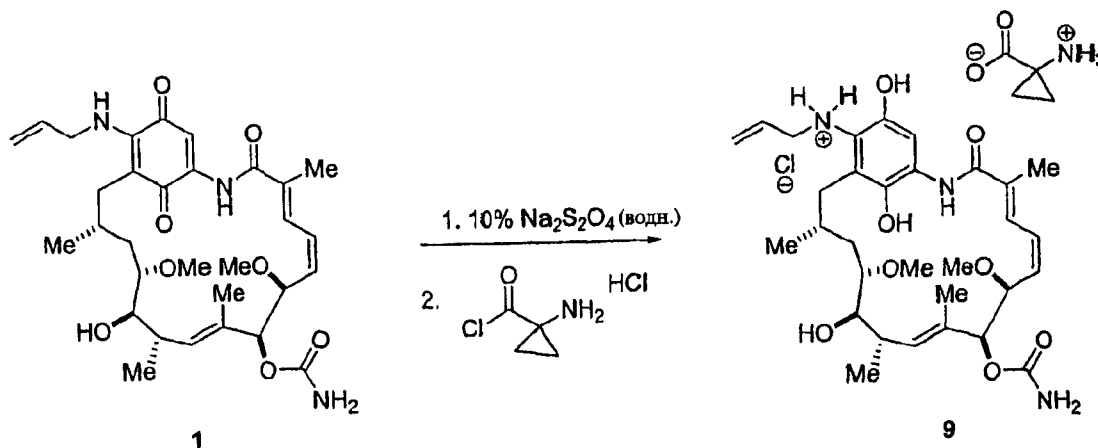


17-Аллиламиногелданамицин (1) (48 мг, 0,082 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 4,8 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (4,8 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, после чего смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (1 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (16,8 мг, 0,09 ммоль, 1,1 экв.) в 1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 8 в виде рыхлого

порошка белого цвета (24,7 мг, 0,034 ммоль, выход 41%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 10

Получение совместной соли 1-аминоциклопропанкарбоксилата и гидрохинона 17-AAG

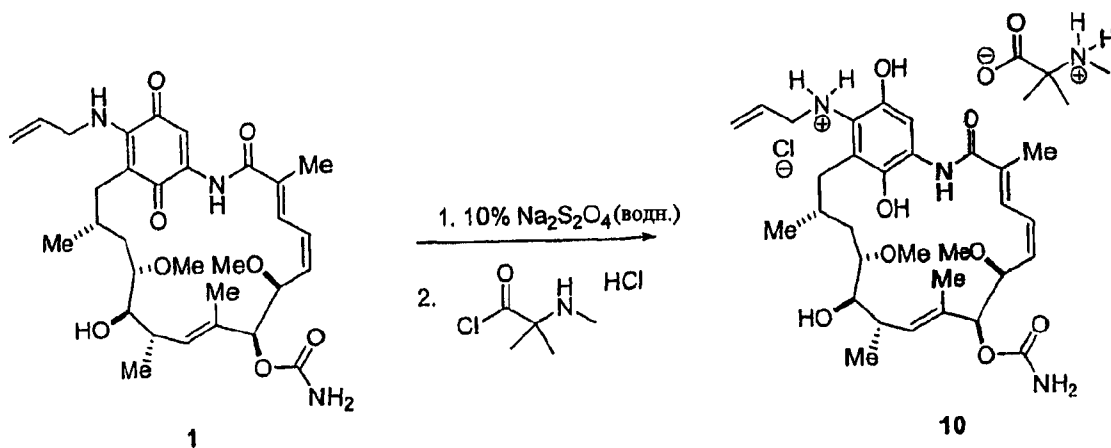


17-Аллиламиногелданамицин (1) (48 мг, 0,082 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 4,8 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (4,8 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (1 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (14,1 мг, 0,09 ммоль, 1,1 экв.) в 1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 9 в виде рыхлого

порошка белого цвета (36,2 мг, 0,051 ммоль, выход 62%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС

Пример 11

Получение совместной соли карбоксилата и гидрохинона 17-AAG

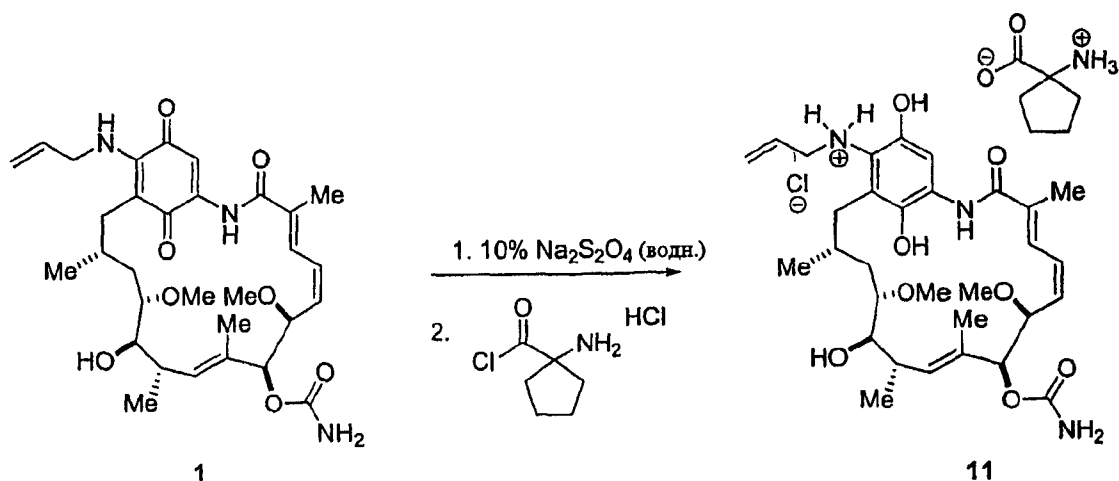


17-Аллиламиногелданамицин (1) (24 мг, 0,041 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 2,4 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (2,4 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (7,8 мг, 0,045 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 10 в виде рыхлого

порошка белого цвета (25,8 мг, 0,038 ммоль, выход 92%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 12

Получение совместной соли 1-аминоциклопентанкарбоксилата и гидрохинона 17-AAG

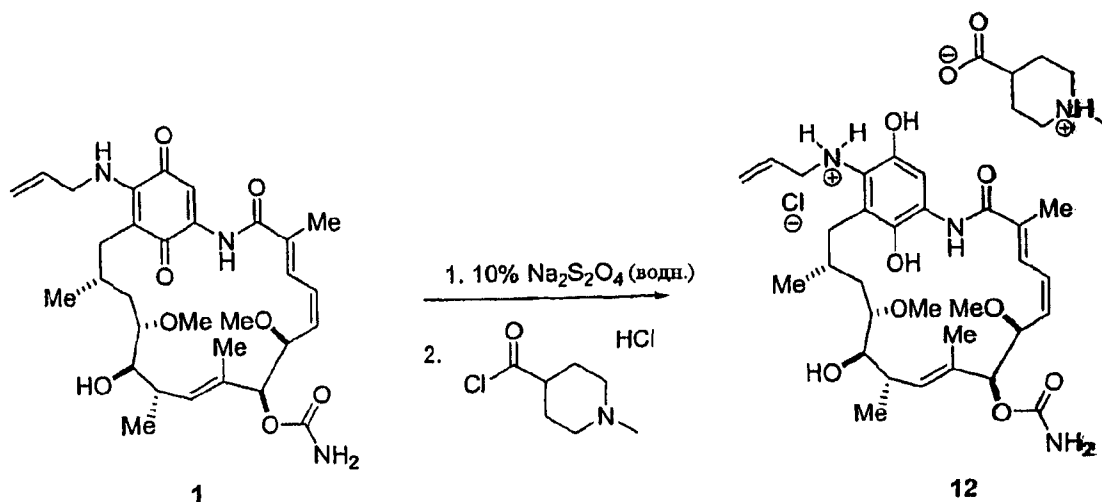


17-Аллиламиногелданамицин (1) (48 мг, 0,082 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 4,8 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (4,8 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (17 мг, 0,09 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 11 в виде рыхлого

порошка белого цвета (34,3 мг, 0,049 ммоль, выход 60%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 13

Получение совместной соли N-метилпиперидинкарбоксилата и гидрохинона 17-AAG



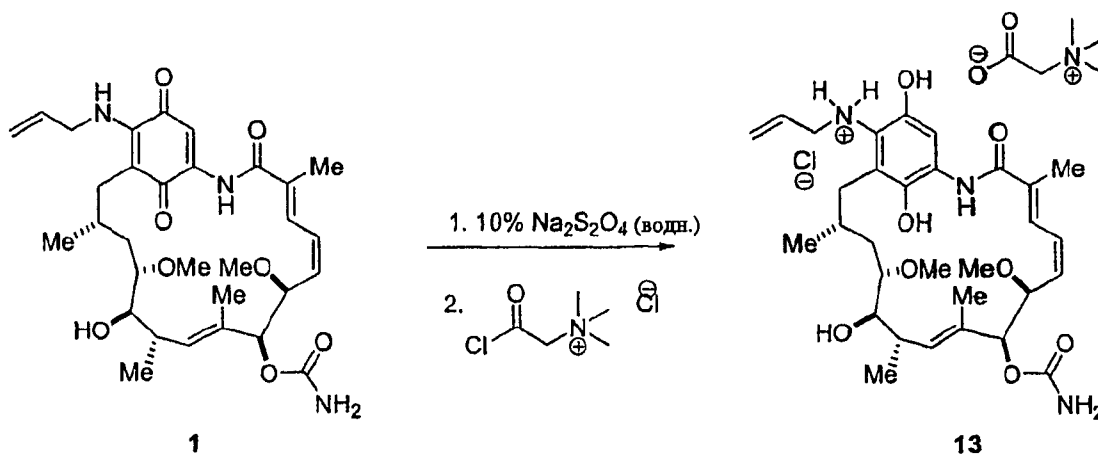
17-Аллиламиногелданамицин (1) (21,8 мг, 0,038 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 2 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (2 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин.

Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (8,1 мг, 0,041 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои

объединяют и лиофилизируют, при этом получают продукт 12 в виде рыхлого порошка белого цвета (15,2 мг, 0,0213 ммоль, выход 56%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в D_2O и ЖХ-МС.

Пример 14

Получение совместной соли N,N,N-триметиламмонияцетата и гидрохинона 17-AAG

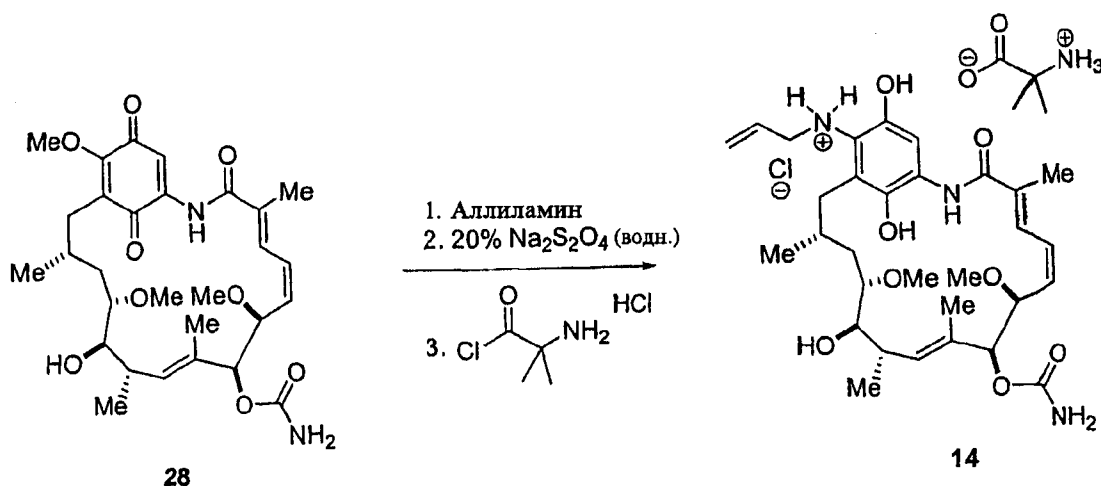


17-Аллиламиногелданамицин (1) (113 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в 2 мл дихлорметана и перемешивают в смеси с 10% водным раствором гидросульфита натрия (2 мл). Раствор насыщенного пурпурного цвета через 5 мин приобретает желтый цвет, затем смесь перемешивают в течение еще 25 мин. Органический слой удаляют шприцом, водный слой экстрагируют еще одной порцией дихлорметана (0,30 мл). Органические экстракты объединяют и промывают солевым раствором (1,0 мл), затем добавляют в раствор гидрохлорида хлорангидрида (33 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.) в 0,20 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и выливают в делительную воронку, содержащую 3,0 мл воды. Органический слой экстрагируют и промывают еще одной порцией воды (2,0 мл). Водные слои

объединяют и лиофилизуют, при этом получают продукт 13 в виде рыхлого порошка белого цвета (78 мг, 0,11 ммоль, выход 57%). Продукт анализируют методами ^1H ЯМР в CDCl_3 /дейтерированный ДМСО, 6:1 и ЖХ-МС.

Пример 15

Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинона 17-AAG на основе гелданамицина



Во флакон объемом 10 мл помещают гелданамицин (28, 0,14 г, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), затем добавляют раствор аллиламина (0,075 мл, 1,0 ммоль, 4 экв.) в MeTГФ (0,625 мл). Образовавшуюся суспензию нагревают при 40°C в атмосфере азота в течение 10 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 1,0 мл MeTГФ, промывают насыщенным раствором NH_4Cl (1,5 мл) и насыщенным раствором NaCl (1,5 мл). Органический слой собирают и обрабатывают при интенсивном перемешивании свежеприготовленным водным раствором гидросульфита натрия (1 мл, 20 мас.%) в атмосфере азота в течение 45 мин. Водный слой затем удаляют и органический слой промывают 1,5 мл дегазированной воды. Органический раствор, упаривают в виде азеотропной смеси воды и MeTГФ, затем добавляют 2 мл MeTГФ и

полученный раствор концентрируют (приблизительно до 2 мл) при пониженном давлении при 70°C. Конечный раствор охлаждают до 0°C в бане со льдом и добавляют гидрохлорид хлорангидрида α -аминоизомасляной кислоты (0,04 г, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем твердый продукт собирают фильтрованием, промывают MeТГФ (2x2 мл), затем сушат при пониженном давлении, при этом получают порошок желтого цвета (171 мг, 0,2425 ммоль, суммарный выход 97%).

Пример 16

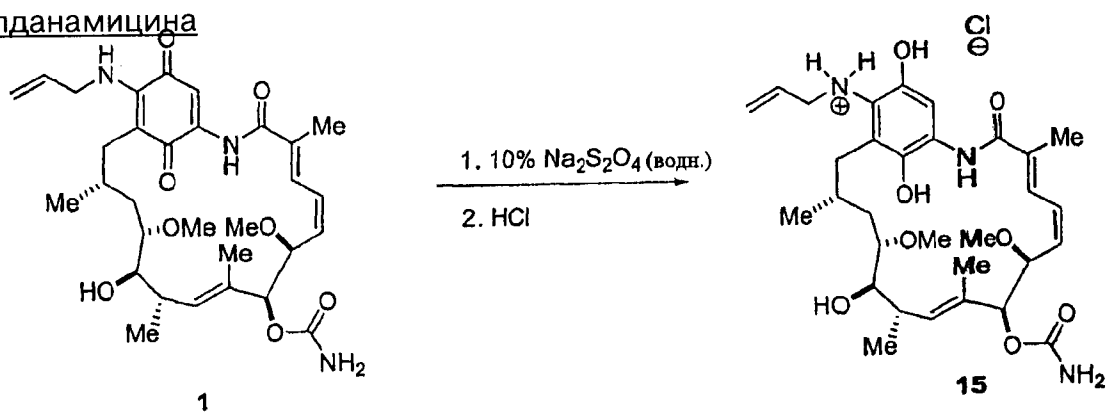
Кристаллизация совместных солей гидрохинона 17-AAG

Соединение 7 растворяют в минимальном количестве MeOH и затем медленно по каплям добавляют EtOAc до образования устойчивой мутности. Смесь выдерживают в течение 14 ч и затем твердое вещество собирают фильтрованием, промывают EtOAc и высушивают при пониженном давлении.

Пример 17

Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинона семейства

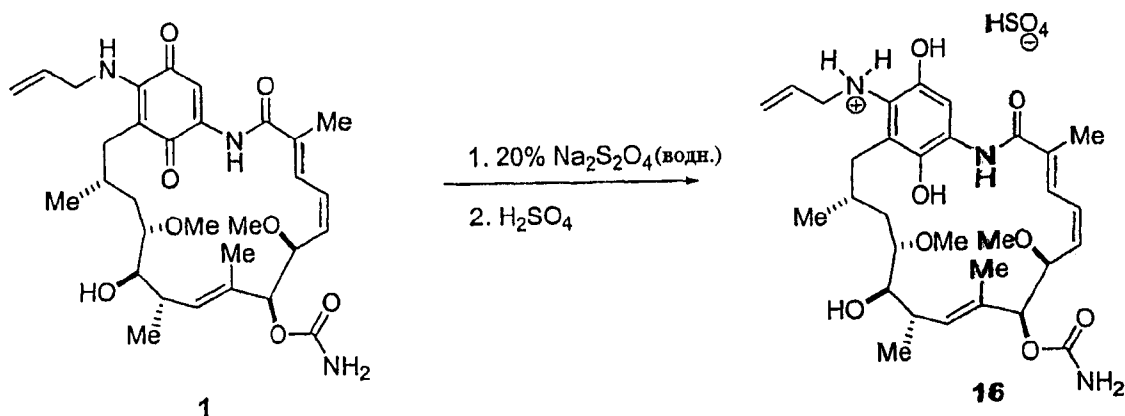
гелданамицина



Соединение формулы (1) (0,450 г, 0,768 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в дихлорметане (50 мл) и перемешивают в смеси с 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (50 мл). Раствор перемешивают в течение 30 мин. Органический слой собирают, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и переносят в круглодонную колбу. В раствор добавляют раствор HCl в диоксане (4 н., 0,211 мл, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 30 мин. При этом из раствора выпадает твердое вещество желтого цвета, его очищают перекристаллизацией из смеси MeOH/EtOAc , при этом получают 0,386 г продукта IPI-504 (15).

Пример 18

Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинона семейства гелданамицина

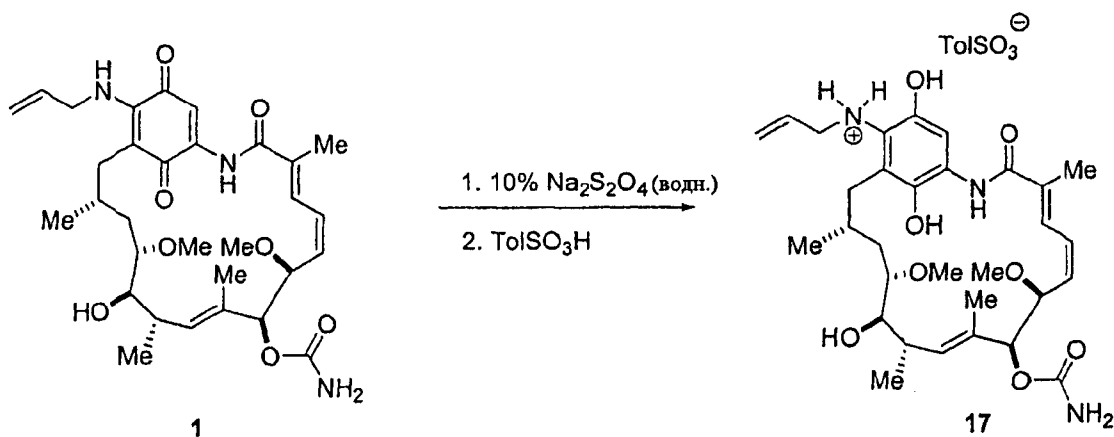


Соединение формулы (1) (0,30 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в МТВЕ (3 мл) и перемешивают в смеси с 20%-ным водным раствором гидросульфита натрия (2 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают солевым раствором и переносят в круглодонную колбу. Раствор охлаждают до -5°C и продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор H_2SO_4 в техническом этаноле (0,5 ммоль H_2SO_4 в 0,5 мл

EtOH). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота и нагревают до комнатной температуры. Образовавшуюся суспензию желтого цвета перемешивают в течение еще 30 мин при комнатной температуре и затем концентрируют, добавляют MTBE (7 мл) и отфильтровывают. Твердое вещество желтого цвета собирают, промывают MTBE и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,30 г требуемого продукта.

Пример 19

Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинона семейства гелданамицина

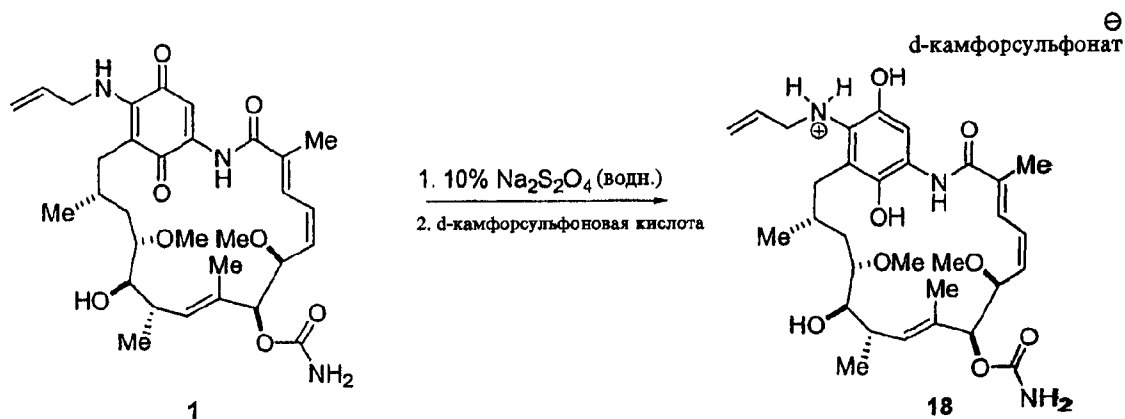


Соединение формулы (1) (0,30 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ДХМ (6 мл) и перемешивают в смеси с 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (3,5 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают солевым раствором и 1,2 мл (рассчитанное количество 0,1 ммоль гидрохинона) переносят в круглодонную колбу. Раствор продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор пара-толуолсульфокислоты в техническом IPA (0,100 ммоль пара-толуолсульфокислоты в 0,25 мл IPA). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1 ч, затем концентрируют и неочищенный продукт ресуспендируют в смеси EtOAc/MTBE.

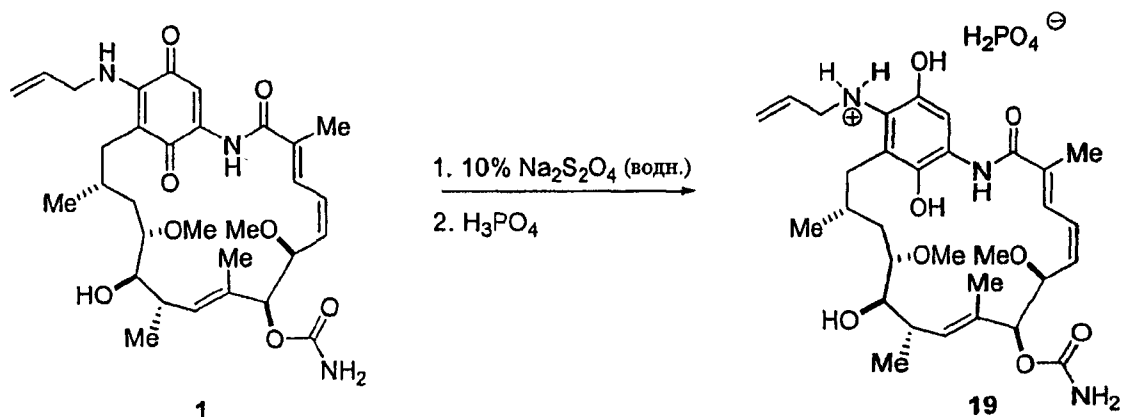
Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,068 г требуемого продукта.

Пример 20

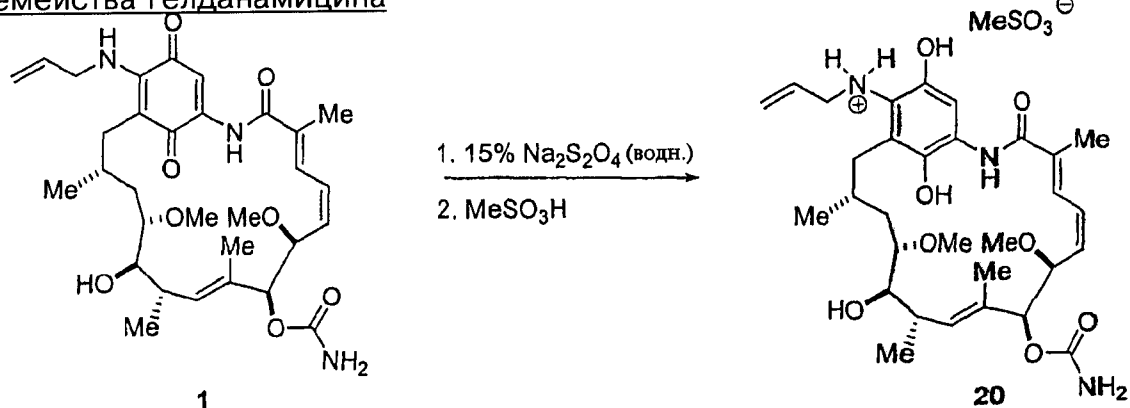
Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинона семейства гелданамицина



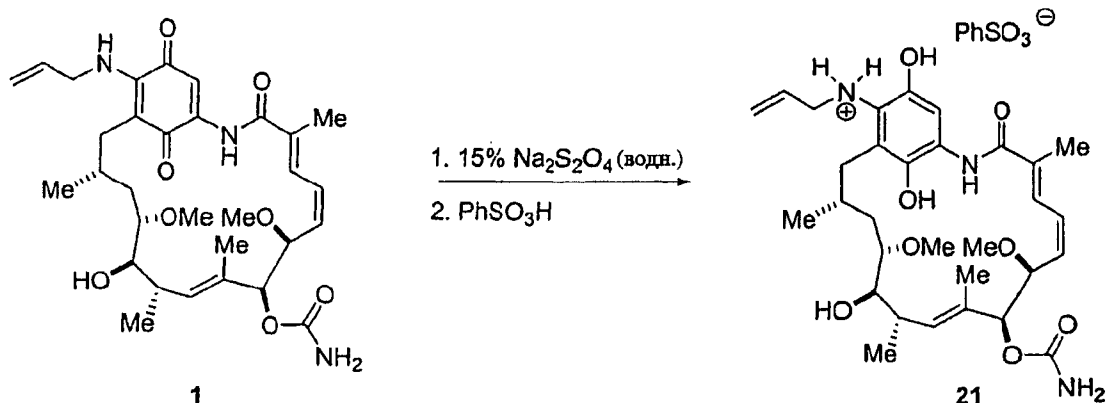
Соединение формулы (1) (0,30 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ДХМ (6 мл) и перемешивают в смеси с 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (3,5 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают солевым раствором и 1,2 мл (рассчитанное количество 0,1 ммоль гидрохинона) переносят в круглодонную колбу. Раствор продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор d-камфорсульфоновой кислоты в техническом IPA (0,100 ммоль d-камфорсульфоновой кислоты в 0,25 мл IPA). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1 ч, затем концентрируют и неочищенный продукт ресуспендируют в смеси EtOAc/MTBE. Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,051 г требуемого продукта.

Пример 21Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинонасемейства гелданамицина

Соединение (1) (0,30 г, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ДХМ (6 мл) и перемешивают в смеси с 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (3,5 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают солевым раствором и 1,2 мл (рассчитанное количество 0,1 ммоль гидрохинона) переносят в круглодонную колбу. Раствор продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор H_3PO_4 в техническом IPA (0,100 ммоль H_3PO_4 в 0,25 мл IPA). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1 ч, затем концентрируют и неочищенный продукт ресуспендируют в смеси EtOAc/MTBE. Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,05 г требуемого продукта.

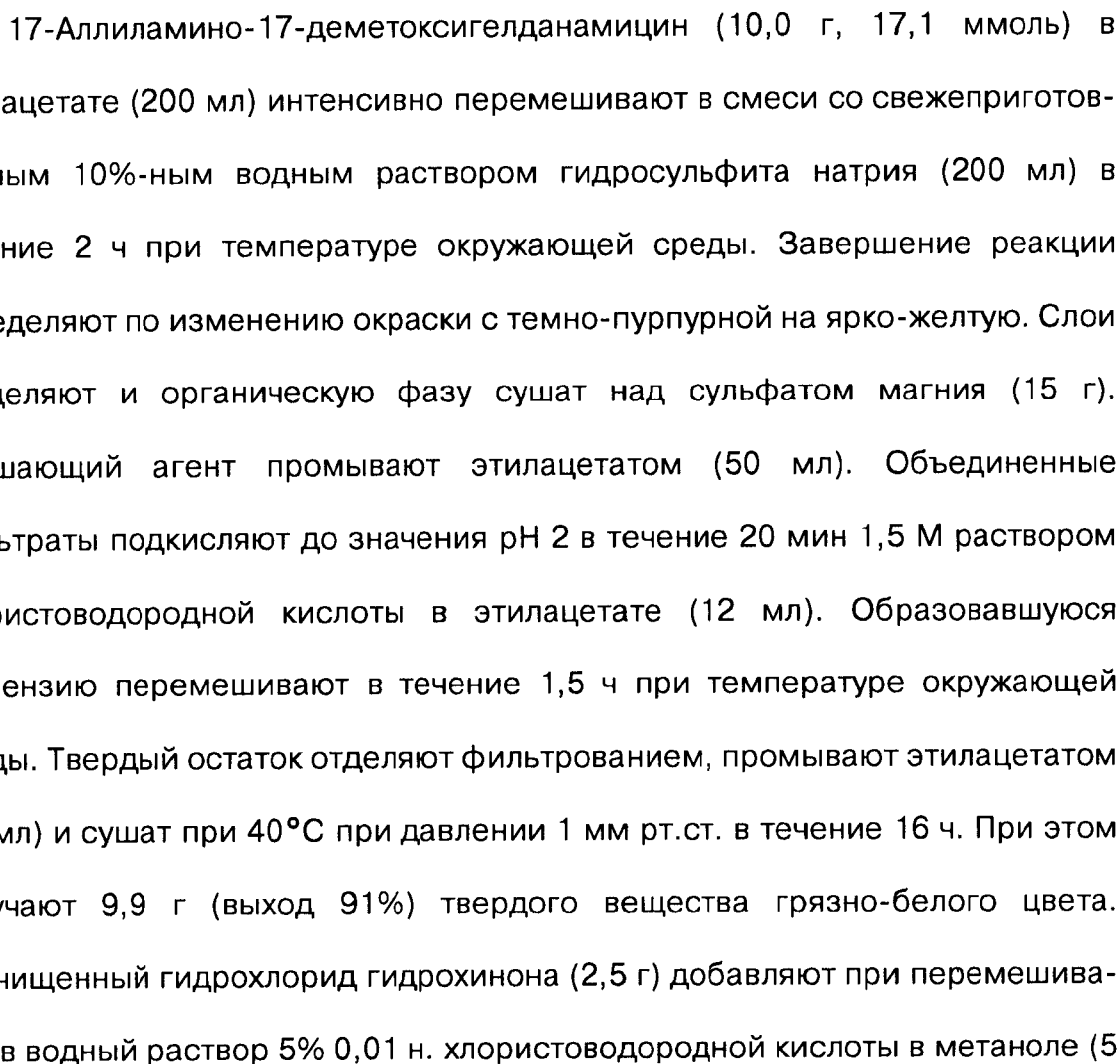
Пример 22Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинонасемейства гелданамицина

Соединение (1) (0,50 г, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ДХМ (8 мл) и перемешивают в смеси с 15%-ным водным раствором гидросульфита натрия (4 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают соевым раствором и 2 мл (рассчитанное количество 0,2 ммоль гидрохинона) переносят в круглодонную колбу. Раствор продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор MeSO_3H в техническом IPA (0,200 ммоль MeSO_3H в 0,4 мл IPA). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1 ч, затем концентрируют и неочищенный продукт ресуспендируют в EtOAc. Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,112 г требуемого продукта.

Пример 23Получение устойчивых на воздухе производных гидрохинонасемейства гелданамицина

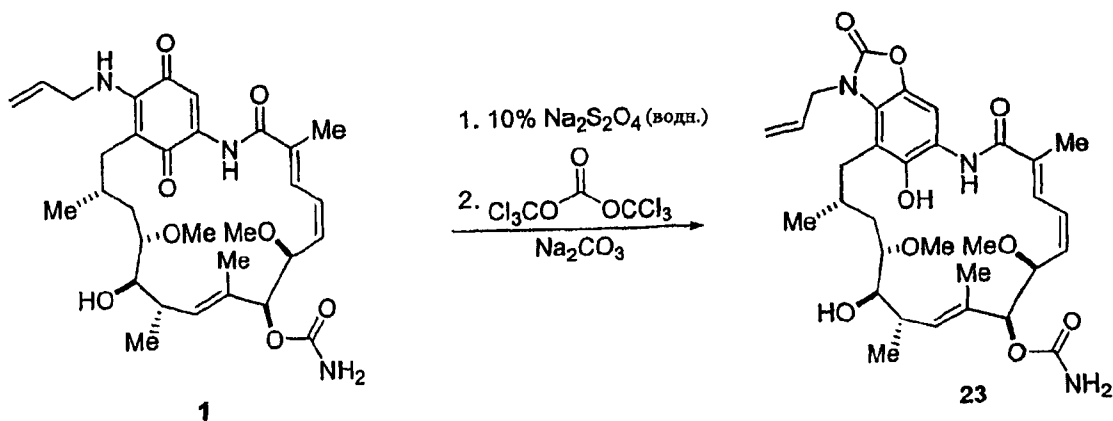
Соединение (1) (0,50 г, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяют в ДХМ (8 мл) и перемешивают в смеси с 15%-ным водным раствором гидросульфита натрия (4 мл). Раствор перемешивают в течение 60 мин. Органический слой собирают, промывают солевым раствором и 2 мл (рассчитанное количество 0,2 ммоль гидрохинона) переносят в круглодонную колбу. Раствор продувают азотом. В раствор добавляют по каплям раствор PhSO_3H в техническом IPA (0,200 ммоль PhSO_3H в 0,4 мл IPA). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 1 ч, затем концентрируют и неочищенный продукт ресуспендируют в EtOAc. Твердое вещество собирают фильтрованием и сушат при пониженном давлении, при этом получают 0,118 г требуемого продукта.

семејства гелданамицина

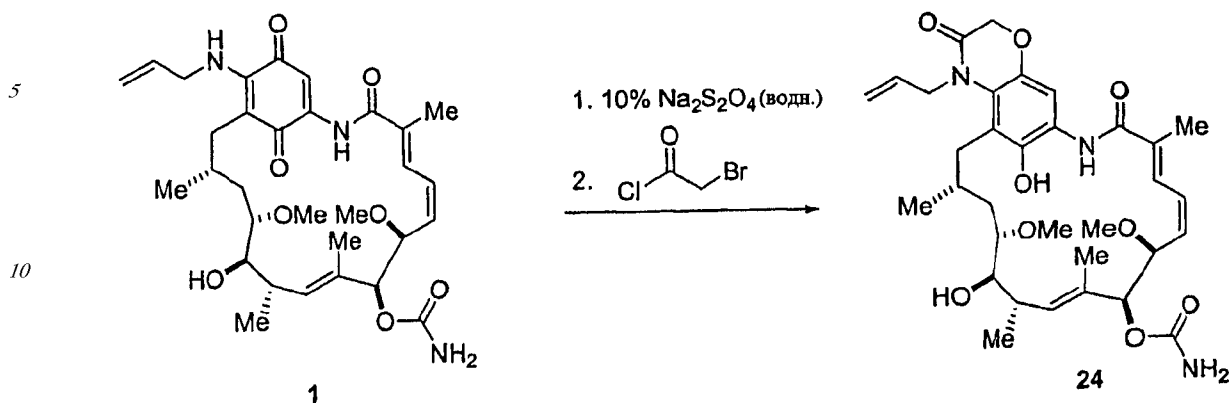


мл). Полученный раствор осветляют фильтрованием, разбавляют ацетоном (70 мл). Через 2-3 мин начинает выпадать осадок. Образовавшуюся суспензию перемешивают в течение 3 ч при температуре окружающей среды, затем еще 1 ч при 0-5°C. Твердое вещество отделяют фильтрованием, промывают ацетоном (15 мл) и сушат.

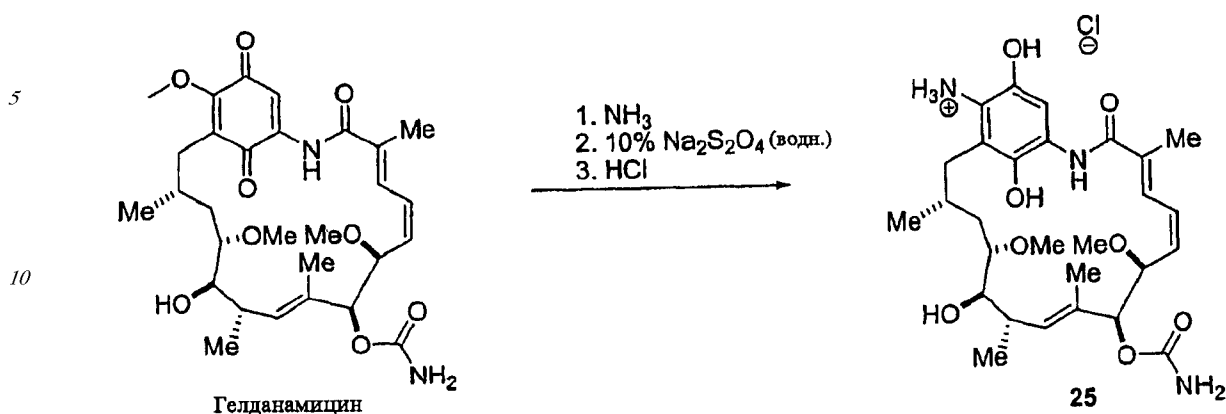
Пример 25



17-Аллиламино-17-деметоксигелданамицин (0,350 г, 0,598 ммоль) в этилацетате (7 мл) интенсивно перемешивают в смеси со свежеприготовленным 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (7 мл) в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Завершение реакции определяют по изменению окраски с темнопурпурной на яркожелтую. Слои разделяют и органическую фазу сушат над сульфатом магния (1 г). Осушающий агент промывают этилацетатом (1 мл). Объединенные органические слои перемешивают при комнатной температуре и добавляют трифосген (0,079 г, 0,239 ммоль). При этом образуется осадок, и полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч. Затем твердое вещество отфильтровывают и органический раствор концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией, при этом получают 17 мг требуемого продукта.

Пример 26

17-Аллиламино-17-деметоксигелданамицин (0,825 г, 0,141 ммоль) в этилацетате (17,5 мл) интенсивно перемешивают в смеси со свежеприготовленным 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (17,5 мл) в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Завершение реакции определяют по изменению окраски с темно-пурпурной на ярко-желтую. Слои разделяют и органическую фазу сушат над сульфатом магния (1 г). Осушающий агент промывают этилацетатом (1 мл). Объединенные органические слои перемешивают при комнатной температуре и добавляют хлорангидрид бромуксусной кислоты (0,222 г, 1,41 ммоль). При этом образуется осадок, и полученную смесь перемешивают в течение еще 12 ч. Затем твердое вещество отфильтровывают и органический раствор концентрируют. Неочищенный продукт растворяют в 16 мл смеси ТГФ/вода (1:1), добавляют Na_2CO_3 (10 экв.) и смесь интенсивно встряхивают в течение 1 ч. Реакцию останавливают добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 , смесь промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 и концентрируют. При этом получают 1,1 мг требуемого продукта.

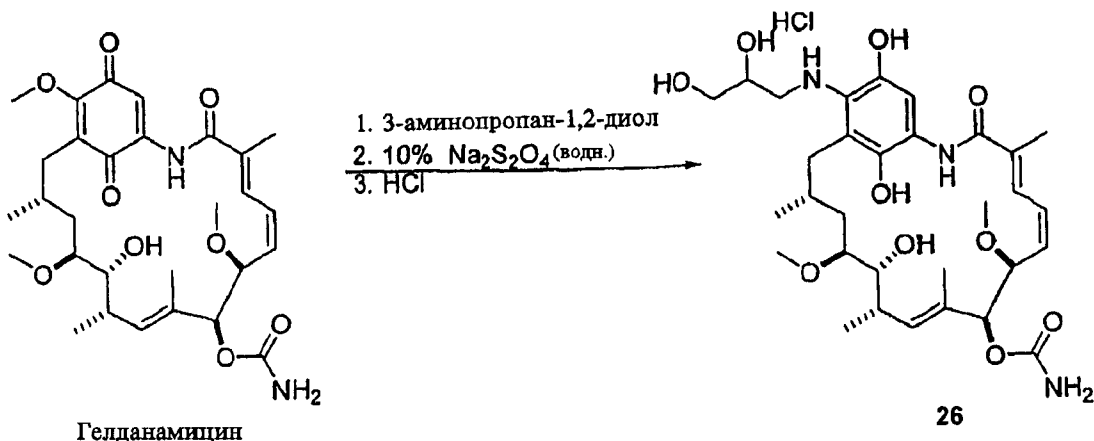
Пример 27

Гелданамицин (1,12 г, 2 ммоль, 1 экв.) добавляют в безводный ДХМ (5
мл). В этот раствор добавляют NH_3 в MeOH (9 мл, 100 ммоль, 50 экв.) и
перемешивают в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляют ДХМ и
экстрагируют водой и разбавленной HCl. Органический слой собирают,
промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, при этом
получают твердое вещество пурпурного цвета. Затем его дважды перекрис-
таллизуют из смеси ацетон/гептан и получают 0,239 г 17-амино-17-
деметоксигелданамицина.

17-Амино-17-деметоксигелданамицин (0,55 г, 1 ммоль, 1 экв.) растворя-
ют в EtOAc (100 мл). В этот раствор добавляют свежеприготовленный
10%-ный водный раствор гидросульфита натрия (10 мл) и перемешивают в
течение 1 ч при температуре окружающей среды. Завершение реакции
определяют по изменению окраски с темнопурпурной на яркожелтую. Слои
разделяют и органическую фазу сушат над сульфатом магния. Осушающий
агент промывают этилацетатом (2x10 мл). Объединенные фильтраты
подкисляют до значения pH 2 в течение 20 мин 1,5 М раствором хлористо-
водородной кислоты в этилацетате (1 мл). Образовавшуюся суспензию

перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Твердое
 вещество отделяют фильтрованием, промывают этилацетатом (10 мл) и сушат
 в вакууме, при этом получают требуемый продукт (0,524 г, выход 87%).

Пример 28



Гелданамицин (0,500 г, 0,892 ммоль, 1 экв.) растворяют в ТГФ (10 мл),
 добавляют 3-амино-1,2-пропандиол (0,813 г, 8,92 ммоль, 10 экв.). Реакцион-
 ную смесь перемешивают в течение 64 ч. Затем реакцию останавливают
 добавлением разбавленной HCl и смесь экстрагируют EtOAc . Органический
 слой собирают, сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном
 давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией, при
 этом получают 27 мг 17-аминозамещенного гелданамицина.

17-Аминогелданамицин (200 мг, 0,323 ммоль, 1 экв.) растворяют в EtOAc
 (4 мл) и обрабатывают свежеприготовленным 10%-ным водным раствором
 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч.
 Органический слой собирают, водный слой экстрагируют 2x5 мл EtOAc .
 Органические слои объединяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 .
 Органический слой обрабатывают HCl в EtOAc (1,6 М, 0,6 мл) и перемешива-

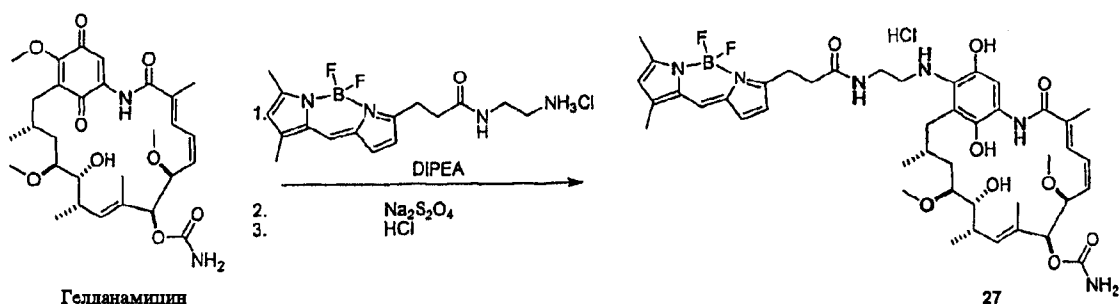
ют в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, при этом получают требуемый продукт (0,009 г).

Пример 29

5

10

15



20

25

30

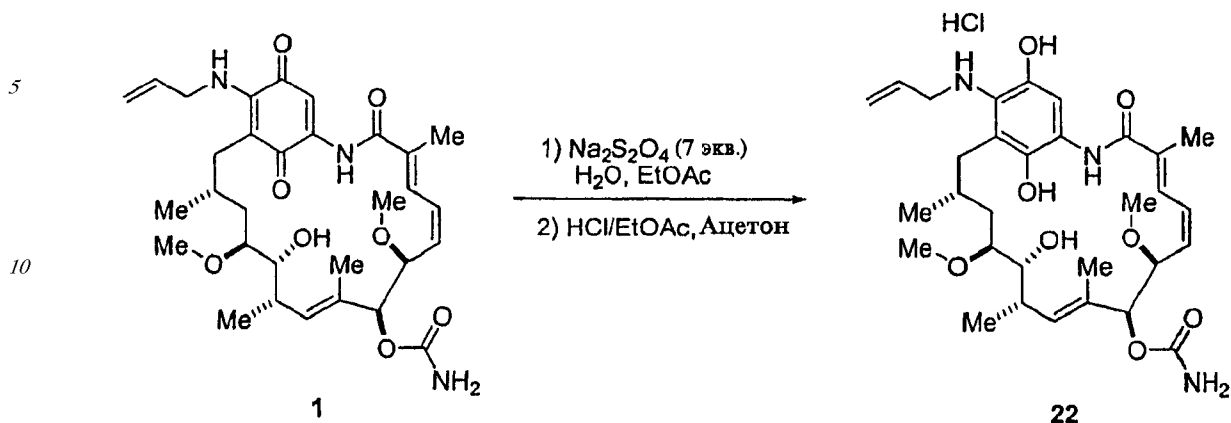
35

40

45

50

Гелданамицин (0,022 г, 0,04 ммоль, 1,5 экв.) и конъюгата этилендиамин-
 гидрохлорида с флуорофором борон-дипиррометена (далее - BODIPY-FL-EDA-
 HCl) (0,010 г, 0,026 ммоль, 1 экв.) добавляют в безводный ДХМ (2 мл),
 добавляют диизопропилэтиламин (далее - DIPEA) (30 мкл, 0,16 ммоль, 6 экв.)
 и реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч в атмосфере азота.
 Реакционную смесь разбавляют ДХМ, экстрагируют водой, сушат над Na_2SO_4
 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают
 колоночной хроматографией, при этом получают 17-аминозамещенный
 бензохинон, который растворяют в EtOAc (20 мл) и обрабатывают свежепри-
 готовленным 10%-ным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5 мл). Полученную смесь
 интенсивно перемешивают в течение 1 ч. Органический слой собирают,
 водный слой экстрагируют 2x5 мл EtOAc. Органические слои объединяют,
 промывают водой, сушат над Na_2SO_4 . Органический слой обрабатывают HCl
 в EtOAc (1,6 М, 0,6 мл) и перемешивают в течение 20 мин. Реакционную
 смесь концентрируют досуха при пониженном давлении. Неочищенный
 продукт ресуспендируют в смеси EtOAc/MTBE, полученное твердое вещество
 промывают MTBE и сушат при пониженном давлении. При этом получают
 требуемый продукт (0,04 г).

Пример 30

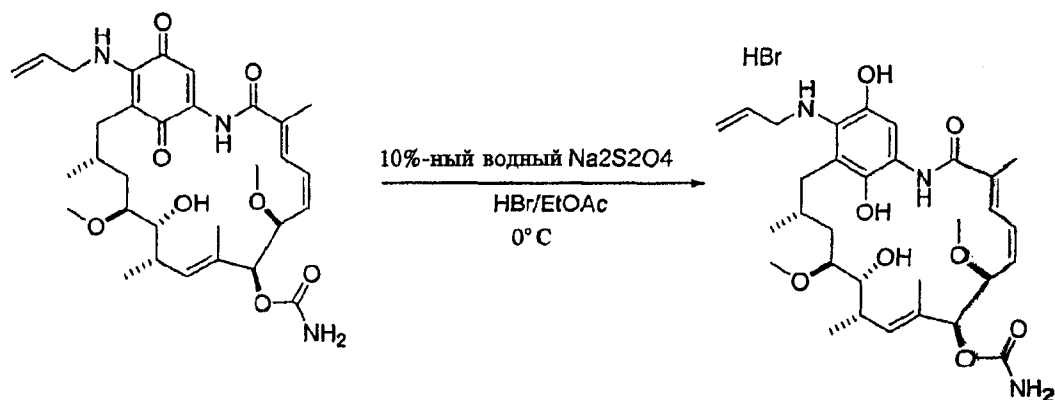
Безводный этилацетат (170 мл) помещают в колбу, в которую затем добавляют 17-AAG (8,41 г, 1,44 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь пурпурного цвета интенсивно перемешивают в атмосфере азота, добавляют свежеприготовленный 10%-ный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,682 г в 170 мл деионизированной воды, 10,1 ммоль, 7 экв.) и интенсивно перемешивают в течение 70 мин. Завершение реакции определяют по изменению окраски реакционной смеси от пурпурной до оранжевой. Слои разделяют, и нижний водный слой удаляют на делительной воронке. Органический слой сушат над MgSO_4 . Осушающий агент удаляют фильтрованием. Фильтрат переносят в колбу роторного испарителя с помощью EtOAc (50 мл). MgSO_4 промывают порциями EtOAc, и раствор переносят в колбу роторного испарителя. Смесь оранжево-коричневого цвета концентрируют на роторном испарителе, при этом получают масло. Оставшийся этилацетат удаляют в вакууме.

Пока смесь концентрируется, готовят 5,3 М раствор HCl в этилацетате. В колбу Эрленмейера добавляют этилацетат (16,8 мл) и в течение 1 ч при перемешивании (при охлаждении, ацетон/лед) пропускают газообразный HCl

до насыщения раствора. Раствор затем нагревают до комнатной температуры в атмосфере азота.

Масло растворяют в ацетоне (252 мл) и переносят в реакционную колбу, снабженную капельной воронкой, мешалкой, термометром, в атмосфере азота. Объединенные фильтраты и промывные фракции подкисляют в течение 5 мин до значения pH 2,5. Полученную суспензию перемешивают в течение 18 мин при температуре окружающей среды, твердое вещество отделяют фильтрованием и дважды промывают ацетоном (84 мл). Твердое вещество сушат при пониженном давлении и получают требуемый продукт.

Пример 31



17-Аллиламино-17-деметоксигелданамицин (1,0 г, 1,71 ммоль) в этилацетате (20 мл) интенсивно перемешивают в смеси со свежеприготовленным 10%-ным водным раствором гидросульфита натрия (2 г в 20 мл воды) в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Завершение реакции определяют по изменению окраски с темно-пурпурной на ярко-желтую. Слои разделяют и органическую фазу сушат над сульфатом магния (1 г). Органический растворитель отделяют, и осушающий агент промывают этилацетатом (1 мл). Объединенные органические фильтраты охлаждают до 0°C и

подкисляют 1,5 М раствором бромистоводородной кислоты в этилацетате до образования осадка. Полученную суспензию перемешивают в течение еще 30 мин при температуре окружающей среды, затем твердый продукт отделяют фильтрованием, промывают этилацетатом (1 мл) и сушат при 40°C, 1 мм рт.ст. в течение 16 ч. При этом получают 0,352 г (выход 31%) требуемого продукта грязно-белого цвета.

Пример 32

Получение буферного раствора следующего состава: 50 мМ цитрат, 50 мМ аскорбат, рН 3,1, 2,44 мМ ЭДТУ, предназначенного для составов, включающих соединения по настоящему изобретению

Пример получения состава.

Для получения 1 л буферного раствора 9,6 г лимонной кислоты (USP), 8,8 г аскорбиновой кислоты (USP) и 1,0 г ЭДТУ (дигидрат двуназиевой кальциевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты, USP) помещают в мерную колбу объемом 1 л, снабженную магнитным перемешивающим стержнем с тефлоновым покрытием, затем добавляют стерильную воду для инъекций (WFI, USP) до конечного объема, который составляет 90-95% объема колбы. Раствор интенсивно перемешивают до растворения всех компонентов. рН буферного раствора доводят до значения 3,1 добавлением раствора NaOH. Объем смеси доводят до 1 л добавлением WFI. Буферный раствор фильтруют в вакууме через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Перед использованием раствор продувают азотом в течение 1-2 ч. Буферный раствор хранят в атмосфере азота при температуре 4°C в закрытом контейнере.

Получение состава лекарственного средства.

Лекарственное средство получают при 4°C при контролируемом растворении твердого соединения 15 в предварительно охлажденном
5 буферном растворе в сосуде с охлаждающей водяной рубашкой, который продувают азотом. Полученный раствор соединения 15 хранят при 4°C в атмосфере азота.

Пример получения раствора лекарственного средства
приводится ниже.

15 В колбу объемом 10 мл помещают твердое соединение 15 (500 мг) и пропускают азот. Буферный раствор (50 мМ цитрат, 50 мМ аскорбат, 2,44 мМ ЭДТУ, рН 3,1) продувают азотом, пока содержание растворенного кислорода
20 не понизится до значения < 0,5 мг/л, и охлаждают льдом. Порцию буферного раствора (приблизительно 5-7 мл) добавляют в мерную колбу и интенсивно
25 встряхивают до растворения твердого вещества. Затем объем буферного раствора доводят до 10 мл до метки колбы. Раствор по возможности хранят охлажденным во льду. Прозрачный желтовато-коричневый раствор фильтруют
30 с использованием фильтрующего шприца объемом 10 мл (Millipore, мембрана Durapore, 0,2 мкм) в стеклянный флакон (USP, тип I). Раствор соединения 15
35 хранят при 4°C в атмосфере азота.

Пример получения твердой формы лекарственного средства
приводится ниже.

40 52,50 г стерильной воды добавляют в колбу объемом 100 мл, снабженную магнитным перемешивающим стержнем. В колбу объемом 100 мл
45 добавляют 6,305 г моногидрата лимонной кислоты, полученную смесь перемешивают до растворения лимонной кислоты, затем добавляют 5,284 г
50 L-аскорбиновой кислоты и раствор перемешивают до растворения аскорбино-

вой кислоты. Затем добавляют 0,600 г динатриевой кальциевой соли ЭДТУ и перемешивают до образования раствора. Величину pH раствора доводят до значения 3,1 медленным добавлением 5 М водного раствора гидроксида натрия. Раствор продувают азотом через фильтр (Millipak 20, Durapore, 0,22 мкм) в течение 2 ч. Затем 52,04 г раствора охлаждают до 0°C в атмосфере азота при перемешивании, добавляют 2,80 г соединения 15 и полученную смесь перемешивают до полного растворения соединения 15. Полученный раствор стерилизуют фильтрованием через фильтр Durapore Millipak 200 с размером пор 0,22 мкм при 0°C. Пространство над раствором в сосуде затем заполняют азотом через фильтр (Millipak 20, Durapore, 0,22 мкм).

Сосуд присоединяют к лиофильной сушке, предварительно охлажденной до -40°C. В камере лиофильной сушки в течение 3 ч поддерживается температура -40°C и давление 1 атм. Затем давление в камере последовательно снижают до значения 100 мкм в течение 1 ч. Температуру последовательно повышают до значения -20°C в течение 2 ч, поддерживая пониженное давление на уровне 100 мкм. Затем температуру последовательно повышают до 0°C в течение 2 ч, поддерживая пониженное давление на уровне 100 мкм. Затем температуру последовательно повышают до +10°C в течение 2 ч, поддерживая пониженное давление на уровне 100 мкм. Затем температуру последовательно повышают до +20°C в течение 2 ч, поддерживая пониженное давление на уровне 100 мкм. Затем температуру поддерживают на уровне +20°C в течение 48 ч, поддерживая пониженное давление на уровне 100 мкм. Камеру затем заполняют азотом, и сосуд с полученной смесью закупоривают и далее хранят при -20°C.

Пример 33

Получение буферного раствора следующего состава: 75 мМ цитрат, 170
мМ аскорбат, рН 3,0, 2,44 мМ ЭДТУ, 1% (мас./об.) гамма-циклодекстрина,
предназначенного для составов, включающих соединения по настоящему
изобретению

Пример получения состава:

Для получения 1 л буферного раствора 14,4 г лимонной кислоты, 30 г
аскорбиновой кислоты, 10 г гамма-циклодекстрина (циклооктаамилозы) и 1,0
г ЭДТУ помещают в мерную колбу объемом 1 л, снабженную магнитным
перемешивающим стержнем с тефлоновым покрытием. Затем добавляют
стерильную воду для инъекций до конечного объема, который составляет 90-
95% объема колбы. Раствор интенсивно перемешивают до растворения всех
компонентов. Величину рН буферного раствора доводят до значения 3,0
добавлением раствора NaOH (квалификации NF). Объем доводят до 1 л
добавлением WFI. Буферный раствор фильтруют в вакууме через фильтр с
размером пор 0,2 мкм. Перед использованием раствор продувают азотом в
течение 1-2 ч. Буферный раствор хранят в атмосфере азота при температуре
4°C в закрытом контейнере.

Получение состава лекарственного средства:

Лекарственное средство получают при 4°C при контролируемом
растворением твердого соединения 15 в предварительно охлажденном
буферном растворе в сосуде в атмосфере азота. Полученный раствор хранят
при 4°C в атмосфере азота.

Пример 34

Получение буферного раствора следующего состава: 50 мМ цитрат, 25 мМ
аскорбат, 1 об.% полисорбата-80, 0,1% (мас./об.) ЭДТУ, pH 3,0,
предназначенного для составов, включающих соединения по настоящему
изобретению

Пример получения состава:

Для получения 1 л буферного раствора 9,6 г лимонной кислоты, 4,4 г
аскорбиновой кислоты, 10 мл полисорбата-80 и 1,0 г ЭДТУ (дигидрата
двуназатриевой кальциевой соли ЭДТУ) помещают в мерную колбу объемом 1
л, снабженную магнитным перемешивающим стержнем с тефлоновым
покрытием. Затем добавляют стерильную воду для инъекций до конечного
объема, который составляет 90-95% объема колбы. Раствор интенсивно
перемешивают до растворения всех компонентов. Величину pH буферного
раствора доводят до значения 3,0 добавлением раствора NaOH. Объем смеси
доводят до 1 л добавлением WFI. Буферный раствор фильтруют в вакууме
через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Перед использованием раствор
пропускают азотом в течение 1-2 ч. Буферный раствор хранят в атмосфере
азота при температуре 4°C в закрытом контейнере.

Получение состава лекарственного средства:

Лекарственное средство получают при контролируемом
растворении твердого соединения 15 в предварительно
охлажденном буферном растворе для получения состава в атмосфере азота.
Полученный раствор хранят при 4°C в атмосфере азота.

Пример 35**Анализ In Vitro. Материалы и методы.****Культуры клеток**

Линии опухолевых клеток человека SKBr3, MV4-11, K562, SKMEL28, LnCAP и MDA-MB-468 получают в Американской коллекции типовых культур (Manassas, VA). Клетки множественной миеломы RPMI-8226 и MM1.s предоставлены Dr. Teru Hideshima (Jerome Lipper Multiple Myeolma Center, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA). Все клеточные линии не содержат микоплазму. Клетки культивируют в среде RPMI-1640, содержащей 10% фетальной сыворотки телят (ФСТ), инактивированной нагреванием, 50 ед./мл стрептомицина и 50 ед./мл пенициллина, и инкубируют при 37°C в 5% CO₂. Перед началом эксперимента клетки, прикрепленные к субстрату, выделяют при обработке 0,05% трипсином и 0,02% ЭДТУ в фосфатном солевом буфере (ФСБ), не содержащем ионов кальция и магния.

Анализ in vitro**Определение цитотоксичности с использованием клеток MM1.s**

Использование красителя Alamar Blue. Клетки MM1.s (50000/лунка) инкубировали в течение 72 ч в присутствии возрастающих концентраций исследуемого соединения. В лунки добавляли краситель Alamar Blue и флуоресценцию измеряли через 4 ч после инкубации при 37°C.

Определение цитотоксичности с использованием клеток SKBr3

Клетки SKBr3 инкубировали в течение 72 ч в присутствии возрастающей концентрации исследуемого соединения.

Для определения жизнеспособности клеток добавляли краситель Alamar Blue и проводили измерения в лунках через 6 ч после инкубации.

Определение цитотоксичности с использованием клеток MDA-MB-468

Клетки MDA-MB-468 инкубировали в течение 72 ч в присутствии
возрастающей концентрации исследуемого соединения. Для определения
жизнеспособности клеток добавляли краситель Alamar Blue и проводили
измерения в лунках через 6 ч после инкубации.

Определение цитотоксичности с использованием клеток MV4-11

Клетки MV4-11 инкубировали в течение 3 дней в присутствии возрастаю-
щей концентрации исследуемого соединения. Жизнеспособность клеток
определяли с использованием красителя Alamar Blue.

Определение цитотоксичности с использованием клеток K562

Клетки K562 инкубировали в присутствии возрастающей концентрации
исследуемого соединения. Жизнеспособность клеток определяли с с
использованием красителя Alamar Blue.

Определение цитотоксичности с использованием клеток SK-MEL-28

К культуре клеток SK-MEL-28 добавляли исследуемое соединение в
возрастающей концентрации в течение 2, 3 или 4 суток. Жизнеспособность
клеток определяли с использованием красителя Alamar Blue.

Определение цитотоксичности с использованием клеток LnCAP

К культуре клеток LnCAP добавляли исследуемое соединение в
возрастающей концентрации в течение 4 суток. Жизнеспособность
клеток определяли с использованием красителя Alamar Blue.

Пример 36**Определение конкурирующего связывания 17-AAG и соединения 15 с HSP90****Материалы**

Нативный белок HSP90 человека, выделенный из клеток HeLa (SPP 770), рекомбинантный белок Grp94 собаки (SPP-766) и рекомбинантный белок HSP70 человека (ESP-555) предоставлены фирмой Stressgen Biotechnologies (Victoria, BC). Таблетки, содержащие полный набор ингибиторов протеаз предоставлены фирмой Roche Diagnostics (Indianapolis, IN). Все соединения и реактивы квалификации "для анализа" или более высокой степени очистки предоставлены фирмами Sigma и Aldrich.

Анализ связывания FP - связывание BODIPY-GDM с очищенными белками

Для анализа используют модифицированные методики, описанные в статьях Llauger-Bufi L, Felts SJ, Huezo H, Rosen N, Chiosis G., Synthesis of novel fluorescent probes for the molecular chaperone Hsp90, Bioorg Med Chem Lett (2003) 13:3975-3978 и Kim J, Felts SJ, Llauger L, He H, Huezo H, Rosen N, Chiosis G. Development of a fluorescence polarization assay for the molecular chaperone Hsp90. Biomol Screening (2004) 9:375-381. 20 нМ раствора BODIPY-GDM (получают непосредственно перед анализом) в буферном растворе для анализа FP (20 мМ HEPES-KOH, pH 7,3, 1,0 мМ ЭДТУ, 100 мМ хлорид калия, 5,0 мМ хлорид магния, 0,01% NP-40, 0,1 мг/мл γ -глобулина крупного рогатого скота (BGG), 1,0 мМ DTT и полный набор ингибиторов протеаз), причем раствор готовят при разбавлении 20 мкМ исходного раствора в ДМСО. 10 мкл указанного раствора добавляют в лунки 384-луночного микропланшета с черным и круглым дном (Corning#3676). Затем

добавляют равный объем серийных разведений раствора белка Hsp90 человека в буферном растворе для анализа связывания FP, при этом конечная концентрация BODIPY-GDM составляет 10 нМ, а концентрация Hsp90 варьируется в интервале от 6,25 мкМ до 0,1 нМ. Конечная концентрация раствора ДМСО составляет 0,05%. После инкубации при 30°C в течение 3 ч измеряют флуоресцентную анизотропию на ридере EnVision 2100 multilabel plate reader, снабженном фильтром возбуждения при 485 нм и фильтром испускания P/S при 535 нм (Perkin Elmer, Boston, MA).

Конкурентные связывания 17-AAG и аналогов

Сначала 17-AAG и соединение 15 растворяют в ДМСО и получают исходные растворы с концентрациями 5,0 и 1,0 мМ. Для каждого из соединений готовят серийные разведения с использованием свежеприготовленного буферного раствора FP для анализа связывания при концентрации от 20 мкМ до 0,2 нМ. Затем готовят раствор, содержащий 20 нМ BODIPY-GDM и 80 нМ Hsp90, в буферном растворе для анализа связывания FP (0,10% ДМСО). В лунки 384-луночного микропланшета добавляют 10 мкл раствора, содержащего BODIPY-GDM и Hsp90, и перемешивают с равным объемом образца из серийного разведения, при этом конечная концентрация BODIPY-GDM составляет 10 нМ, а Hsp90 - 40 нМ, концентрация исследуемого соединения варьируется от 10 мкМ до 0,1 нМ. Максимальная концентрация ДМСО в конечной смеси для анализа составляет 0,25%. После инкубации в течение 3 ч при 30°C измеряют флуоресцентную анизотропию на ридере EnVision 2100 multilabel plate reader.

Анализ проводят в атмосфере азота в боксе, оборудованном перчатками, LabMaster (M.Braun, Stratham, NH). В типичном эксперименте 50 мл буферно-

го раствора для анализа связывания FP дегазировали для удаления кислорода путем повторных циклов вакуумирование - заполнение азотом. Растворы белков и исходные растворы соединений в ДМСО переносят в бокс в замороженном виде. Все разбавления и последующее перемешивание с компонентами анализа проводят в боксе, как описано выше. После инкубации при 30°C в течение 3 ч микропланшет вынимают из бокса и измеряют флуоресцентную анизотропию на ридере EnVision 2100 multilabel plate reader.

Анализ данных

Связывание BODIPY-GDM с Hsp90 приводит к непроизвольному возрастанию флуоресцентной анизотропии (FA) и интенсивности флуоресценции (FI). Для расчета величины K_d кривую зависимости FI от концентрации Hsp90 (мономера) аппроксимируют с использованием 4-х параметрической логистической функции:

$$FI = FI_{\min} + \frac{(FI_{\max} - FI_{\min})}{1 + (EC_{50}/[E]_{\text{total}})^{\text{Hill}}}$$

где коэффициент Хилла для простоты принимается равным 1. По величинам флуоресценции $FI_{\max}$ (связанный лиганд) и $FI_{\min}$ (свободный лиганд) рассчитывают фактор Q:

$$Q = \frac{FI_{\max}}{FI_{\min}}$$

Кривую зависимости FA от концентрации Hsp90 последовательно аппроксимируют, используя программу SCIENTIST и следующие уравнения:

$$K_d = \frac{[E]_{\text{free}} \times [L]_{\text{free}}}{[EL]} \\ = \frac{([E]_{\text{total}} - [EL]) \times ([L]_{\text{total}} - [EL])}{[EL]}$$

FA определяют как взвешенную сумму вкладов свободной и связанной форм лигандов:

$$FA = \frac{FA_{\text{min}} \times [L]_{\text{free}} + FA_{\text{max}} \times Q \times [EL]}{[L]_{\text{free}} + Q \times [EL]} \\ = \frac{FA_{\text{min}} \times ([L]_{\text{total}} - [EL]) + FA_{\text{max}} \times Q \times [EL]}{([L]_{\text{total}} - [EL]) + Q \times [EL]}$$

Аналогичным образом анализируют кривые конкурентного связывания. Понижение FI определяется как функция повышения концентрации ингибитора и описывается логистической функцией:

$$FI = FI_{\text{min}} + \frac{(FI_{\text{max}} - FI_{\text{min}})}{1 + ([I]_{\text{total}} / EC_{50})^{\text{Hill}}}$$

Зависимость FA от концентрации ингибитора последовательно аппроксимируют с использованием неявной функции и для равновесного конкурентного связывания рассчитывают K_i :

$$[E]_{\text{total}} = [E]_{\text{free}} + [EL] + [EI] \\ = [E]_{\text{free}} + \frac{[E]_{\text{free}} \times [L]_{\text{total}}}{[E]_{\text{free}} + K_d} + \frac{[E]_{\text{free}} \times [I]_{\text{total}}}{[E]_{\text{free}} + K_i}$$

с использованием известных значений $[E]_{\text{total}}$, $[L]_{\text{total}}$ и K_d . Выводы

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что как хинон-, так и гидрохинон-содержащие ансамицины (например, 17-AAG и соединение 15) являются активными ингибиторами HSP90.

Пример 37**Анализ in vivo****Модель множественной миеломы**

Действие исследуемого соединения на линию клеток множественной миеломы человека RPMI-8226 исследуют на самцах мышей SCID/NOD. В данном эксперименте самцам мышей имплантируют подкожно клетки RPMI-8226 (1×10^7 клеток). Когда средний размер опухоли достигает 100 мм^3 , животных случайной выборкой распределяют на группы (N=10-15 особей в группе) и вводят наполнитель (50 мМ цитрат, 50 мМ аскорбат, 2,4 мМ ЭДТУ, pH 3,0) или 100 мг/кг (300 мг/м^2) исследуемого соединения в течение трех последовательных суток в течение недели. Исследуемый продукт или наполнитель вводят внутривенно (IV) через хвостовую вену в объеме 0,2 мл приблизительно в течение 20 с. Через 45 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Модель карциномы молочной железы

Исследование проводят на модели карциномы молочной железы MDA-MB-468 для оценки способности исследуемого соединения подавлять развитие опухоли, имплантированной подкожным способом. В данном эксперименте атимическим самкам мышей nu/nu имплантируют клетки MDA-MB-468 (1×10^7 клеток) подкожным способом. Когда средний размер опухоли достигает 100 мм^3 , животных случайной выборкой распределяют на группы (N=10-15 особей в группе); в каждой группе вводят наполнитель или исследуемое соединение дважды в неделю каждую неделю в дозе 100 мг/кг (300 мг/м^2). Исследуемое соединение или наполнитель вводят внутривенно (IV) через хвостовую вену в объеме 0,2 мл приблизительно в течение 20 с.

Через 120 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Модель карциномы яичников

Исследования проводят с использованием ксенотрансплантата карциномы яичников мыши SKOV-3 для оценки способности исследуемого соединения подавлять развитие опухоли, имплантированной подкожным способом. В данном эксперименте атимическим самкам мышей *nu/nu* имплантируют клетки SKOV-3 (1×10^7 клеток). Когда средний размер опухоли достигает 100 мм^3 , животных случайной выборкой распределяют на группы ($N=10-15$ особей в группе), в которых мышам вводят наполнитель или исследуемое соединение в дозе 100 мг/кг (300 мг/м^2) дважды в неделю. Исследуемое соединение или наполнитель вводят внутривенно (IV) через хвостовую вену в объеме $0,1 \text{ мл}$ приблизительно в течение 10 с. Через 88 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Модель легких Льюиса у мышей

Исследования проводят на модели легких Льюиса у мышей для оценки способности соединений по настоящему изобретению подавлять как развитие подкожной опухоли, так и метастазирование в легких. В данном эксперименте C57B1/6 мышам имплантируют клетки легких Льюиса (1×10^6 клеток). Когда средний размер опухоли достигает 71 мм^3 , животных случайной выборкой распределяют на группы ($N=10-15$ особей в группе); в которых вводят наполнитель или соединение 15 (в дозе 75 мг/м^2) по понедельникам, средам и пятницам (режим MWF) в течение 3 циклов. Каждый цикл включает введение в течение 5 суток в неделю. Исследуемое соединение или наполнитель вводят через хвостовую вену в объеме $0,2 \text{ мл}$ приблизительно в течение 30 с. Через

25 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Карцинома предстательной железы

Два типа экспериментов проводят на моделях ксенотрансплантантов РС-3 предстательной железы мыши для оценки способности исследуемого соединения подавлять рост подкожной опухоли при введении в виде единственного агента или в комбинации с современным стандартным методом лечения. В обоих случаях самкам атимических мышей пи/пи имплантируют клетки РС-3 (1×10^7 клеток). Когда средний размер опухоли достигает 100 мм^3 , животных случайной выборкой распределяют на группы ($N=10-15$ особей в группе). В первом эксперименте мышам вводят наполнитель или исследуемое соединение в дозе 100 мг/кг (300 мг/м^2) дважды в неделю. Исследуемое соединение или наполнитель вводят через хвостовую вену в объеме $0,2 \text{ мл}$ приблизительно в течение 20 с. Через 64 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Во втором эксперименте эту модель используют для оценки исследуемого соединения в комбинации со стандартным лекарственным средством, таксотером. В этом эксперименте мышей случайной выборкой распределяют на группы по $10-15$ особей в каждой, и в каждой группе мышам вводят наполнитель, исследуемое соединение в дозе 100 мг/кг (300 мг/м^2) дважды в неделю и таксотер 5 мг/кг (15 мг/м^2) раз в неделю или комбинацию исследуемого соединения с таксотером. Через 64 суток животных забивают и сравнивают размеры образовавшихся опухолей.

Пример 38**Результаты биологических испытаний**

Результаты анализа биологической активности гидрохинонов по настоящему изобретению представлены ниже. Все значения представлены в виде средней величины $\pm$ среднеквадратичное отклонение. Анализ данных проводят с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом Dunnet для оценки различия в контрольных и исследованных группах. Различия считаются значимыми при $p < 0,05$.

Результаты in vitro

<u>Линия клеток</u>	<u>Соединение 15 (EC₅₀)</u>	<u>17-AAG (EC₅₀)</u>
MM1.s	307 нМ	306 нМ
SKBr3	32 нМ	34 нМ
MDA-MB-468	335 нМ	356 нМ
MV4-11	25 нМ	38 нМ
K562	29 нМ	50 нМ
SK-MEL-28	200 нМ	-
LnCAP	73 нМ	-

Результаты in vivo

<u>Линия клеток</u>	<u>Сравнение роста</u>	<u>опухоли в % при введении:</u>
	<u>Соединение 15</u>	<u>Соединение 15+ таксотер</u>
PRMI-8226	71%	-

MDA-MB-468	76%	-
SKOV-3	59%	-
Клетки легких Льюиса	60%	-
PC-3	50%	84%

Связывание соединения 15 и 17-AAG с HSP90

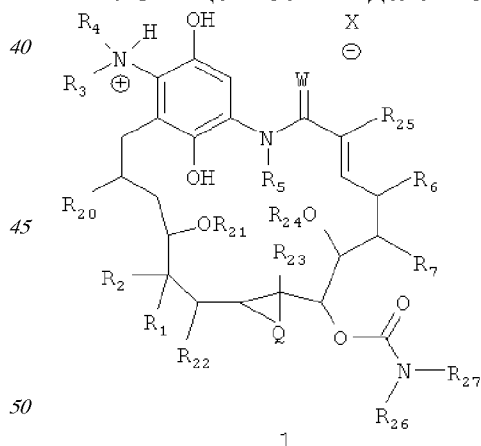
<u>Соединение</u>	<u>Ki</u>
Соединение 15	28 нМ
17-AAG	67 нМ

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ССЫЛКИ

Для специалистов в данной области техники представляется очевидным, что описанные выше примеры и варианты воплощения изобретения представлены только для иллюстрации изобретения и что различные модификации или изменения не изменяют сущность и объем изобретения, который определен в прилагаемых пуктах формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на выдачу патента, цитированные в данном контексте, в полном объеме включены в данное описание в качестве ссылок.

Формула изобретения

1. Очищенное и выделенное соединение формулы 1



или его свободное основание,

где в каждом случае независимо

W означает кислород,

Q означает связь;

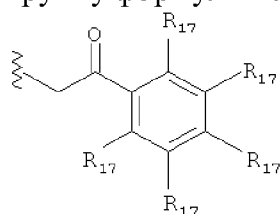
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₁ означает гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген, а R₂ означает водород, (C₁-C₆)алкил или арил(C₁-C₆)алкил или оба R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -(C=O)-, -(C=N-OR), -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и -[(C(R)₂)_p]-R₁₆; или R₃ и R₄ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₅ выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил(C₁-C₆)алкил и группу формулы 1a



1a

где R₁₇ независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, ((C₁-C₆)ацил)окси, -N(R₅₀)(R₅₁), (C₁-C₆)алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, ((C₁-C₆)ацил)амино, (арил(C₁-C₆)алкил)амино, нитро, ((C₁-C₆)ацил)тио, -C(O)N(R₅₀)(R₅₁), -C(O)(X₅₀)(R₅₅) или -(X₅₀)C(O)(R₅₆), нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O-гетероциклил;

R₆ и R₇ оба означают водород или R₆ и R₇ вместе образуют связь;

R₈ означает водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆;

R_9 означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$; p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил,

содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R₁₈ и R₁₉ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₄ и R₂₅ в каждом случае независимо означают метил;

R₂₃ означает метил;

R₂₆ представляет собой водород,

R₂₇ выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил,

содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₅₀ и R₅₁ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁ или R₅₀ и R₅₁, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R₆₁ представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X₅₀ представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R₅₅ и R₅₆

означают водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8, при условии, что если R₁ означает гидроксил, R₂ означает водород, R₆ и R₇ образуют вместе двойную связь, R₂₀ означает метил, R₂₁ означает метил, R₂₂ означает метил, R₂₃ означает метил, R₂₄ означает метил, R₂₅ означает метил, R₂₆ означает водород, R₂₇ означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R₃ и R₄ оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин, и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 1 означают R- или S-изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E- или Z-изомеры или их смесь.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что рКа указанной фармацевтически приемлемой кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно 7.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что рКа указанной фармацевтически приемлемой кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно 4.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что рКа указанной фармацевтически приемлемой кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно 1.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что рКа указанной фармацевтически приемлемой кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно -3.

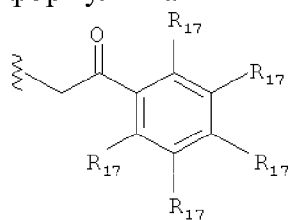
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X⁻ выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил или -OC(O)R₈.

8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R₂ означает водород.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_5 означает водород или группу формулы 1a



где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл, $-$

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероцикл,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

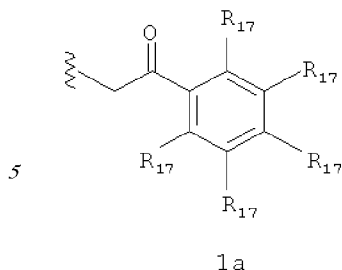
11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь.

12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_{27} означает водород.

13. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $OS(O)R_8$, а R_2 означает водород.

14. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $OS(O)R_8$, R_2 означает водород, а R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$.

15. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $OS(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a

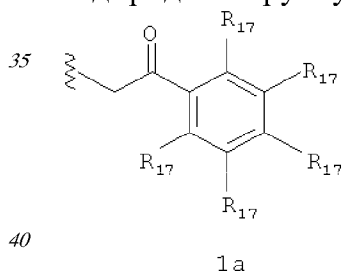


где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
 10 гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, -
 15 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -
 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл, и

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они
 20 присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероцикл, и

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56}
 25 означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$,
 m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или -
 $OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил,
 30 (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a



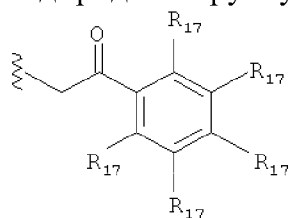
где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
 гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле,
 45 $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, -
 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -
 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл, а R_6 и R_7 вместе образуют двойную
 50 связь,

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a

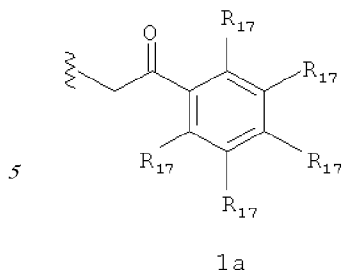


1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, а R_{27} означает водород,

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил, X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

18. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a



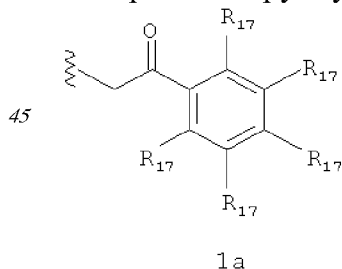
где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген,
 10 гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, -
 15 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -
 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{27} означает водород, а X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,
 20 $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат,

25 R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил,
 30 содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$,

35 m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

19. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 и R_4 независимо означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из
 40 которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_5 означает водород или группу формулы 1a



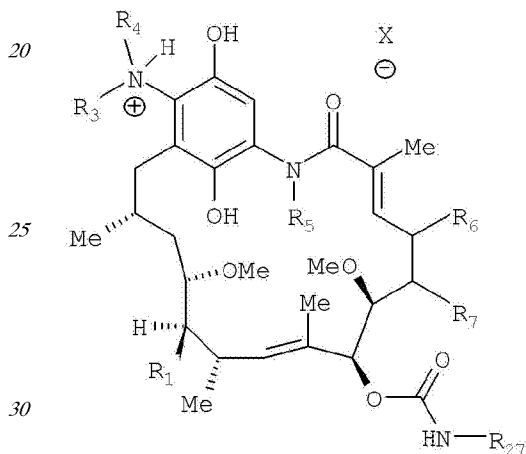
50 где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов

углерода в цикле)амино, ((C₁-C₆)ацил)амино, (арил(C₁-C₆)алкил)амино, нитро, ((C₁-C₆)ацил)тио, -C(O)N(R₅₀)(R₅₁), -C(O)(X₅₀)(R₅₅) или (X₅₀)C(O)(R₅₆), нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₉)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O-гетероциклил, R₆ и R₇ вместе образуют двойную связь, R₂₇ означает водород, а X⁻ выбирают из группы, включающей хлорид и бромид,

R₅₀ и R₅₁ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁ или R₅₀ и R₅₁, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R₆₁ представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X₅₀ представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R₅₅ и R₅₆ означают водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

20. Очищенное и выделенное стереосоединение формулы 2



2

или его свободное основание, где в каждом случае независимо

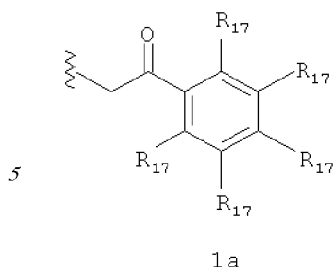
X⁻ выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат;

R₁ означает гидроксил или -OC(O)R₈,

R₃ и R₄ означают водород, (C₂-C₆)алкенил или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₅ означает водород или группу формулы 1a



10 где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, -
15 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл;

R_6 и R_7 оба означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются
20 гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$,
30 $OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома
35 являются гетероатомами;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;
40

R_{27} означает водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома
45

являются гетероатомами, или гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₅₀ и R₅₁ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁ или R₅₀ и R₅₁, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R₆₁ представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероцикл,

X₅₀ представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R₅₅ и R₅₆ означают водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8,

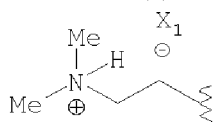
при условии, что если R₁ означает гидроксил, R₆ и R₇ вместе образуют двойную связь, R₂₇ означает водород, то R₃ и R₄ оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

его стереоизомеры по двойной связи означают E- и Z-изомеры или их смесь.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил.

22. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₃ означает аллил.

23. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₃ означает группу формулы 9



или его свободное основание,

где X₁⁻ выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,

H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

24. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₄ означает водород.

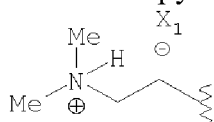
25. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₅ означает водород.

26. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₆ и R₇ вместе образуют связь.

27. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₂₇ означает водород.

28. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил, R₃ означает аллил, а R₄ означает водород.

29. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил, R₃ означает группу формулы 9



или его свободное основание,

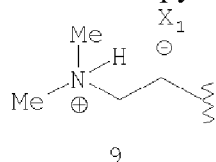
где X₁⁻ выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,

H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-

сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламинной кислоты, соль роданисто-водородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород.

30. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород и R_5 означает водород.

31. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9



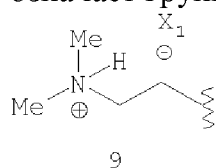
или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,

$H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламинной кислоты, соль роданисто-водородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, а R_5 означает водород.

32. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5 означает водород, а R_6 и R_7 вместе образуют связь.

33. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9



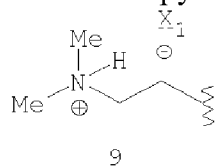
или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,

$H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламинной кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, R_5 означает водород, а R_6 и R_7 вместе образуют связь.

34. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют связь, а R_{27} означает водород.

35. Соединение по п.20, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает группу формулы 9:



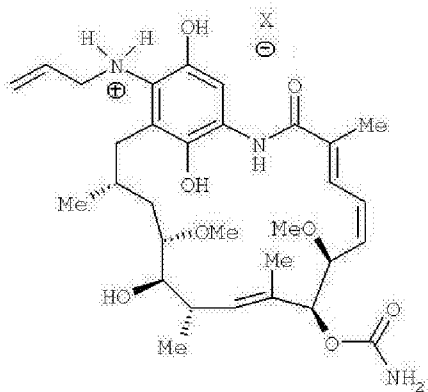
или его свободное основание,

где X_1^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид,

$H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат,

трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат; R_4 означает водород, R_5 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют связь, R_{27} означает водород.

36. Очищенное и выделенное стереосоединение формулы 3



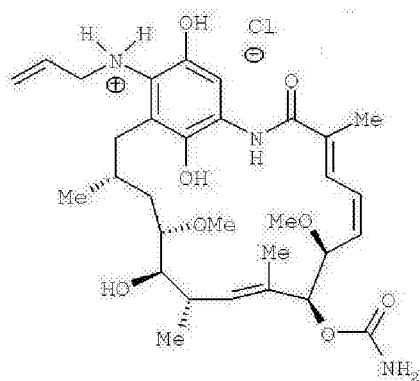
3

где X^- выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , метилсульфонат, бензолсульфонат, паратолуолсульфонат, трифторметилсульфонат, 10-камфорсульфонат, 5-сульфонат нафталин-1-сульфоновой кислоты, 2-сульфонат этан-1-сульфоновой кислоты, соль цикламиновой кислоты, соль роданистоводородной кислоты, нафталин-2-сульфонат и оксалат.

37. Соединение по п.36, отличающееся тем, что X^- означает хлорид.

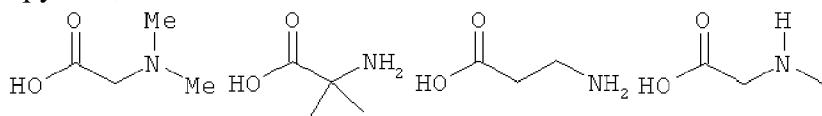
38. Соединение по п.36, отличающееся тем, что X^- означает бромид.

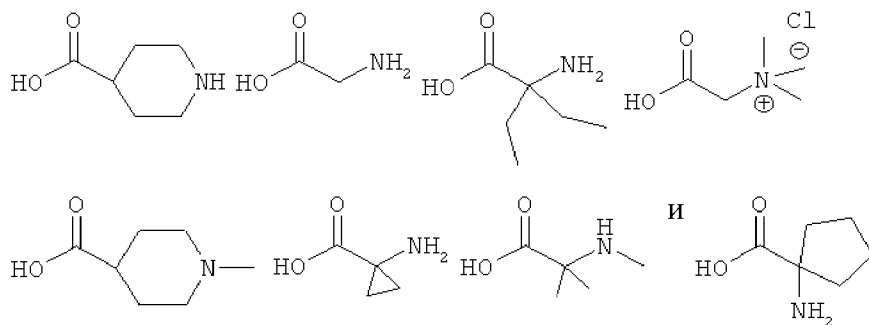
39. Очищенное и выделенное соединение, охватываемое формулой



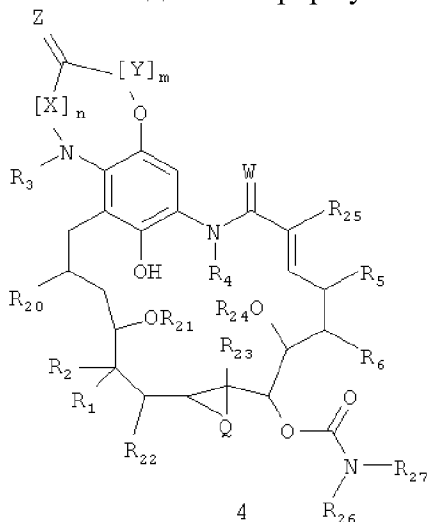
40. Композиция, обладающая способностью ингибировать HSP90, отличающаяся тем, что она содержит соединение по любому из пп.1-39 и аминокислоту.

41. Композиция по п.40, отличающаяся тем, что аминокислоту выбирают из группы, включающей:





42. Соединение формулы 4



или его фармацевтически приемлемая соль,

где в каждом случае независимо

W означает кислород,

Z означает кислород,

Q означает связь;

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

X и Y независимо означают $C(R_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, циклоалкил,

содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или

$-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

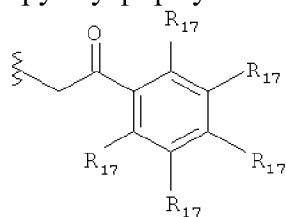
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_1 означает гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, $-OC(O)R_8$, $-OC(O)OR_9$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OSO_2R_{12}$, $-OC(O)NHSO_2NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}R_{14}$ или галоген; а R_2 означает водород, (C_1-C_6) алкил или арил (C_1-C_6) алкил или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют $-(C=O)-$, $-(C=N-OR)-$, $-(C=N-NHR)-$ или $-(C=N-R)-$;

R_3 выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_4 выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил и группу формулы 4а



4 а

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл;

R_5 и R_6 оба означают водород или R_5 и R_6 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_9 означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно

замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$,

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, C_1-C_6 алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил C_1-C_6 алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случае независимо означают метил;

R_{23} означает метил;

R_{26} представляет собой водород,

R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, C_1 - C_6 алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил- C_1 - C_6 алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C_1 - C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и

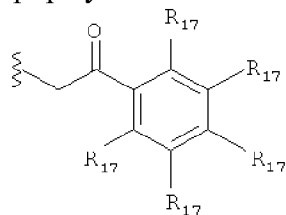
абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 4 означают R- или S-изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E- или Z-изомеры или их смесь.

43. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или -OC(O) R_8 .

44. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_2 означает водород.

45. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_3 означает водород, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил- C_1 - C_6 алкил, гетероарил(C_1 - C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$.

46. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_4 означает водород или группу формулы 1a



1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1 - C_6)алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, ((C_1 - C_6)ацил)окси, -N(R_{50})(R_{51}), (C_1 - C_6)алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, ((C_1 - C_6)ацил)амино, (арил(C_1 - C_6)алкил)амино, нитро, ((C_1 - C_6)ацил)тио, -C(O)N(R_{50})(R_{51}), -C(O)(X_{50})(R_{55}) или -(X_{50})C(O)(R_{56}), нитрил, -COR $_{18}$, -CO $_2$ R $_{18}$, -N(R_{18})CO $_2$ R $_{19}$, -OC(O)N(R_{18})(R_{19}), -N(R_{18})SO $_2$ R $_{19}$, -N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19}) и -CH $_2$ O-гетероциклил,

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1 - C_6)алкил, (C_2 - C_6)алкенил, -(CH $_2$) $_m$ -R $_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1 - C_6)алкил, (C_2 - C_6)алкенил, -(CH $_2$) $_m$ -R $_{61}$,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

47. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_5 и R_6 вместе образуют связь.

48. Соединение по п.42, отличающееся тем, что X и Y означают -CH $_2$ -.

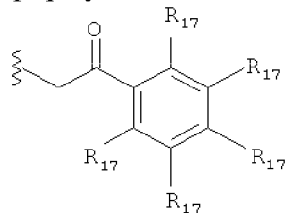
49. Соединение по п.42, отличающееся тем, что n равно 0, а m равно 0 или 1.

50. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или -

OC(O)R₈, а R₂ означает водород.

51. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил или -OC(O)R₈, R₂ означает водород, а R₃ означает водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆.

52. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил или -OC(O)R₈, R₂ означает водород, R₃ означает водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆, а R₄ означает водород или группу формулы 1a



1a

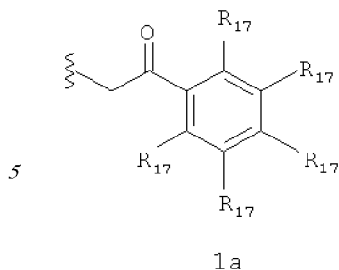
где R₁₇ независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, ((C₁-C₆)ацил)окси, -N(R₅₀)(R₅₁), (C₁-C₆)алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, ((C₁-C₆)ацил)амино, (арил(C₁-C₆)алкил)амино, нитро, ((C₁-C₆)ацил)тио, -C(O)N(R₅₀)(R₅₁), -C(O)(X₅₀)(R₅₅) или -(X₅₀)C(O)(R₅₆), нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O- гетероцикл,

R₅₀ и R₅₁ каждый независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁ или R₅₀ и R₅₁, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R₆₁ представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероцикл,

X₅₀ представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R₅₅ и R₅₆ означают водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

53. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R₁ означает гидроксил или -OC(O)R₈, R₂ означает водород, R₃ означает водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆, а R₄ означает водород или группу формулы 1a



10 где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, -

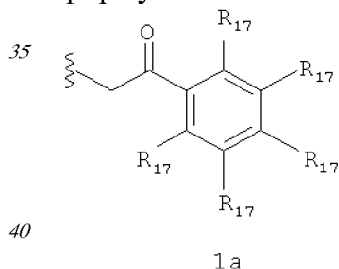
15 COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил, а R_5 и R_6 вместе образуют связь, R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они

20 присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

25 X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

54. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил,

30 гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$, а R_4 означает водород или группу формулы 1a



где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле,

45 $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, - COR_{18} , $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, -

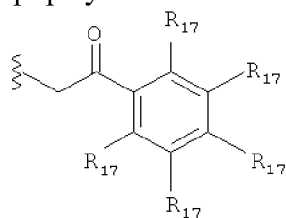
50 $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, а X и Y означают $-CH_2-$,

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, m равно 0 или целому числу от 1 до 8.

55. Соединение по п.42, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил или - $OC(O)R_8$, R_2 означает водород, R_3 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$, а R_4 означает водород или группу формулы 1a



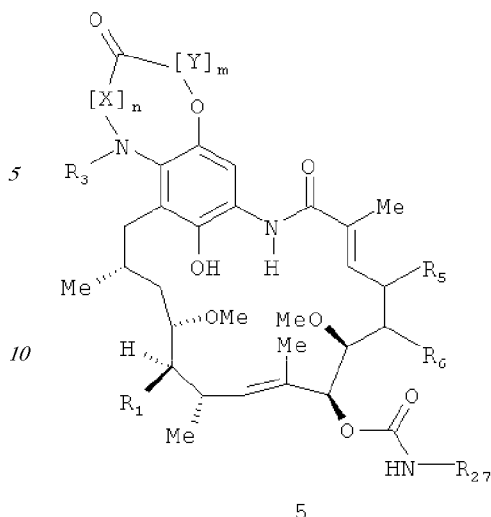
1a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_5) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил, R_5 и R_6 , вместе образуют связь, X и Y означают $-CH_2-$, n равно 0,

R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$, а m равно 0 или 1.

56. Стереосоединение формулы 5



где в каждом случае независимо

n равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1 или 2;

X и Y независимо означают $C(R_{30})_2$, где R_{30} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_1 означает гидроксил или $-OC(O)R_8$;

R_3 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_5 и R_6 оба означают водород или R_5 и R_6 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2(R_{19})$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, -

$S(O)_2OR_{18}$, $-OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

р равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{27} означает водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; и

их стереоизомеры по двойной связи означают E и Z изомеры или их смесь.

57. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил.

58. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_3 означает аллил.

59. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_5 и R_6 вместе образуют связь.

60. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_{27} означает водород.

61. Соединение по п.56, отличающееся тем, что X и Y означают $-CH_2-$.

62. Соединение по п.56, отличающееся тем, что n равно 0, а m равно 0 или 1.

63. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, а R_3 означает аллил.

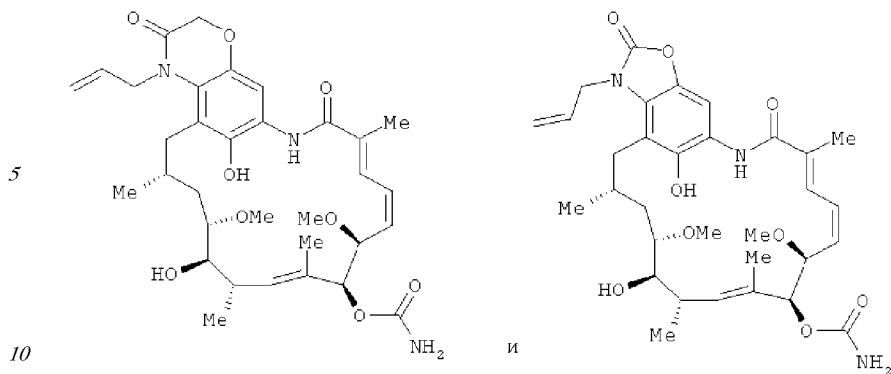
64. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, а R_5 и R_6 вместе образуют связь.

65. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, а R_{27} означает водород.

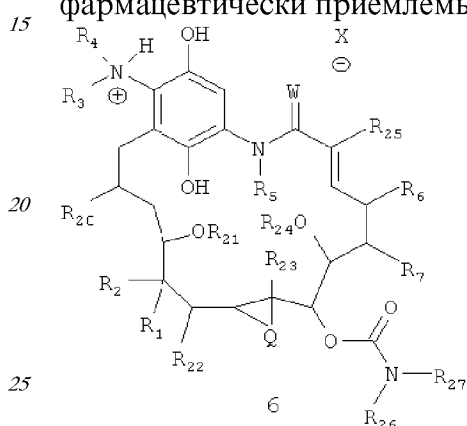
66. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, R_{27} означает водород, а X и Y означают $-CH_2-$.

67. Соединение по п.56, отличающееся тем, что R_1 означает гидроксил, R_3 означает аллил, R_5 и R_6 вместе образуют связь, R_{27} означает водород, X и Y означают $-CH_2-$; n равно 0, а m равно 0 или 1.

68. Соединение, выбранное из группы, включающей



69. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать HSP90, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель и соединение формулы 6



или его свободное основание,

где в каждом случае независимо

W означает кислород или серу,

Q означает кислород, NR, N((C₁-C₆)ацил) или связь;

X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

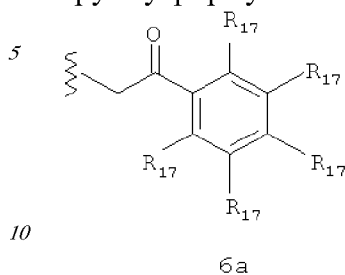
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₁ означает гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген, а R₂ означает водород, алкил или арил(C₁-C₆)алкил или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и -[(C(R)₂)_p]-R₁₆; или R₃ и R₄ вместе

образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_5 выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил (C_1-C_6) алкил и группу формулы 6а



где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил (C_1-C_6) алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $-N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероциклил;

R_6 и R_7 оба означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_9 означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, $(C_1-$

С₆)алкил, (С₂-С₆)алкенил, (С₂-С₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(С₁-С₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(С₁-С₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₁₆ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ((С₁-С₆)ацил)амино, -N(R₁₈)COR₁₉, -N(R₁₈)C(O)OR₁₉, -N(R₁₈)SO₂(R₁₉), -CON(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -SO₂N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)OR₁₈, -COOR₁₈, -C(O)N(OH)(R₁₈), -OS(O)₂OR₁₈, -S(O)₂OR₁₈, OP(O)(OR₁₈)(OR₁₉), -N(R₁₈)P(O)(OR₁₈)(OR₁₉) и -P(O)(OR₁₈)(OR₁₉);
p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R₁₈ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (С₁-С₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(С₁-С₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(С₁-С₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₁₉ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (С₁-С₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(С₁-С₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(С₁-С₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R₁₈ и R₁₉ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₄ и R₂₅ в каждом случае независимо означают алкил;

R₂₃ означает (С₁-С₆)алкил, -CH₂OH, -CHO, -COOR₁₈ или -CH(OR₁₈)₂;

R₂₆ и R₂₇ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (С₁-С₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(С₁-С₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(С₁-С₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₅₀ и R₅₁ каждый независимо представляет собой водород, (С₁-С₆)алкил, (С₂-С₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁ или R₅₀ и R₅₁, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R₆₁ представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероциклил,

X₅₀ представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R₅₅ и R₅₆ означают водород, (С₁-С₆)алкил, (С₂-С₆)алкенил, -(CH₂)_m-R₆₁,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8,

при условии, что, если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 6 означают R- или S-изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E- или Z-изомеры или их смесь.

70. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант.

71. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит буферное вещество.

72. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит соединение, образующее комплекс с металлом.

73. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант и буферное вещество.

74. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант и соединение, образующее комплекс с металлом.

75. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит буферное вещество и соединение, образующее комплекс с металлом.

76. Фармацевтическая композиция по п.69, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант, буферное вещество и соединение, образующее комплекс с металлом.

77. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанный антиоксидант означает аскорбат, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиоглицерин, меркаптоацетат натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропилгаллат или альфа-токоферол.

78. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанный антиоксидант означает аскорбат.

79. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат, аскорбат, фосфат, бикарбонат, карбонат, фумарат, ацетат, тартарат, малат, сукцинат, лактат, малеат, глицин или другие α - или β -аминокислоты природного происхождения.

80. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат.

81. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает лимонную кислоту, этилендиаминотетрауксусную кислоту (ЭДТУ) и ее соль, диэтилентриаминопентауксусную кислоту (ДТПУ) и ее соль, этиленгликольтетрауксусную кислоту (ЕГТА) и ее соль, нитрилоуксусную кислоту (НТУ) и ее соль, сорбит и его соль, винную кислоту и ее соль, N-гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксипропантетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминовтетрауксусную кислоту и их соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную кислоту и их соли, глюконат натрия,

гидроксизтандифосфовую кислоту и ее соль или фосфорную кислоту и ее соль.

82. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает ЭДТУ.

5 83. Фармацевтическая композиция по п.76, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат, указанный антиоксидант означает аскорбат, а указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает ЭДТУ.

84. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в
10 диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1.

85. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05.

15 86. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

87. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6
20 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

88. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

25 89. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

90. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в
30 диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1, а молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

91. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в
35 диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; а молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

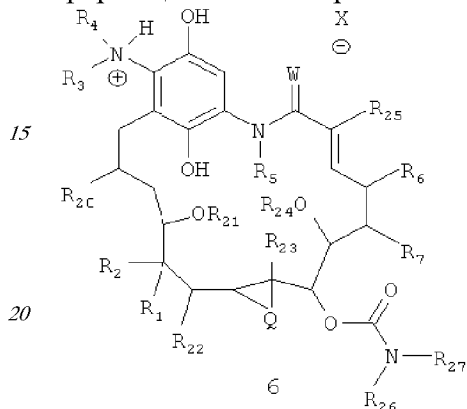
92. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное
40 отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1; молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1; молярное отношение
45 указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

93. Фармацевтическая композиция по п.83, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в
диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; молярное отношение
50 указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1; молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

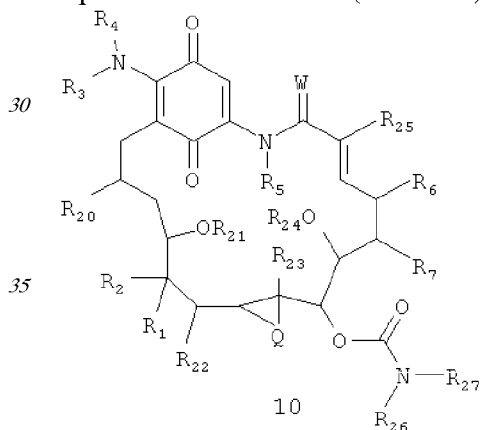
94. Фармацевтическая композиция по любому из пп.69-93, отличающаяся тем, что дополнительно содержит солюбилизирующий агент.

95. Фармацевтическая композиция по п.94, отличающаяся тем, что указанный солюбилизирующий агент представляет собой сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, бензиловый спирт, этиловый спирт, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, циклодекстрин или полуксамеры.

96. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать HSP90, отличающаяся тем, что она содержит, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, соединение формулы 6



или его свободное основание, и соединение формулы 10, причем содержание указанного соединения 10 составляет величину от приблизительно 0,00001 до приблизительно 5% (мас./об.)



или его фармацевтически приемлемую соль,

где в каждом случае независимо

W означает кислород,

Q означает связь;

X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

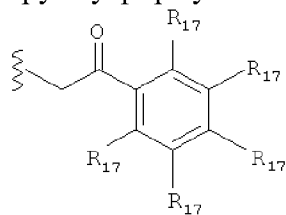
R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₁ означает гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, -OC(O)R₈, -OC(O)OR₉, -

OC(O)NR₁₀R₁₁, -OSO₂R₁₂, -OC(O)NHSO₂NR₁₃R₁₄, -NR₁₃R₁₄ или галоген, а R₂ означает водород, алкил или арил(C₁-C₆)алкил или R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -(C=O)-, -(C=N-OR)-, -(C=N-NHR)- или -(C=N-R)-;

R₃ и R₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и -[(C(R)₂)_p]-R₁₆; или R₃ и R₄ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₅ выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил(C₁-C₆)алкил и группу формулы 6а



6а

где R₁₇ независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C₁-C₆)алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, ((C₁-C₆)ацил)окси, -N(R₅₀)(R₅₁), (C₁-C₆)алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, ((C₁-C₆)ацил)амино, (арил(C₁-C₆)алкил)амино, нитро, ((C₁-C₆)ацил)тио, -C(O)N(R₅₀)(R₅₁), -C(O)(X₅₀)(R₅₅) или -(X₅₀)C(O)(R₅₆), нитрил, -COR₁₈, -CO₂R₁₈, -N(R₁₈)CO₂R₁₉, -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)SO₂R₁₉, -N(R₁₈)C(O)N(R₁₈)(R₁₉) и -CH₂O-гетероцикл;

R₆ и R₇ оба означают водород или R₆ и R₇ вместе образуют связь;

R₈ означает водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆;

R₉ означает (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆;

R₁₀ и R₁₁ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или -[(C(R)₂)_p]-R₁₆;

являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R₁₀ и R₁₁ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₁₂ означает (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$;

R₁₃ и R₁₄ каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R₁₃ и R₁₄ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R₁₆ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, ((C₁-C₆)ацил)амино, -N(R₁₈)COR₁₉, -N(R)C(O)OR₁₉, -N(R₁₈)SO₂(R₁₉), -CON(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)N(R₁₈)(R₁₉), -SO₂N(R₁₈)(R₁₉), -N(R₁₈)(R₁₉), -OC(O)OR₁₈, -COOR₁₈, -C(O)N(OH)(R₁₈), -OS(O)₂OR₁₈, -S(O)₂OR₁₈, OP(O)(OR₁₈)(OR₁₉), -N(R₁₈)P(O)(OR₁₈)(OR₁₉) и -P(O)(OR₁₈)(OR₁₉);
p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R₁₈ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R₁₉ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами; или R₁₈ и R₁₉ вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₄ и R₂₅ в каждом случае независимо означают метил;

R₂₃ означает метил;

R₂₆ представляет собой водород,

R₂₇ в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил,

содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

5 R_{50} и R_{51} каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов
10 в цикле, или гетероцикл,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8,

15 при условии, что если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, а W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин; и

20 абсолютные стереохимические изомеры при асимметрическом центре формулы 1 означают R- или S-изомеры или их смесь, а стереохимические изомеры по двойной связи означают E- или Z-изомеры или их смесь.

97. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она
25 дополнительно содержит антиоксидант.

98. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит буферное вещество.

99. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит соединение, образующее комплекс с металлом.

30 100. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант и буферное вещество.

101. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант и соединение, образующее комплекс с металлом.
35

102. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит буферное вещество и соединение, образующее комплекс с металлом.

40 103. Фармацевтическая композиция по п.96, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант, буферное вещество и соединение, образующее комплекс с металлом.

104. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанный антиоксидант означает аскорбат, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия, тиоглицерин, меркаптоацетат натрия,
45 формальдегидсульфоксилат натрия, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, лецитин, пропилгаллат или альфа-токоферол.

50 105. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанный антиоксидант означает аскорбат.

106. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат, аскорбат, фосфат, бикарбонат, карбонат, фумарат, ацетат, тартарат, малат, сукцинат, лактат, малеат, глицин или другие α - или

β-аминокислоты природного происхождения.

107. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат.

108. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает лимонную кислоту, этилендиаминотетрауксусную кислоту (ЭДТУ) и ее соль, диэтилентриаминопентауксусную кислоту (ДТПУ) и ее соль, этиленгликольтетрауксусную кислоту (EGTA) и ее соль, нитрилоуксусную кислоту (НТУ) и ее соль, сорбит и его соль, винную кислоту и ее соль, N-гидроксииминодиацетат и его соль, гидроксипропантетрауксусную кислоту и ее соль, 1- и 3-пропандиаминовтетрауксусную кислоту и их соли, 1- и 3-диамино-2-гидроксипропантетрауксусную кислоту и их соли, глюконат натрия, гидроксизандифосфоновую кислоту и ее соль или фосфорную кислоту и ее соль.

109. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает ЭДТУ.

110. Фармацевтическая композиция по п.103, отличающаяся тем, что указанное буферное вещество означает цитрат, указанный антиоксидант означает аскорбат, а указанное соединение, образующее комплексы с металлами, означает ЭДТУ.

111. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1.

112. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05.

113. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

114. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

115. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 2.

116. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

117. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1, а молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1.

118. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05, а молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1.

119. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в

диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,1; молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 1; молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от

120. Фармацевтическая композиция по п.110, отличающаяся тем, что молярное отношение указанной ЭДТУ к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05; молярное отношение указанной аскорбиновой кислоты к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 1; молярное отношение указанного цитрата к указанному соединению формулы 6 находится в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1.

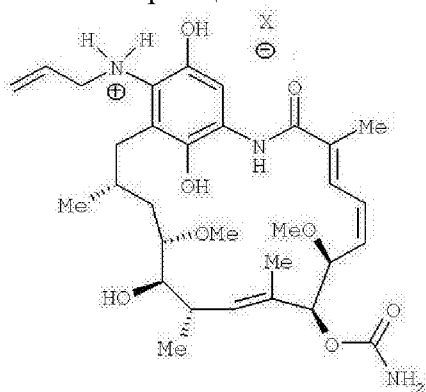
121. Фармацевтическая композиция по любому из пп.96-120, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит солубилизирующий агент.

122. Фармацевтическая композиция по п.121, отличающаяся тем, что указанный солубилизирующий агент представляет собой сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирных кислот, полиоксиэтиленстеараты, бензиловый спирт, этиловый спирт, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, циклодекстрин или поллоксамеры.

123. Фармацевтическая композиция по любому из пп.69-93 или 96-120, отличающаяся тем, что концентрация указанного соединения формулы 6 составляет величину от приблизительно 0,00016 до приблизительно 0,160 М.

124. Фармацевтическая композиция по любому из пп.69-93 или 96-120, отличающаяся тем, что концентрация указанного соединения формулы 6 составляет величину от приблизительно 0,00032 до приблизительно 0,080 М.

125. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы 3



3

где X^- представляет собой Cl^- , и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

126. Композиция по п.125, которая дополнительно содержит антиоксидант.

127. Композиция по п.126, в которой антиоксидант представляет собой аскорбат.

128. Композиция по п.125, которая дополнительно содержит буферное вещество.

129. Композиция по п.128, в которой буферное вещество представляет собой цитрат.

130. Композиция по п.125, которая дополнительно содержит соединение, образующее комплекс с металлом.

131. Композиция по п.130, в которой соединение, образующее комплекс с металлом, представляет собой этилендиаминотетрауксусную кислоту (ЭДТУ).

132. Композиция по п.125, которая дополнительно содержит антиоксидант и соединение, образующее комплекс с металлом.

133. Композиция по п.132, в которой антиоксидант представляет собой цитрат, а соединение, образующее комплекс с металлом, представляет собой
5 этилендиаминотетрауксусную кислоту (ЭДТУ).

134. Композиция по п.125, которая дополнительно содержит буферное вещество и соединение, образующее комплекс с металлом.

135. Композиция по п.134, в которой буферное вещество представляет собой
10 цитрат, а соединение, образующее комплекс с металлом, представляет собой этилендиаминотетрауксусную кислоту (ЭДТУ).

136. Композиция по любому из пп.69-135, которая дополнительно содержит противораковый агент.

137. Композиция по п.136, в которой противораковый агент выбран из группы,
15 включающей доцетаксел, паклитаксел, мезилат иматиниба, гемцитабин, бортезомиб, цисплатин, карбоплатин, 5-фторурацил.

138. Композиция по п.137, в которой противораковый препарат представляет собой доцетаксел или паклитаксел.

139. Композиция по п.138, в которой противораковый препарат представляет собой доцетаксел.
20

140. Композиция по п.138, в которой противораковый препарат представляет собой паклитаксел.

141. Композиция по п.137, в которой противораковый препарат представляет собой мезилат иматиниба.
25

142. Композиция по п.137, в которой противораковый препарат представляет собой бортезомиб.

143. Способ лечения рака, отличающийся тем, что млекопитающему,
30 нуждающемуся в таком лечении, вводят терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции по любому из пп.69-96 или 125-142.

144. Способ по п.143, отличающийся тем, что упомянутым раком является рак кроветворной системы, иммунной системы, эндокринной системы, дыхательной системы, желудочно-кишечной системы, скелетно-мышечной системы,
35 репродуктивной системы, центральной нервной системы или мочевой системы.

145. Способ по п.143, отличающийся тем, что рак локализован в следующих тканях млекопитающих: миелоидной, лимфоидной, панкреатической, щитовидной железы, легких, ободочной кишки, ректальной, анальной, печени, кожи, костной,
40 яичников, матки, шейки матки, молочной железы, предстательной железы, тестикулярной, мозговой, ствола мозга, менингеальной, почек или мочевого пузыря.

146. Способ по п.143, отличающийся тем, что рак локализован в следующих тканях млекопитающего: миелоидной, лимфоидной, молочной железы, легкого, яичников или предстательной железы.

147. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, такой как рак молочной железы, множественная миелома, рак предстательной железы, лимфома Ходжкина, лимфома не-Ходжкина, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический
45 миелоидный лейкоз, карцинома почечных клеток, злокачественная меланома, рак поджелудочной железы, рак легких, карцинома ободочной и прямой кишки, рак ободочной кишки, рак мозга, рак почек, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак щитовидной железы, рак яичников, рак шейки матки или миелодиспластический
50

синдром.

148. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой рак молочной железы, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, меланому, множественную миелому, рак легких, рак яичников или рак предстательной железы.

149. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой рак молочной железы.

150. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой острый миелоидный рак.

151. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой хронический миелоидный рак.

152. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак легкого представляет собой рак легких.

153. Способ по п.152, отличающийся тем, что указанный рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких.

154. Способ по п.152, отличающийся тем, что указанный рак легких представляет собой мелкоклеточный рак легких.

155. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой рак яичников.

156. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой рак ободочной кишки.

157. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанный рак млекопитающего представляет собой множественную миелому.

158. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанное млекопитающее включает приматов, лошадей, собак, кошек или крупный рогатый скот.

159. Способ по п.143, отличающийся тем, что указанное млекопитающее включает человека.

160. Способ по п.143, отличающийся тем, что способ введения указанного соединения включает ингаляцию, пероральный, внутривенный, подъязычный, в глаз, чрескожный, ректальный, вагинальный, местный, внутримышечный, внутриартериальный, интратекальный, подкожный, защечный или назальный способы введения.

161. Способ по п.143, отличающийся тем, что способ введения включает внутривенный способ.

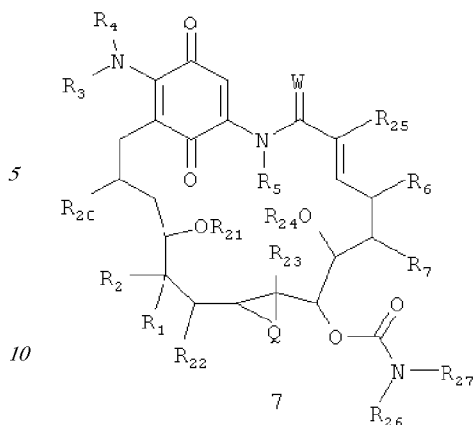
162. Способ по п.143, отличающийся тем, что он дополнительно включает терапию облучением.

163. Способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.69-135 и противоракового агента, причем указанные композиция и агент могут вводиться последовательно.

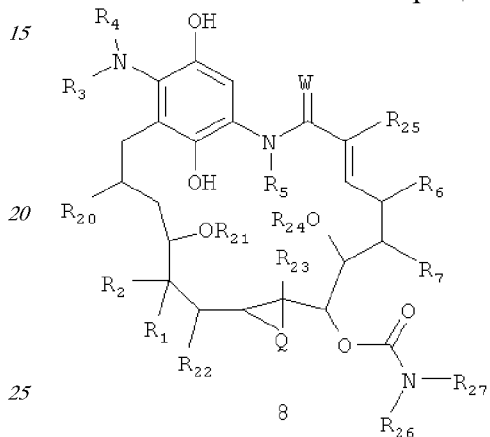
164. Способ лечения рака, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп.69-135 и противоракового агента, причем указанные композиция и агент могут вводиться одновременно.

165. Способ по п.163 или п.164, в котором противораковый агент представляет собой доцетаксел.

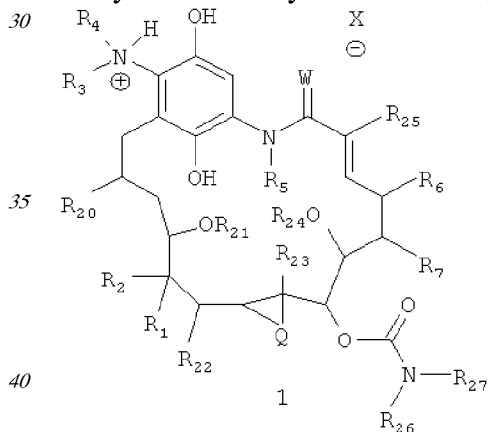
166. Способ получения соединения формулы 1, включающий смешивание соединения формулы 7



с восстановителем в процессе растворения с получением соединения формулы 8



и смешивание последнего с фармацевтически приемлемой кислотой, при этом получают вышеуказанное соединение формулы 1



где в каждом случае независимо:

W означает кислород или серу;

Q означает кислород, NR, N((C₁-C₆)ацил) или связь;

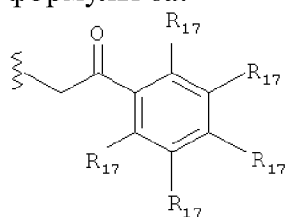
X⁻ означает конъюгат основания с фармацевтически приемлемой кислотой;

R в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C₁-C₆)алкил, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C₁-C₆)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или гетероарил(C₁-C₆)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_1 означает гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, $-OC(O)R_8$, $-OC(O)OR_9$, $OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OSO_2R_{12}$, $-OC(O)NHSO_2NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}R_{14}$ или галоген; R_2 означает водород, алкил или арил(C_1-C_6)алкил или R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, означают $-(C=O)-$, $-(C=N-OR)-$, $-(C=N-NHR)-$ или $-(C=N-R)-$;

R_3 и R_4 каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C_1-C_6)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$; или R_3 и R_4 вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_5 выбирают из группы, включающей H, (C_1-C_6) алкил, арил(C_1-C_6)алкил и группу формулы 6a:



6a

где R_{17} независимо выбирают из группы, включающей водород, галоген, гидроксил, (C_1-C_6) алкоксил, арилокси, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, $((C_1-C_6)$ ацил)окси, $-N(R_{50})(R_{51})$, (C_1-C_6) алкиламино, (арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле)амино, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, (арил(C_1-C_6)алкил)амино, нитро, $((C_1-C_6)$ ацил)тио, $-C(O)N(R_{50})(R_{51})$, $-C(O)(X_{50})(R_{55})$ или $-(X_{50})C(O)(R_{56})$, нитрил, $-COR_{18}$, $-CO_2R_{18}$, $N(R_{18})CO_2R_{19}$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $N(R_{18})C(O)N(R_{18})(R_{19})$ и $-CH_2O$ -гетероцикл;

R_6 и R_7 оба означают водород или R_6 и R_7 вместе образуют связь;

R_8 означает водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C_1-C_6)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_9 означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклоалкил, арил(C_1-C_6)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_{10} и R_{11} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероцикл, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил(C_1-C_6)алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил(C_1-C_6)алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле,

из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{12} означает (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $[(C(R)_2)_p]-R_{16}$;

R_{13} и R_{14} каждый независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или $-(C(R)_2)_p-R_{16}$, или R_{13} и R_{14} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8 членное необязательно замещенное гетероциклическое кольцо;

R_{16} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, гидроксил, $((C_1-C_6)$ ацил)амино, $-N(R_{18})COR_{19}$, $-N(R_{18})C(O)OR_{19}$, $-N(R_{18})SO_2R_{19}$, $-CON(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)N(R_{18})(R_{19})$, $-SO_2N(R_{18})(R_{19})$, $-N(R_{18})(R_{19})$, $-OC(O)OR_{18}$, $-COOR_{18}$, $-C(O)N(OH)(R_{18})$, $-OS(O)_2OR_{18}$, $-S(O)_2OR_{18}$, $OP(O)(OR_{18})(OR_{19})$, $-N(R_{18})P(O)(OR_{18})(OR_{19})$ и $-P(O)(OR_{18})(OR_{19})$;

p равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R_{18} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами;

R_{19} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, или R_{18} и R_{19} вместе образуют 4-8-членное необязательно замещенное кольцо;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{24} и R_{25} в каждом случая независимо означают (C_1-C_6) алкил;

R_{23} означает (C_1-C_6) алкил, $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COOR_{18}$ или $-CH(OR_{18})_2$;

R_{26} и R_{27} в каждом случае независимо выбирают из группы, включающей водород, (C_1-C_6) алкил, арил, содержащий 5-7 атомов углерода в цикле, циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, гетероциклил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами, арил (C_1-C_6) алкил, гетероарил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома являются гетероатомами и гетероарил (C_1-C_6) алкил, содержащий 3-7 атомов в цикле, из которых 1-3 атома

являются гетероатомами;

R_{50} и R_{51} , каждый независимо представляет собой водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$ или R_{50} и R_{51} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в цикле, при этом R_{61} представляет собой арил, содержащий 5-7 атомов в цикле, или циклоалкил, содержащий 3-7 атомов углерода в цикле, или циклоалкенил, содержащий 3-7 атомов в цикле, или гетероцикл,

X_{50} представляет собой химическую связь, кислород или серу, а R_{55} и R_{56} означают водород, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, $-(CH_2)_m-R_{61}$,

m равно 0 или целому числу от 1 до 8,

при условии если R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22} означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, Q означает связь, W означает кислород, то R_3 и R_4 оба не означают водород и вместе не образуют незамещенный азетидин;

и абсолютные стереохимические изомеры при асимметричном атоме соединения формулы 1 означают R- или S-изомеры, или их смесь, а стереохимические изомеры при двойной связи означают E- или Z-изомеры, или их смесь.

167. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанный восстанавливающий агент представляет собой гидросульфит натрия, цинк, аскорбиновую кислоту или электрохимический восстановитель.

168. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанный восстанавливающий агент представляет собой гидросульфит натрия.

169. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол, ТГФ, 2-МетГФ, диэтиловый эфир, диглим, 1,2-диметоксиэтан, МТВЕ, ТНР, диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, этилацетат, метилацетат, 2-бутанон, воду или их смесь.

170. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой смесь этилацетата и воды.

171. Способ по п.166, отличающийся тем, что pK_a указанной кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно 7.

172. Способ по п.166, отличающийся тем, что pK_a указанной кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно 4.

173. Способ по п.166, отличающийся тем, что pK_a в воде указанной кислоты составляет от приблизительно -10 до приблизительно 1.

174. Способ по п.166, отличающийся тем, что pK_a указанной кислоты в воде составляет от приблизительно -10 до приблизительно -3.

175. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой HCl , HBr , H_2SO_4 , метансульфоокислоту, бензолсульфоокислоту, п-толуолсульфоокислоту, трифторметансульфоокислоту, камфорсульфоокислоту, нафталин-1,5-дисульфокислоту, этан-1,2-дисульфокислоту, цикламиную кислоту, роданистоводородную кислоту, нафталин-2-сульфоокислоту или щавелевую кислоту.

176. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой HCl .

177. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанная кислота представляет собой HBr .

178. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанную кислоту добавляют в

газообразной форме.

179. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанная кислота растворена в органическом растворителе.

5 180. Способ по п.166, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой этилацетат (EtOAc), дихлорметан (ДХМ), изопропанол (IPA) или диоксан, гидрохинонсодержащий ансамицин в органическом растворителе, таком как ацетон, дихлорметан, хлороформ, дихлорэтан, хлорбензол, тетрагидрофуран (ТГФ), 2-метилтетрагидрофуран (2-МеТГФ), диэтиловый эфир, диглим, 1,2-
10 диметоксиэтан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), тетрагидропиранил (ТНР), диоксан, 2-этоксипутан, метилбутиловый эфир, метилацетат или 2-бутанон.

181. Способ по любому из пп.174-180, в котором R_1 означает гидроксил, R_2 означает водород, R_3 означает аллил, R_4 означает водород, R_5 означает H, R_6 и R_7 вместе образуют двойную связь, R_{20} означает метил, R_{21} означает метил, R_{22}
15 означает метил, R_{23} означает метил, R_{24} означает метил, R_{25} означает метил, R_{26} означает водород, R_{27} означает водород, W означает кислород, Q означает связь.

20

25

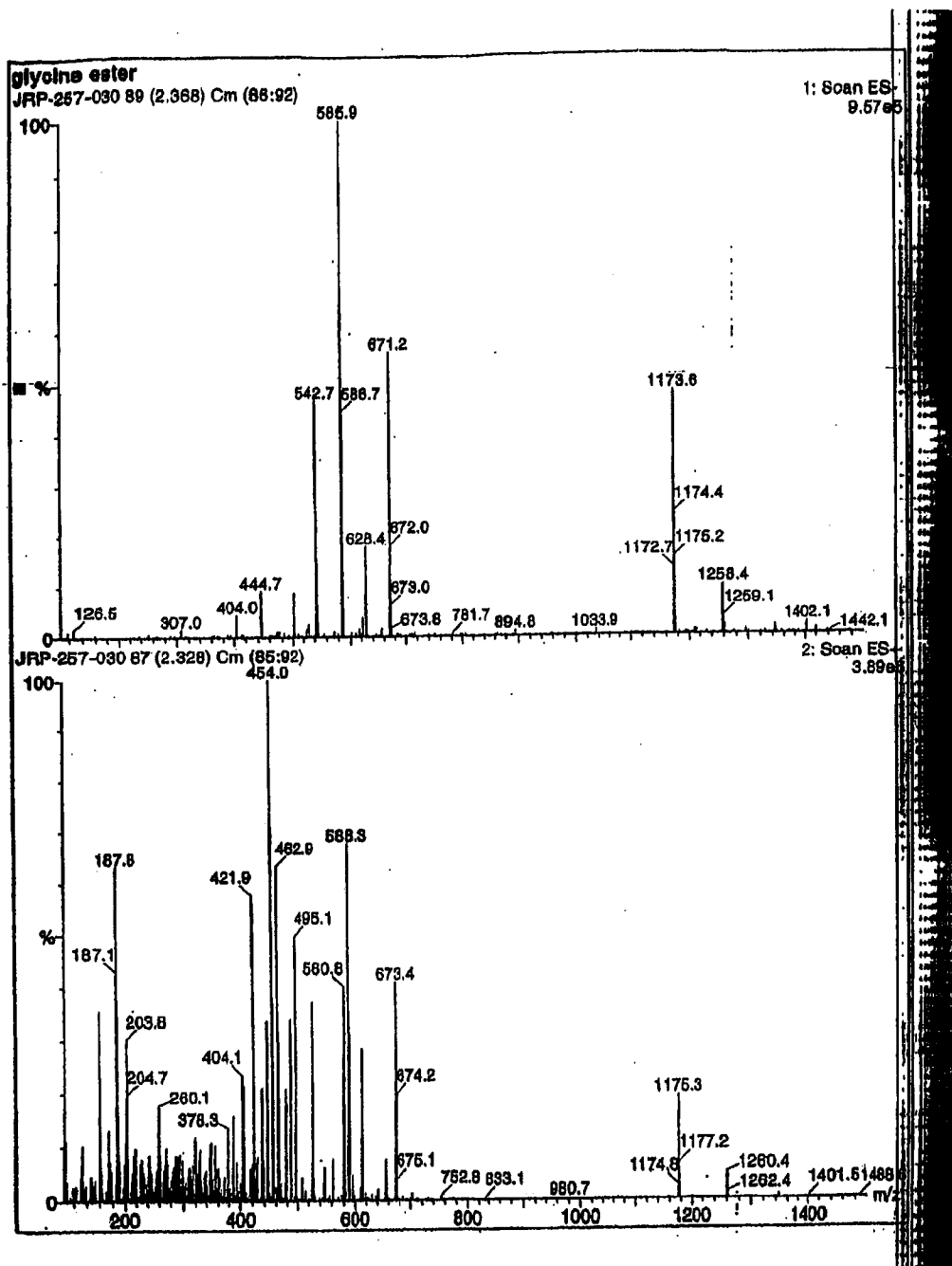
30

35

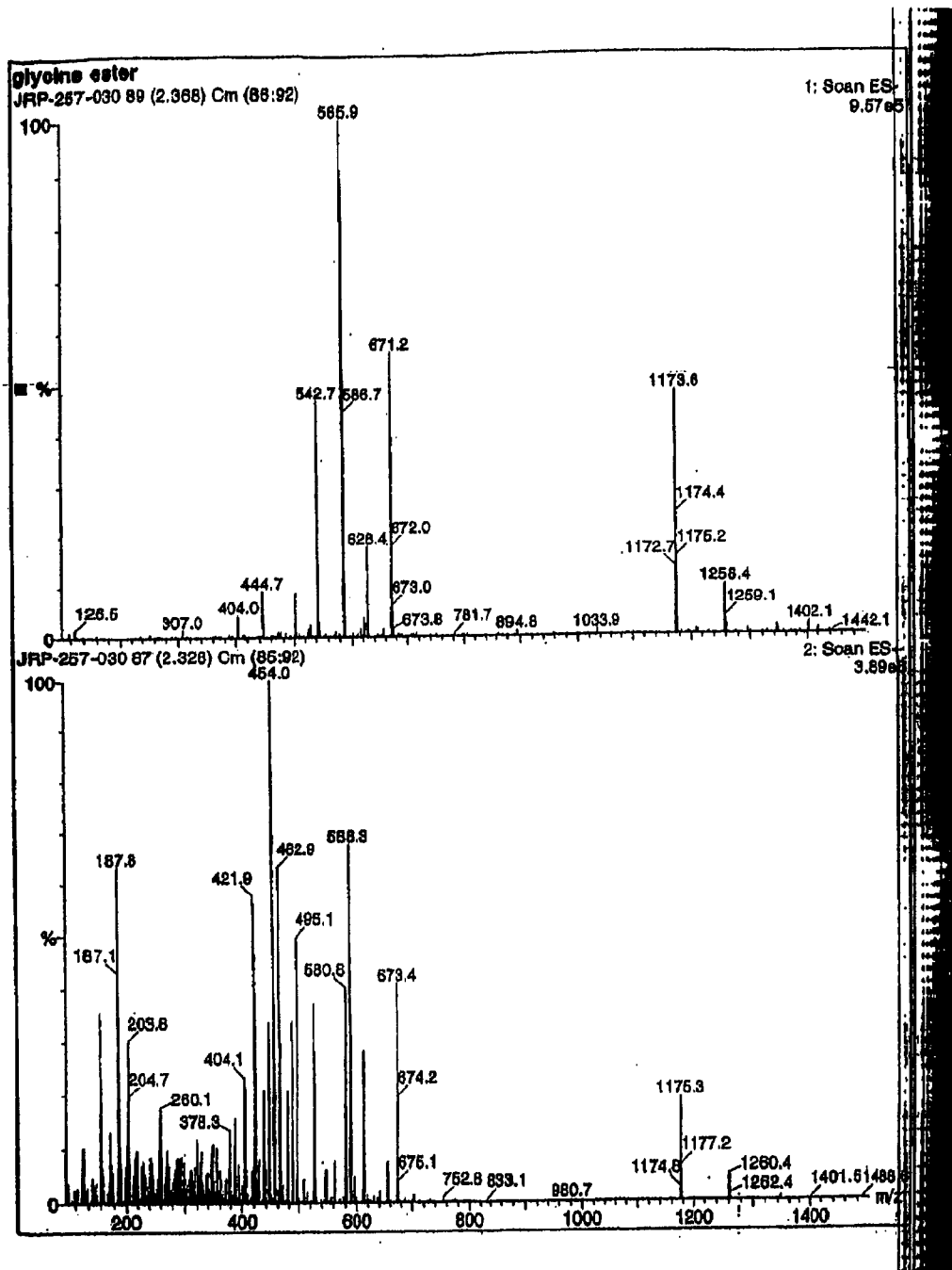
40

45

50



Фиг.1



Фиг.2

jporter / 040108009 / JRP-257-~~44~~
 PHOTON D2O d:/ SamTrack 32

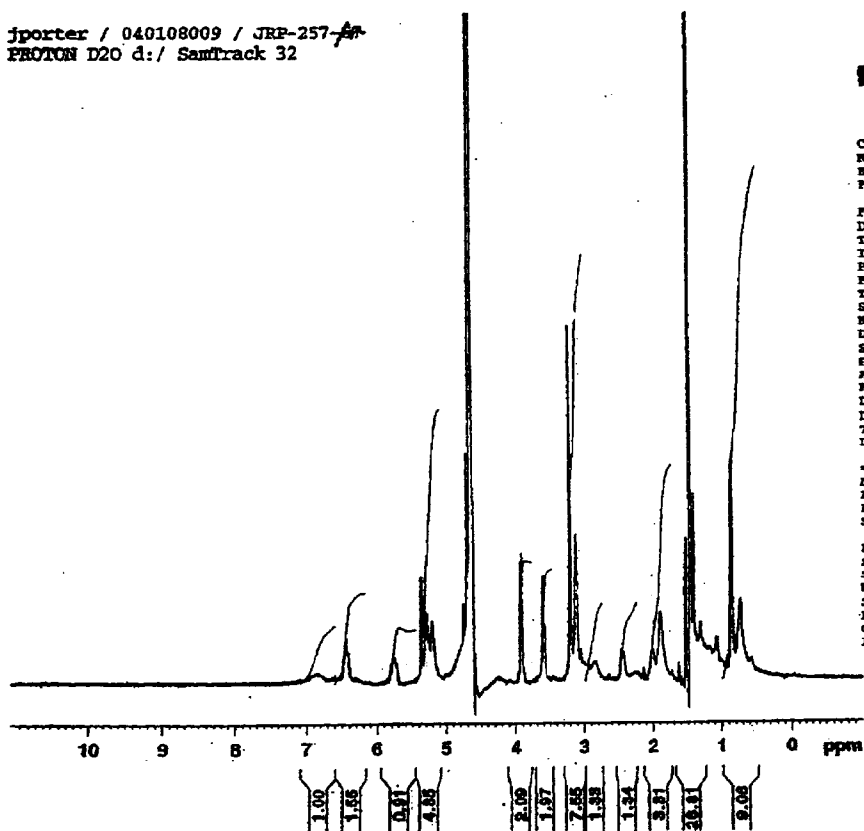


Current Data Parameters
 NAME 040108009
 EXPNO 10
 PROCNO 1

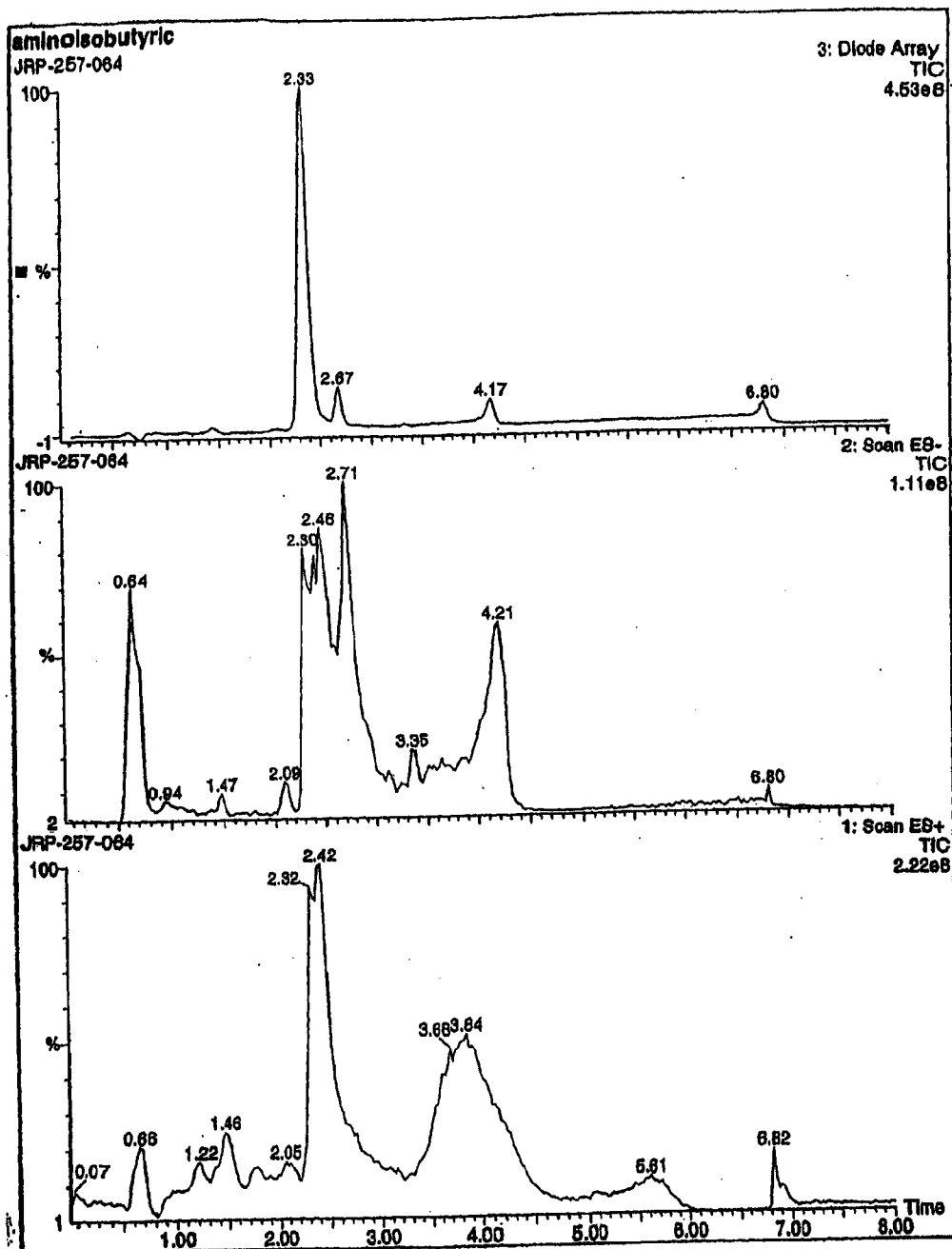
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040108
 Time 12.09
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWE 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 606.4
 DW 68.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 DL 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

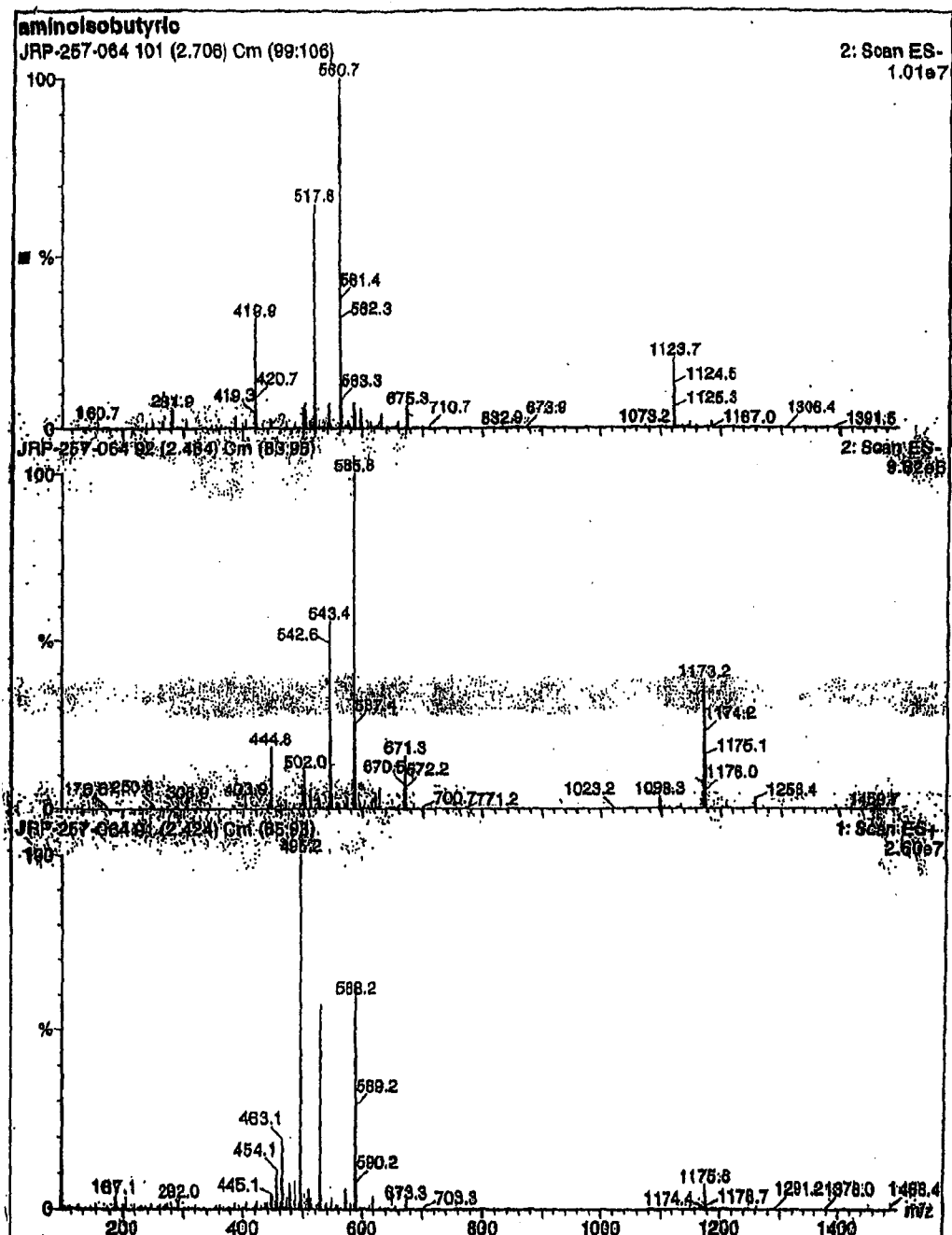
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300068 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 3



Фиг.4



Фиг.5

jporter / 040112010 / JRP-257-065
 PROTON D2O d:/ SamTrack 29

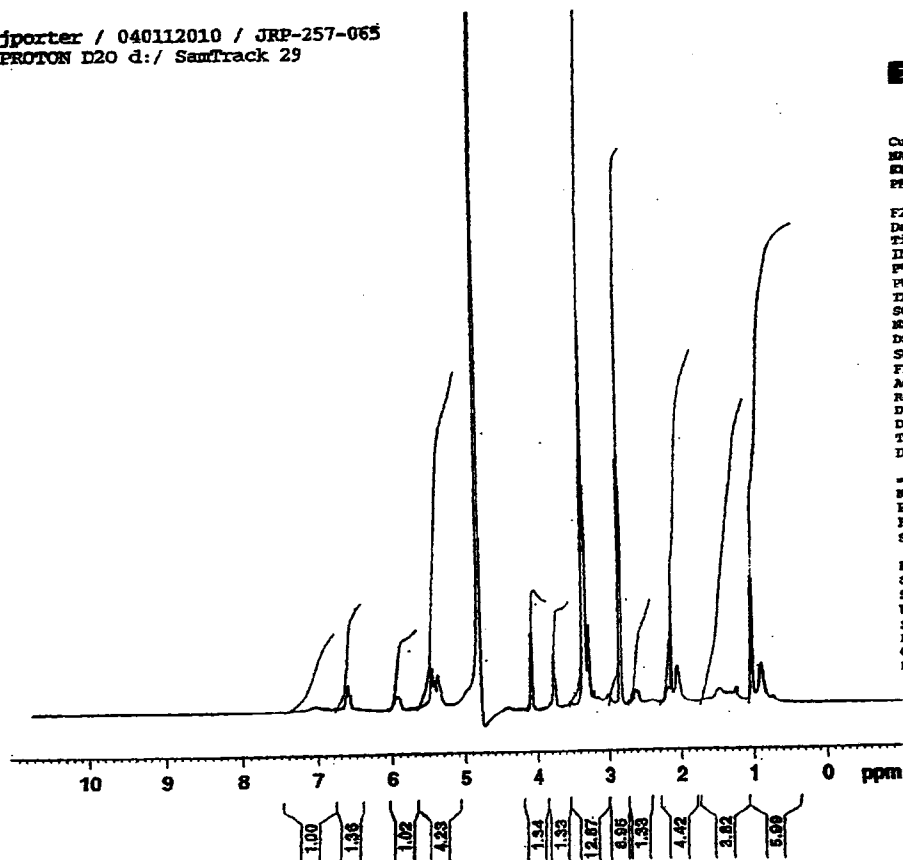


Current Data Parameters
 NAME 040112010
 EXPNO 10
 PROCNO 1

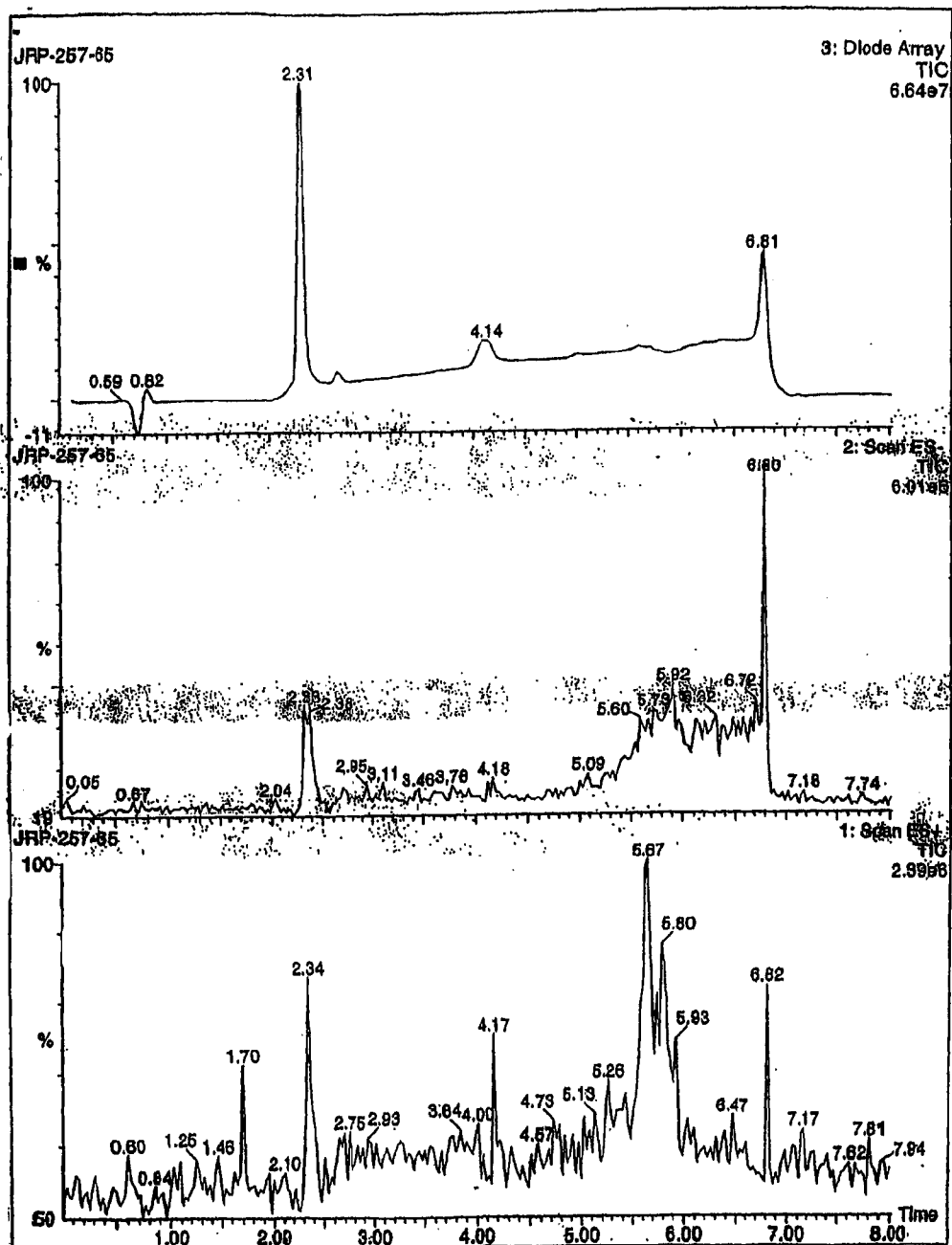
F2 - Acquisition Parameters
 Date 20040112
 Time 18.23
 INSTRUM spect
 P1PROB 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SSB 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 362
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

Channel f1
 NUCL 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

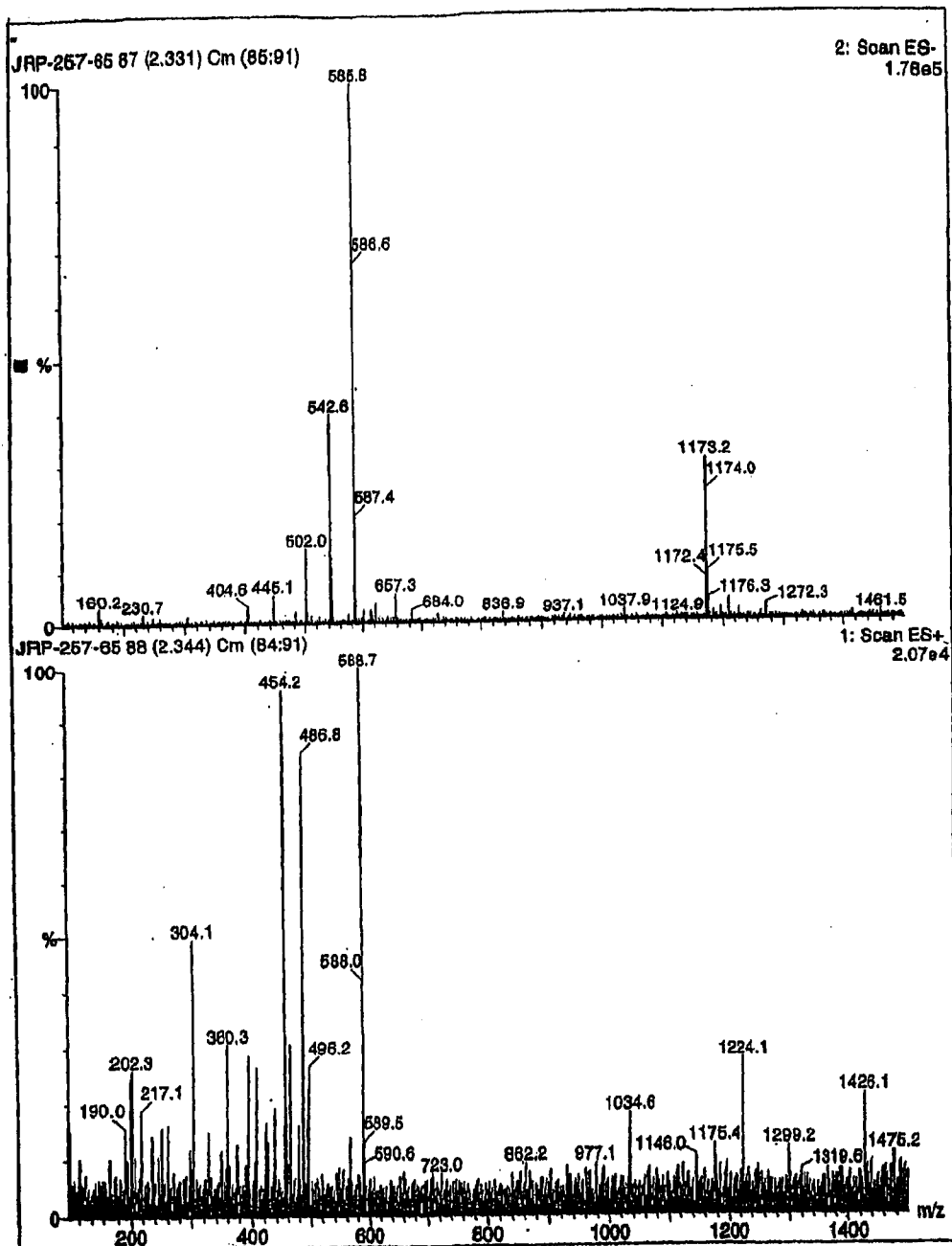
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300473 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 6



Фиг.7



Фиг.8

jporter / 040119002 / JRP-IFI-257-71
 PROTON D2O d:/ SamTrack 51

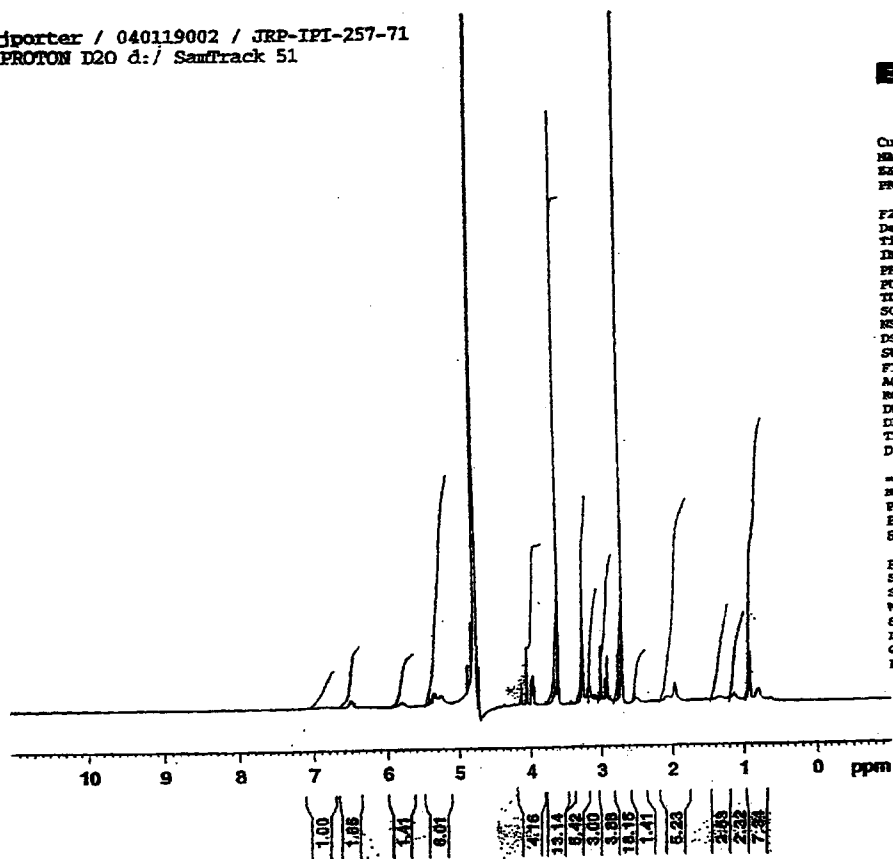


Current Data Parameters
 NAME 040119002
 EXPNO 10
 PROCNO 1

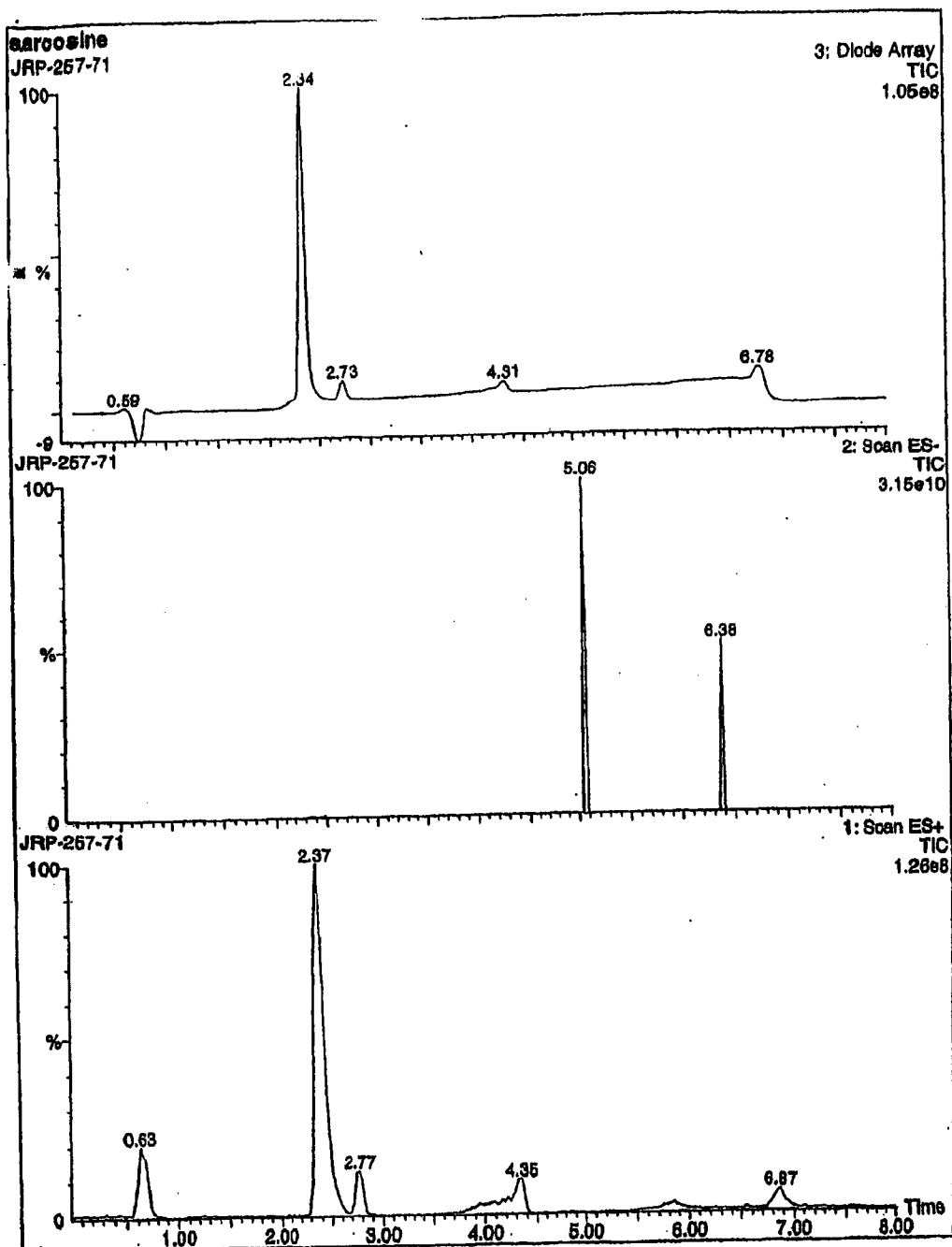
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040119
 Time 16.09
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 406.4
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

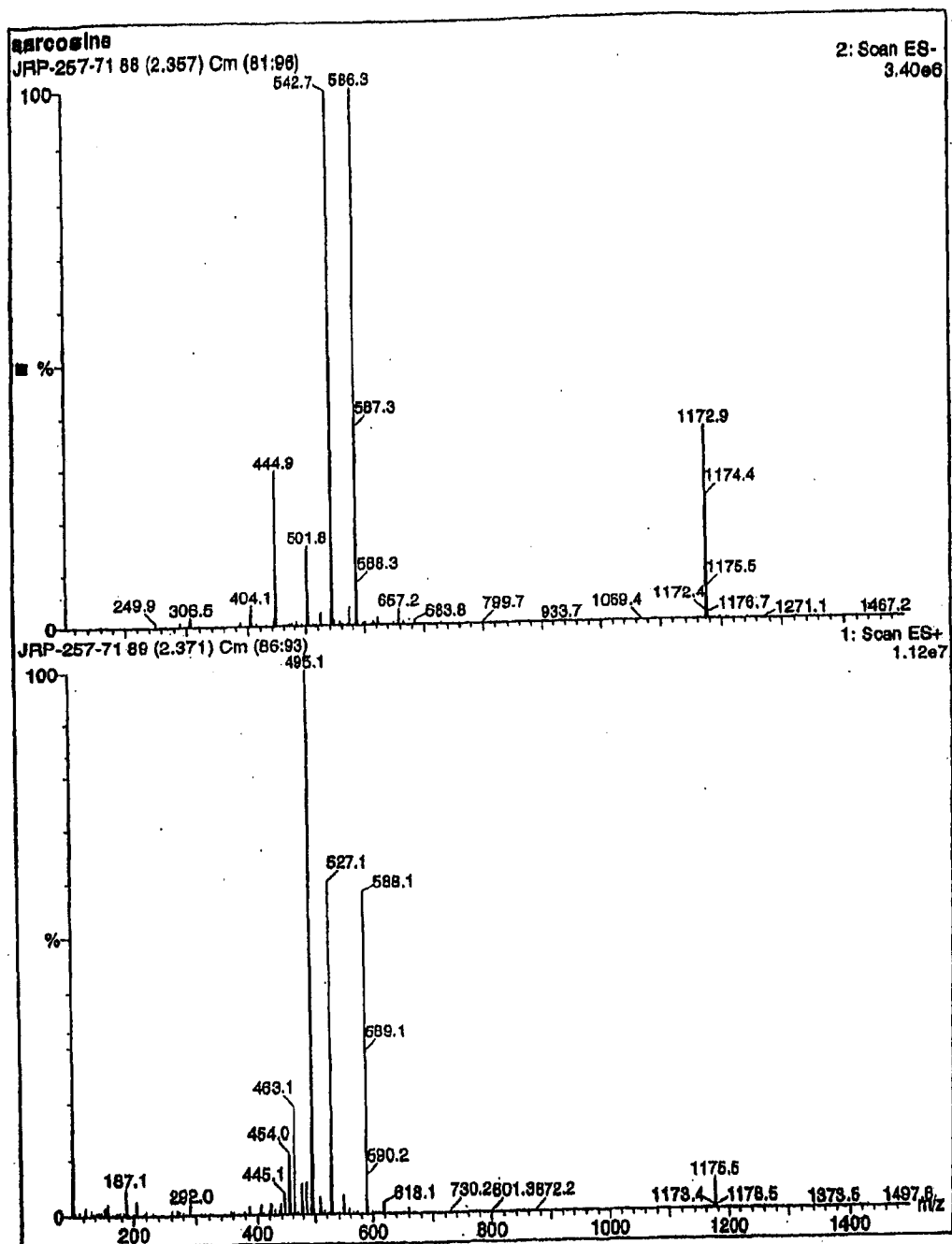
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300142 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 9



Фиг.10



Фиг.11

jporter / 040119001 / JRP-IP1-257-75
 PROTON D2O d:/ Samtrack 50

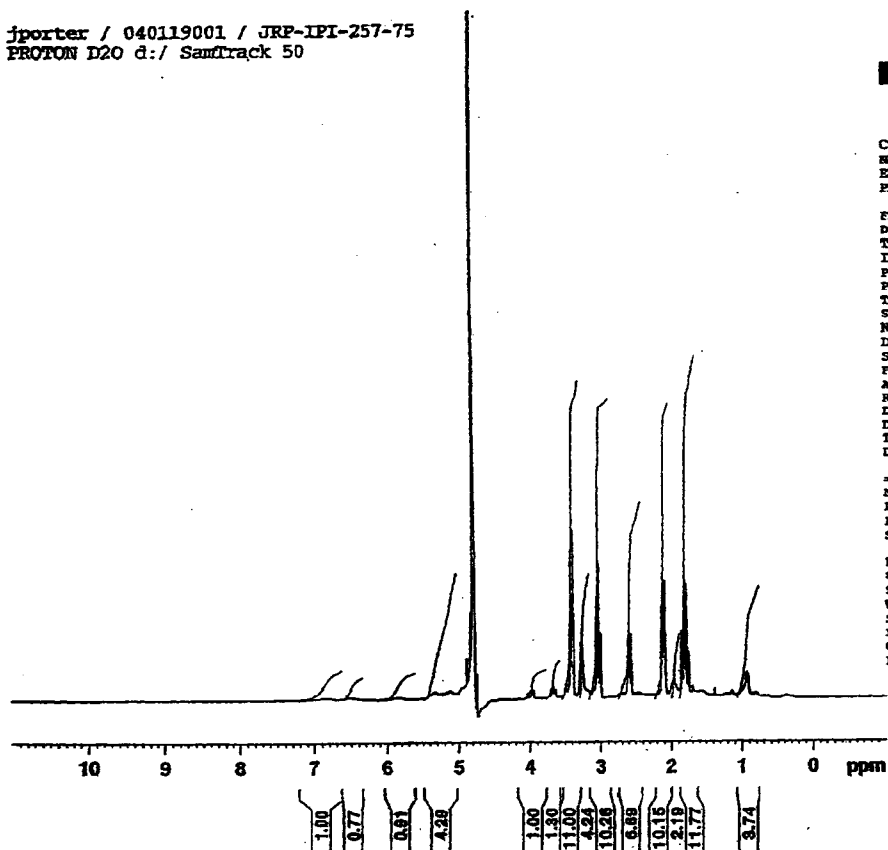


Current Data Parameters
 NAME 040119001
 EXPR 10
 PROCNO 1

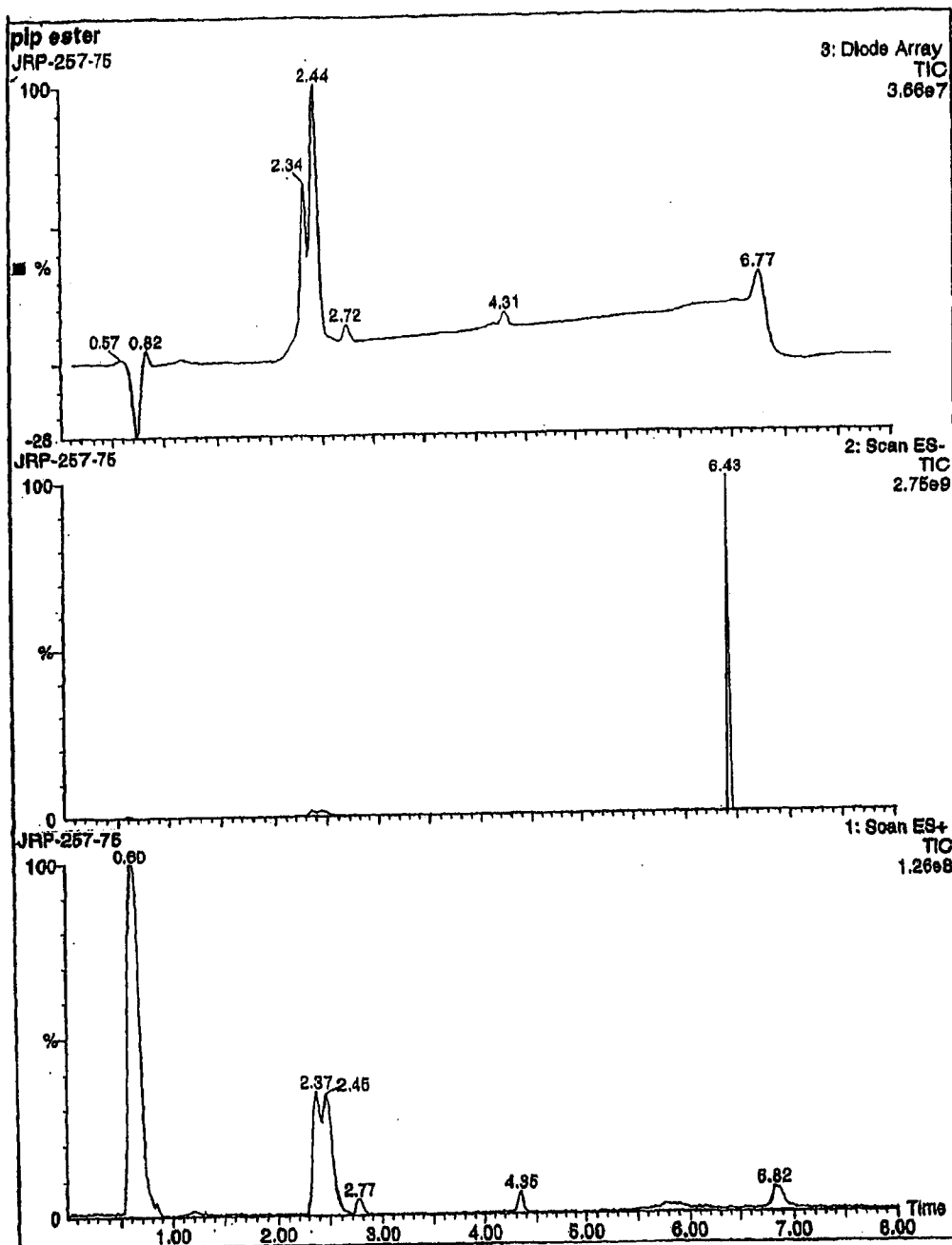
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040119
 Time 15.50
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 406.4
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

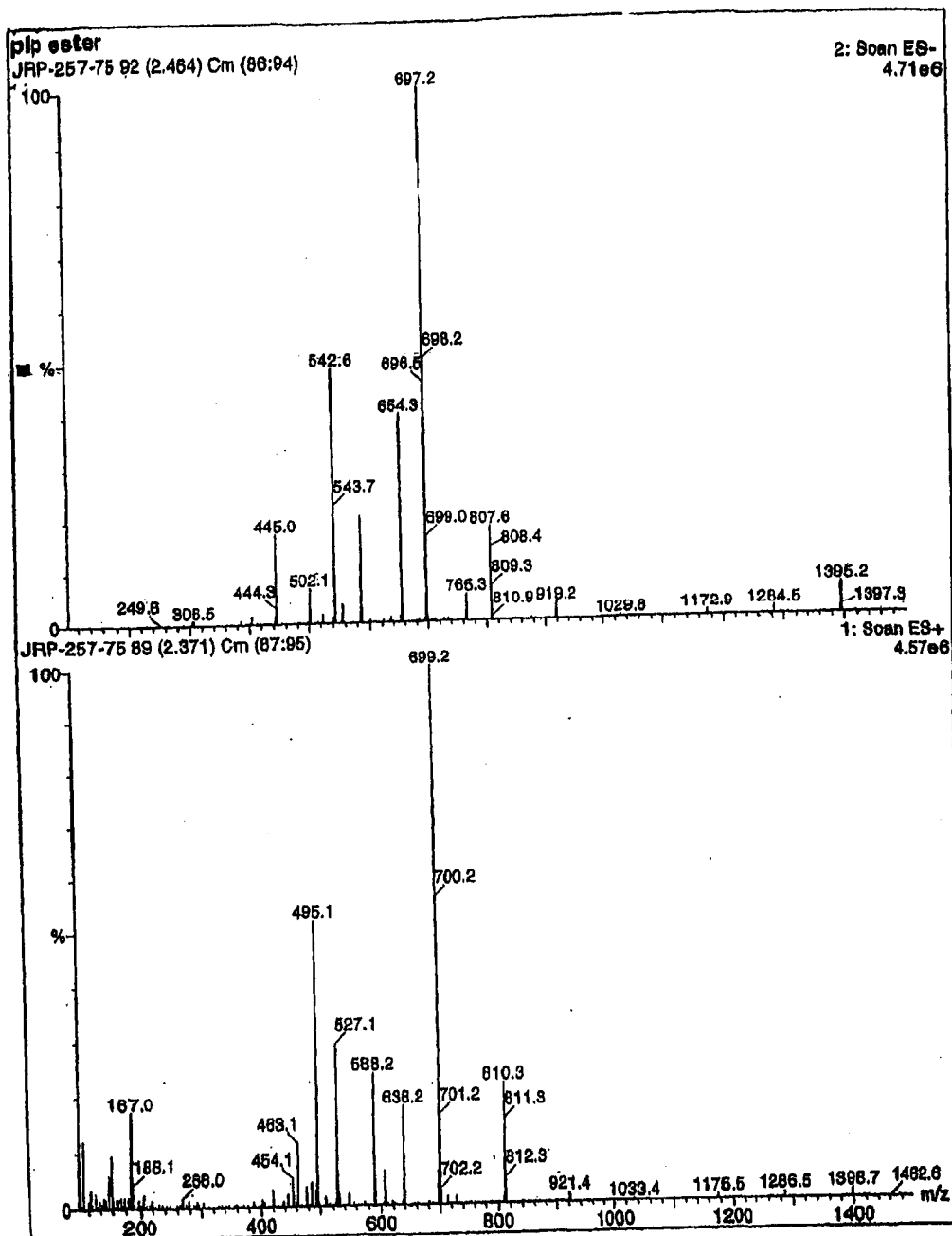
F2 Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300978 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LA 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



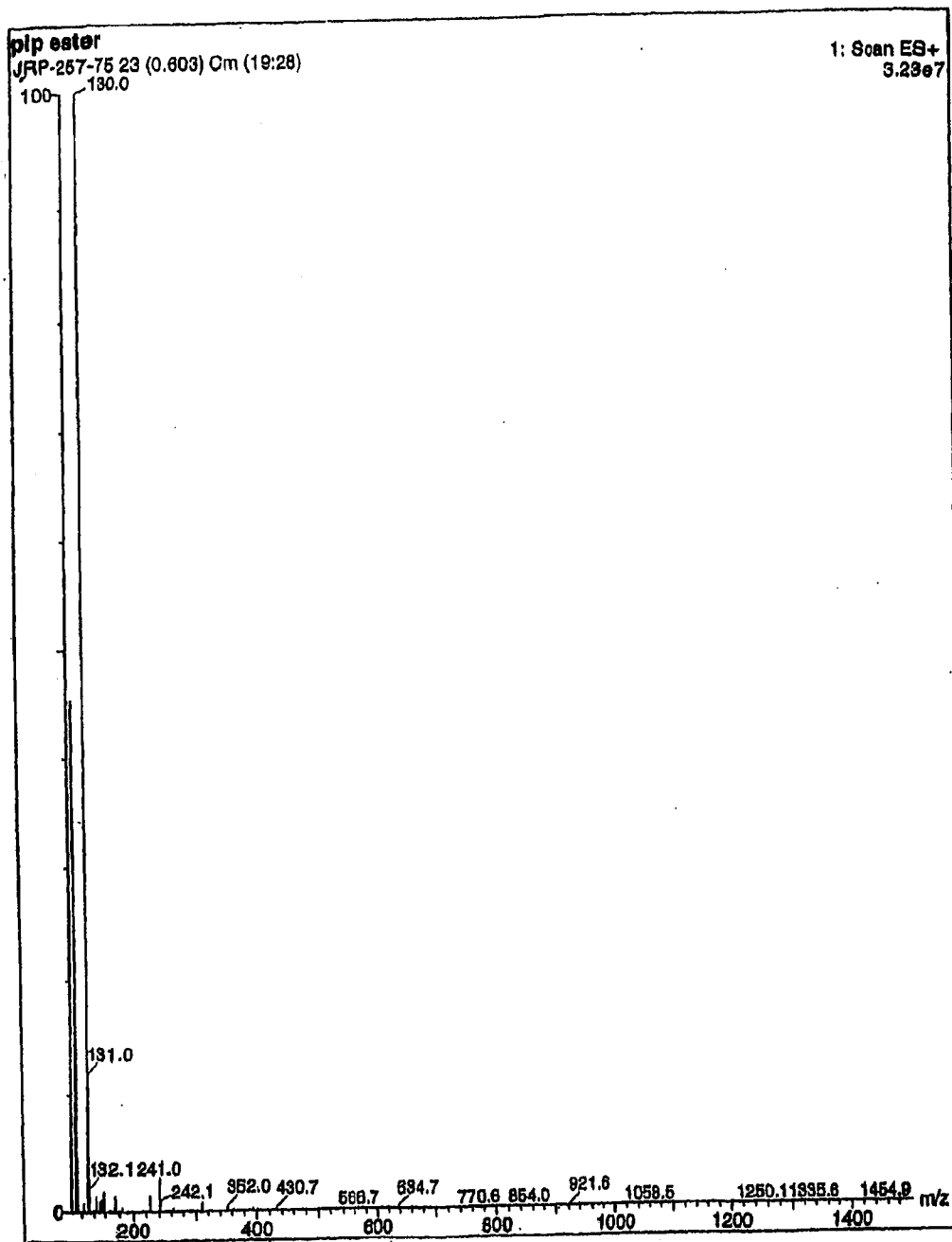
Фиг. 12



Фиг.13



Фиг.14



Фиг.15

jporter / 040119003 / JRP-IFI-257-66
 PROTON D2O d:/ SamTrack 59

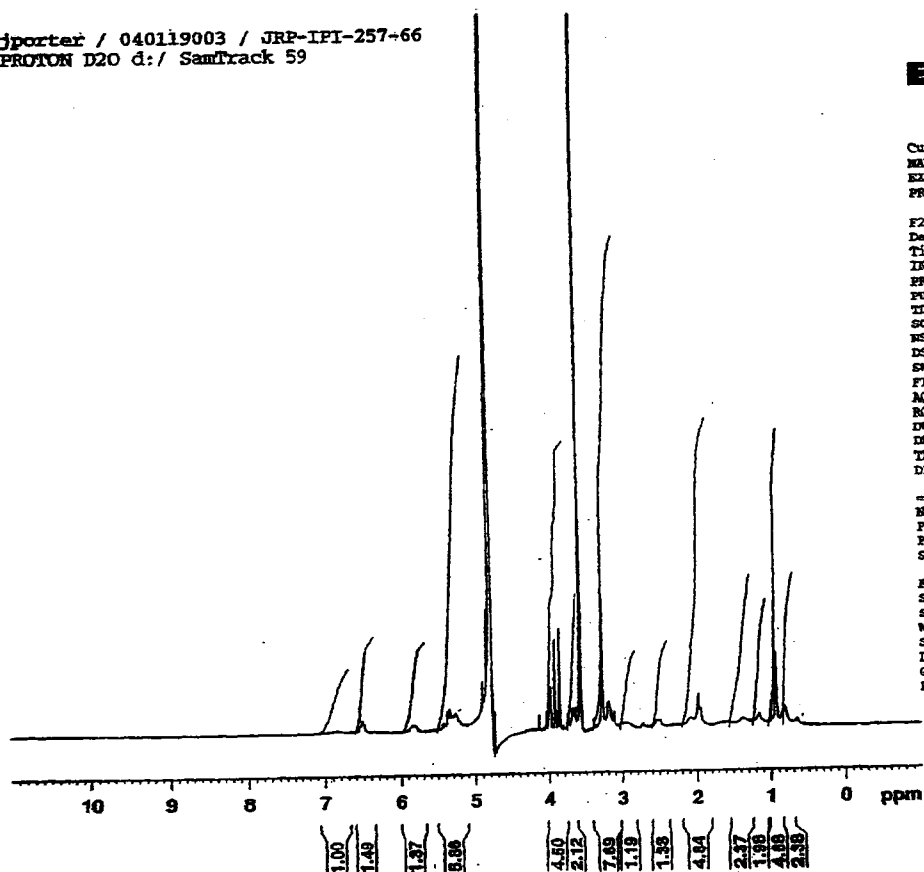


Current Data Parameters
 NAME 040119003
 EXPNO 10
 PROCNO 1

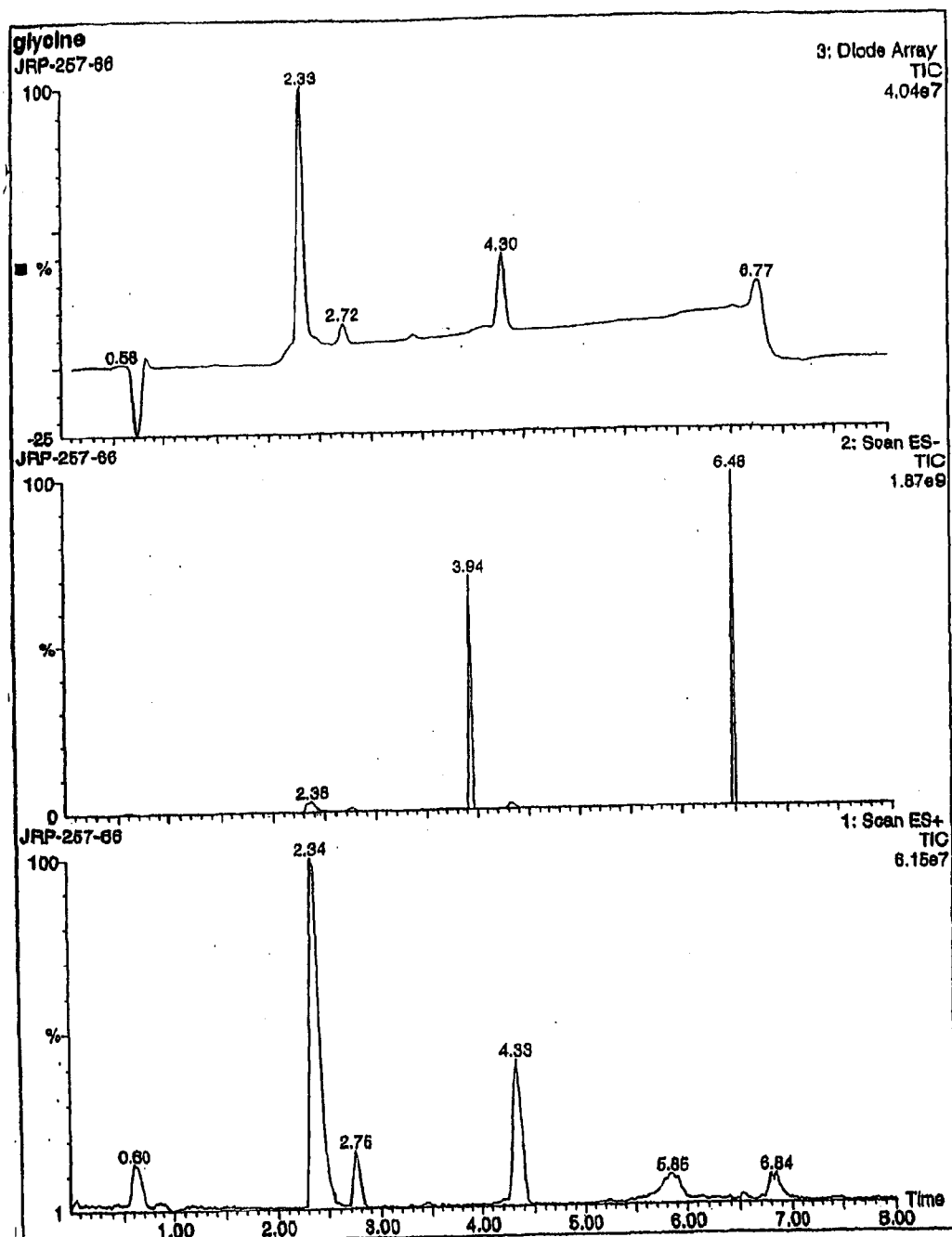
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040119
 Time 17.19
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm BBO EB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWE 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 362
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

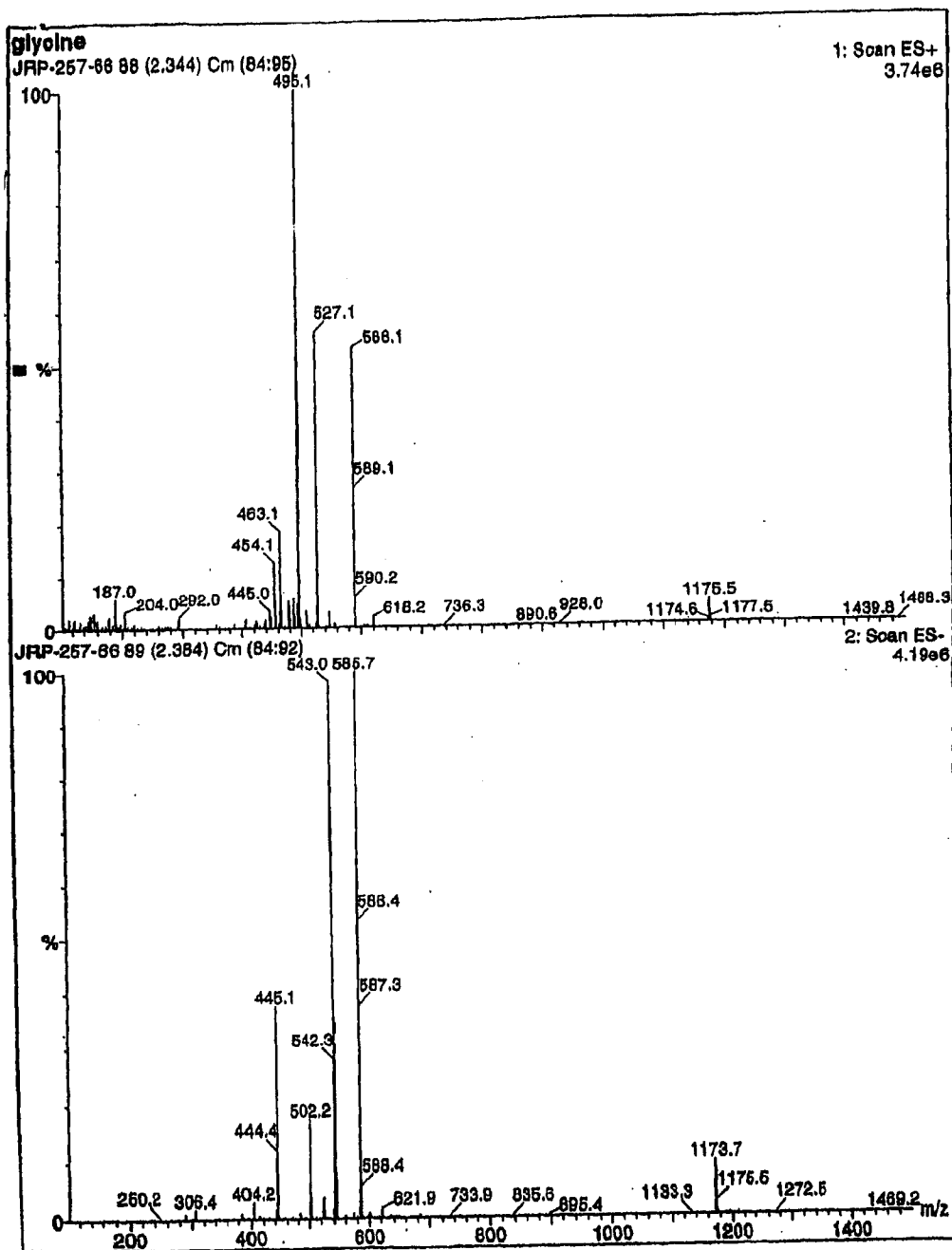
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300141 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 16



Фиг.17



Фиг.18

jporter / 040126019 / JRP-IPI-257-082
 PROTON D2O d:/ Samtrack 22

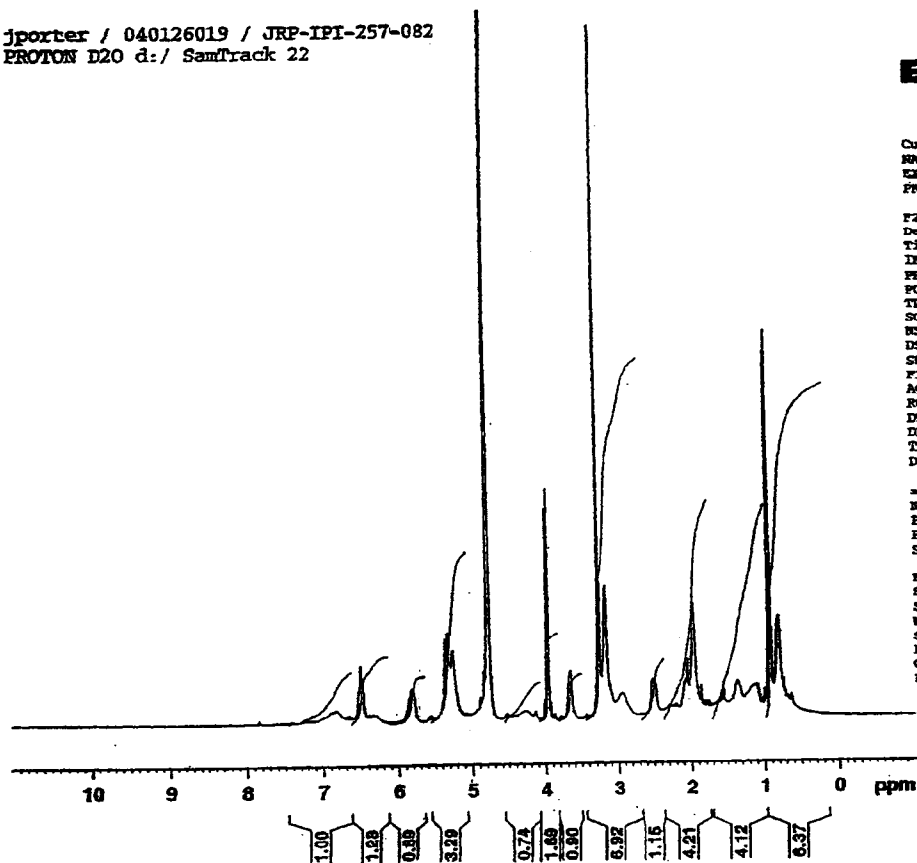


Current Data Parameters
 NAME 040126019
 EXPTNO 10
 PROCNO 1

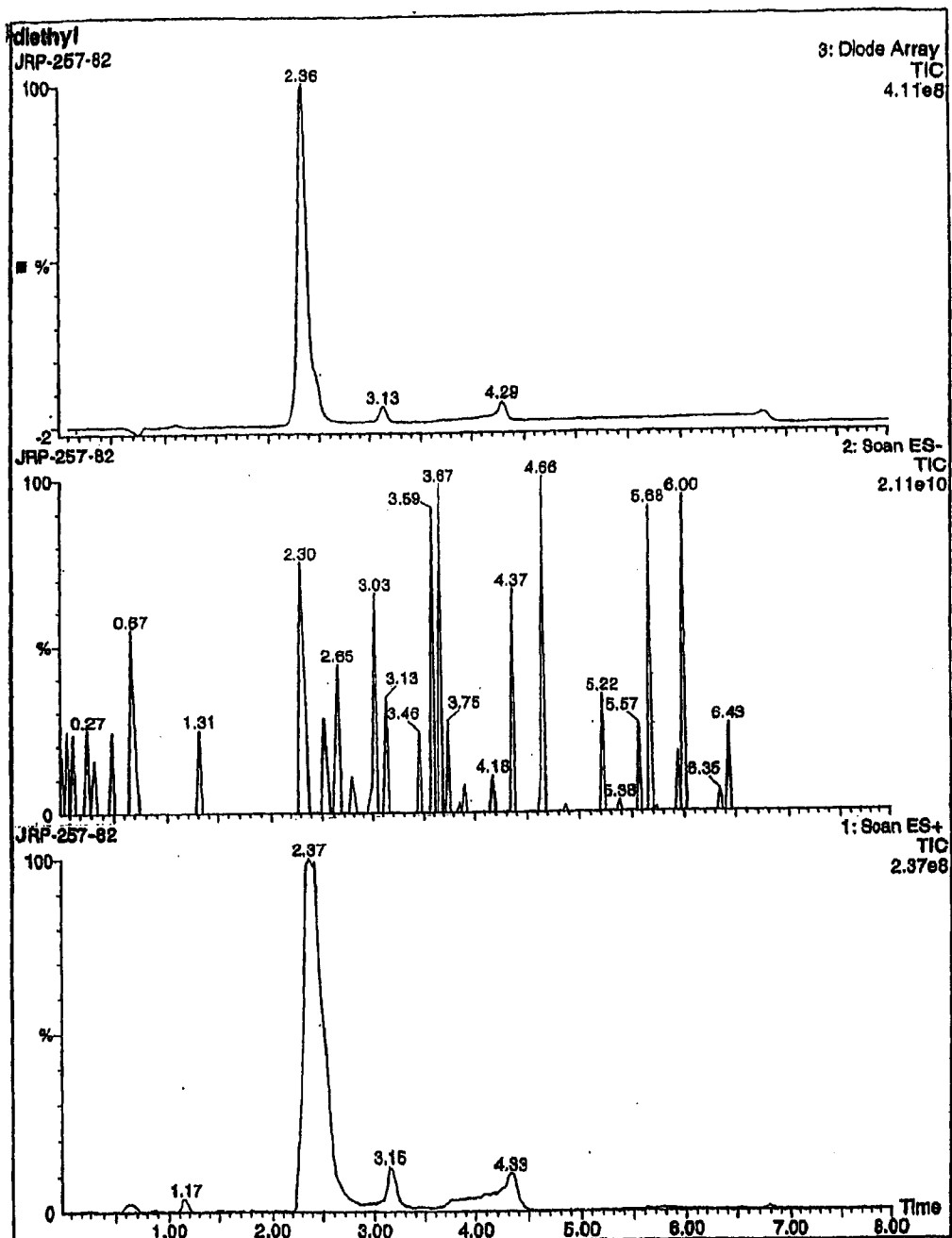
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040126
 Time 13.54
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWE 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RQ 203.2
 RG 60.400 usec
 DW 6.00 usec
 DE 300.0 K
 DI 1.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUCL1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

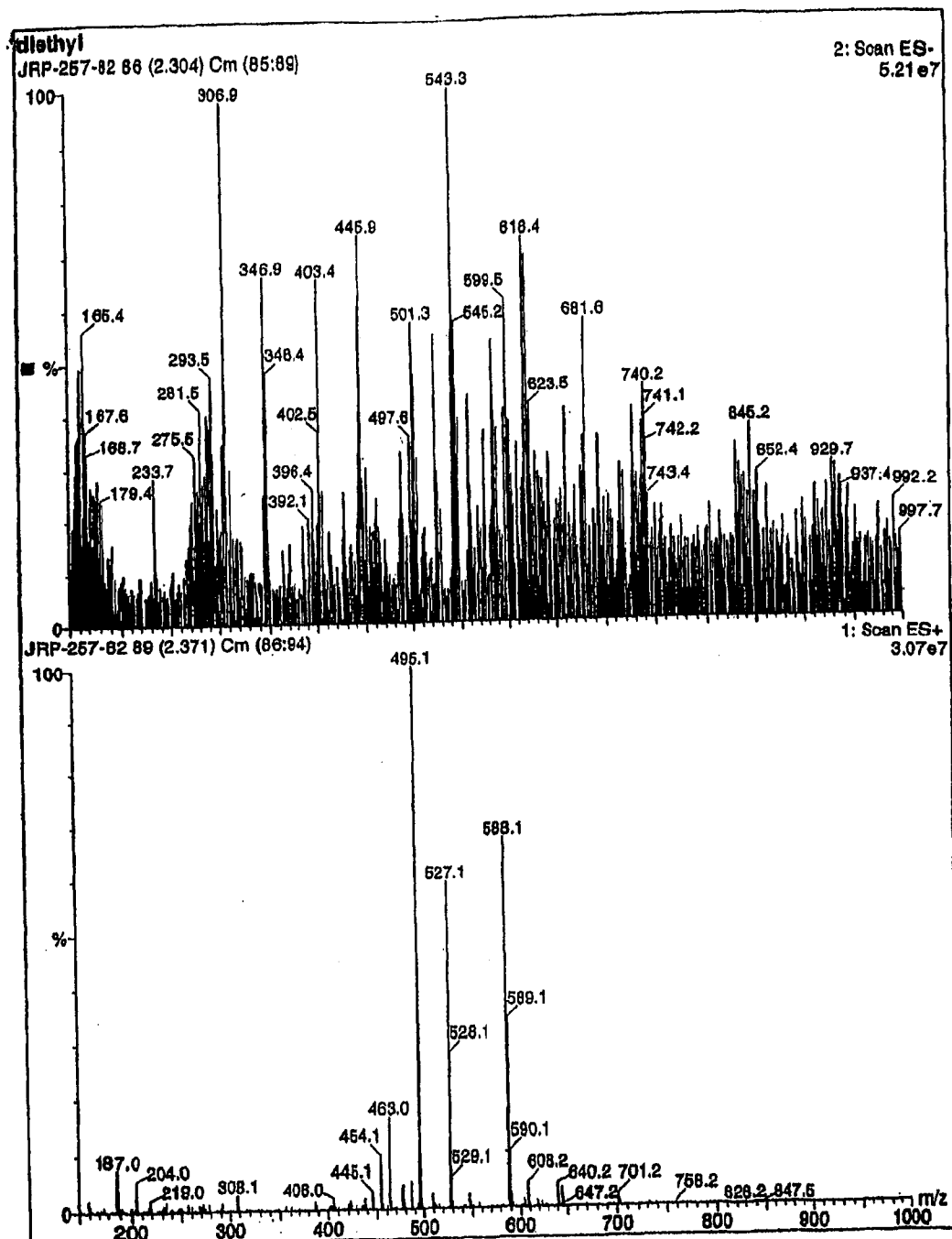
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300999 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



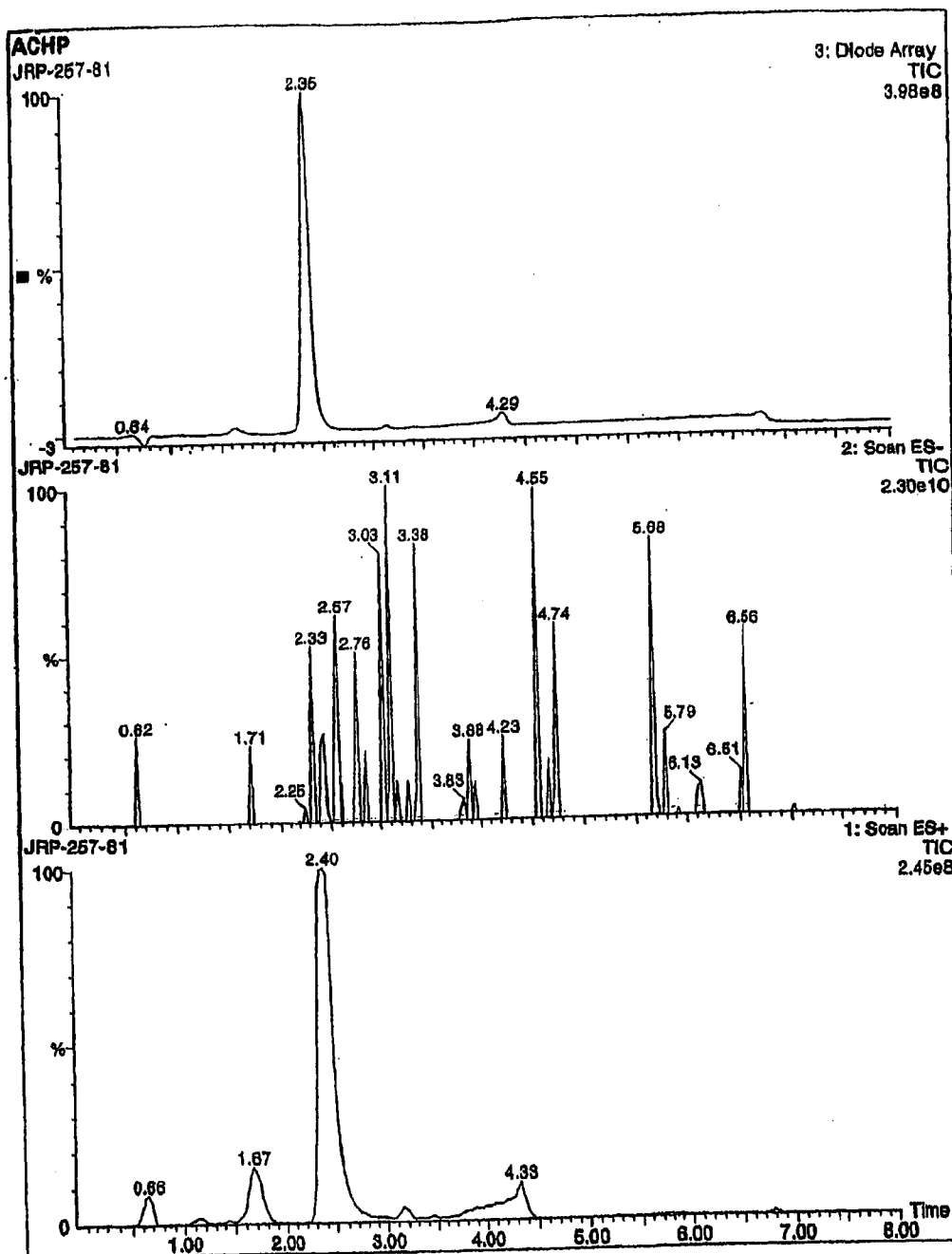
Фиг. 19



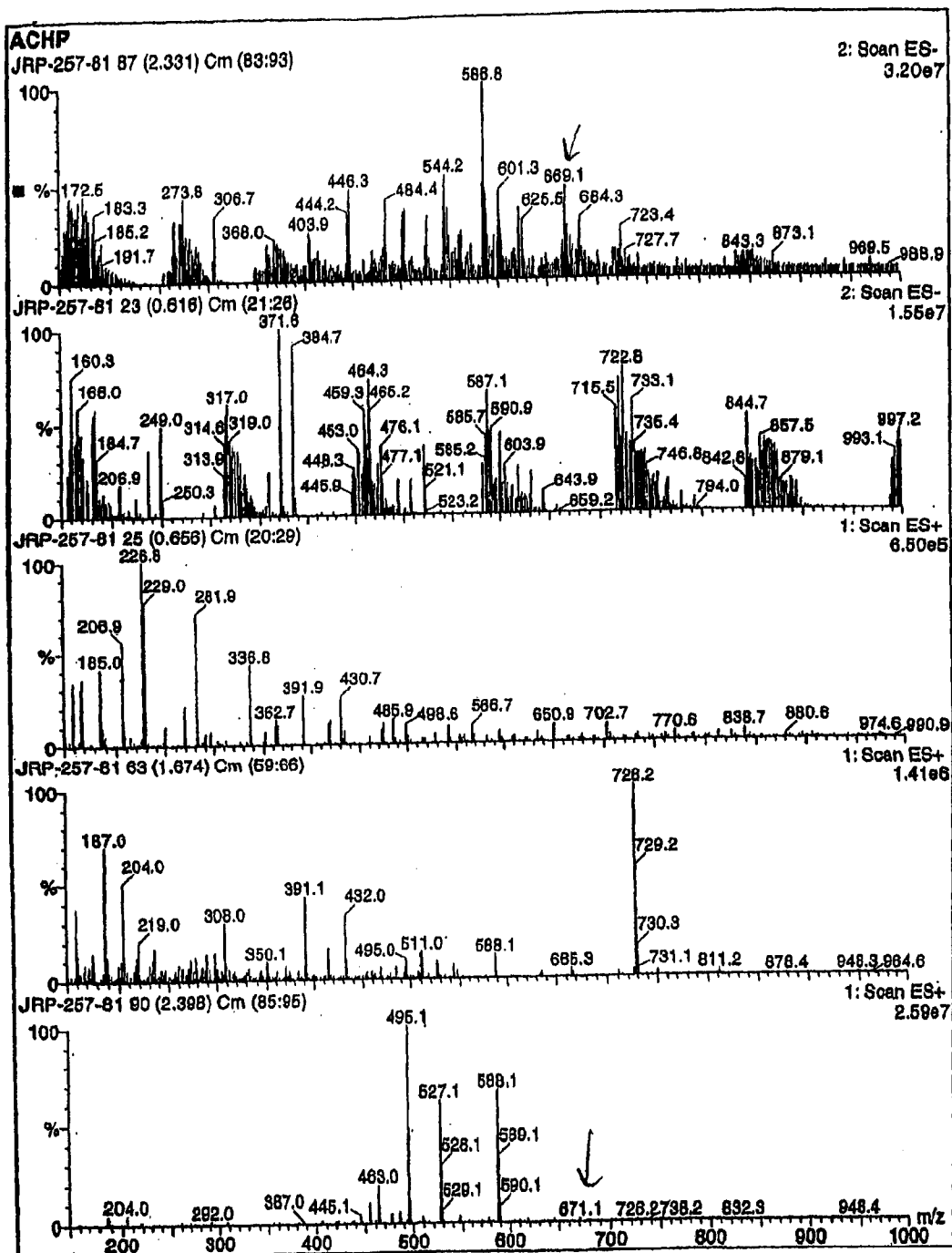
Фиг.20



Фиг.21



Фиг.23



Фиг.24

jporter / 040126039 / JPorter-IPI-257-080
 PROTON D2O d:/ SanTrack 50

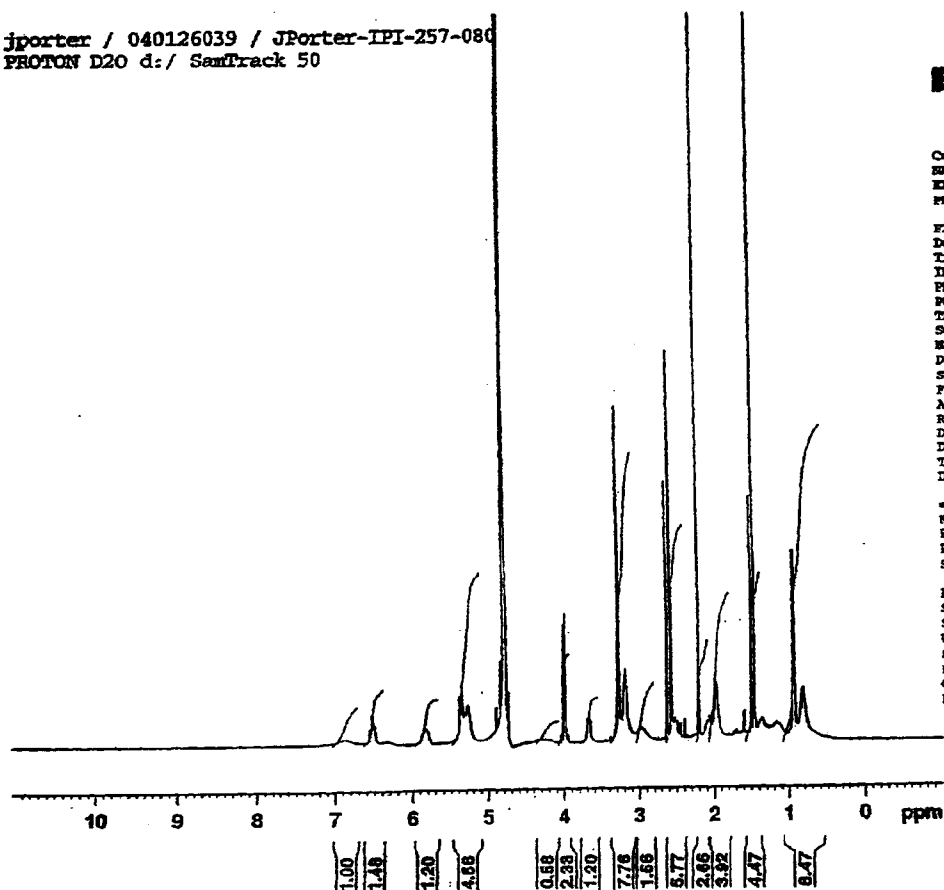


Current Data Parameters
 NAME 040126039
 EXPNO 10
 PROCNO 1

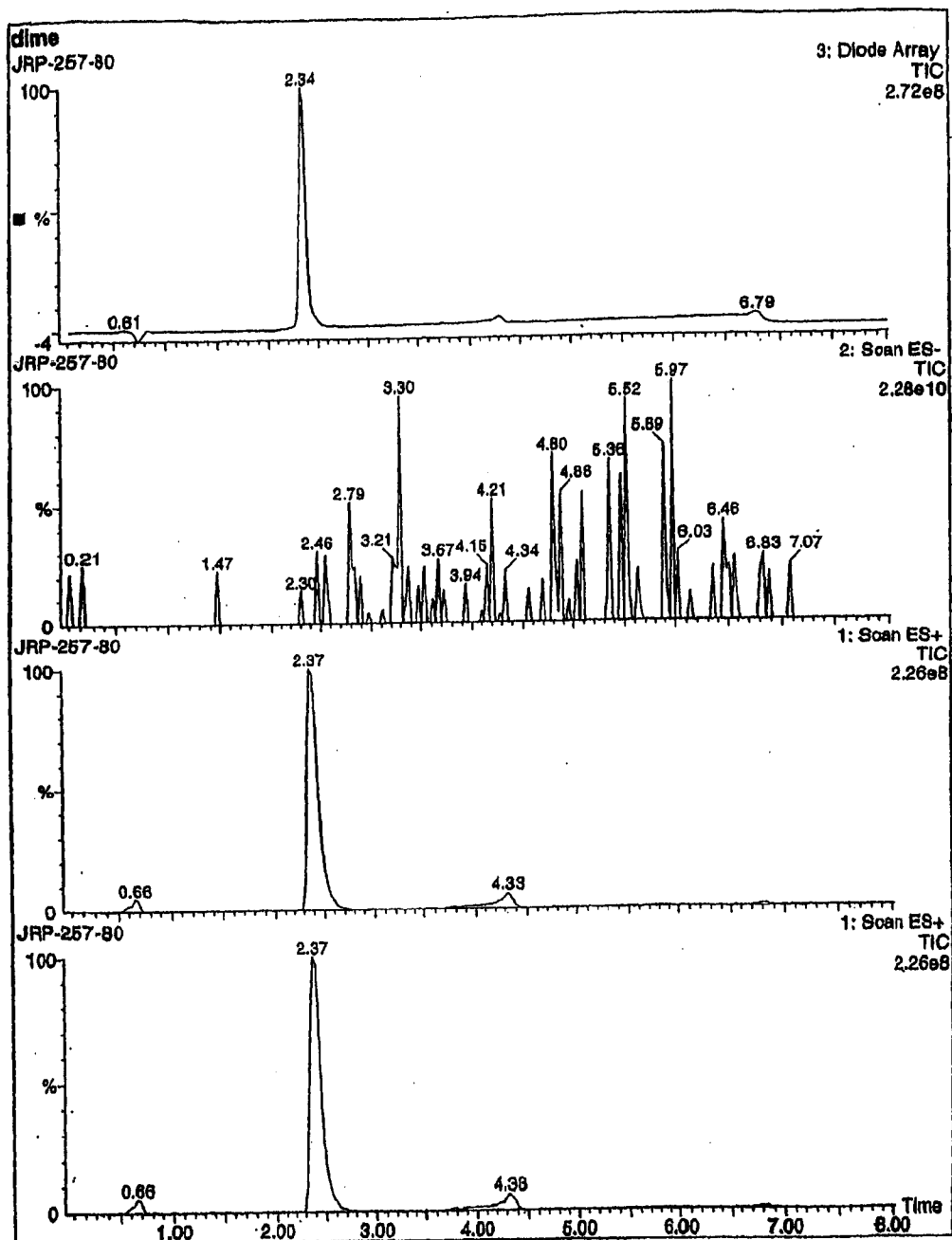
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040126
 Time 18.00
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 322.5
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -1.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

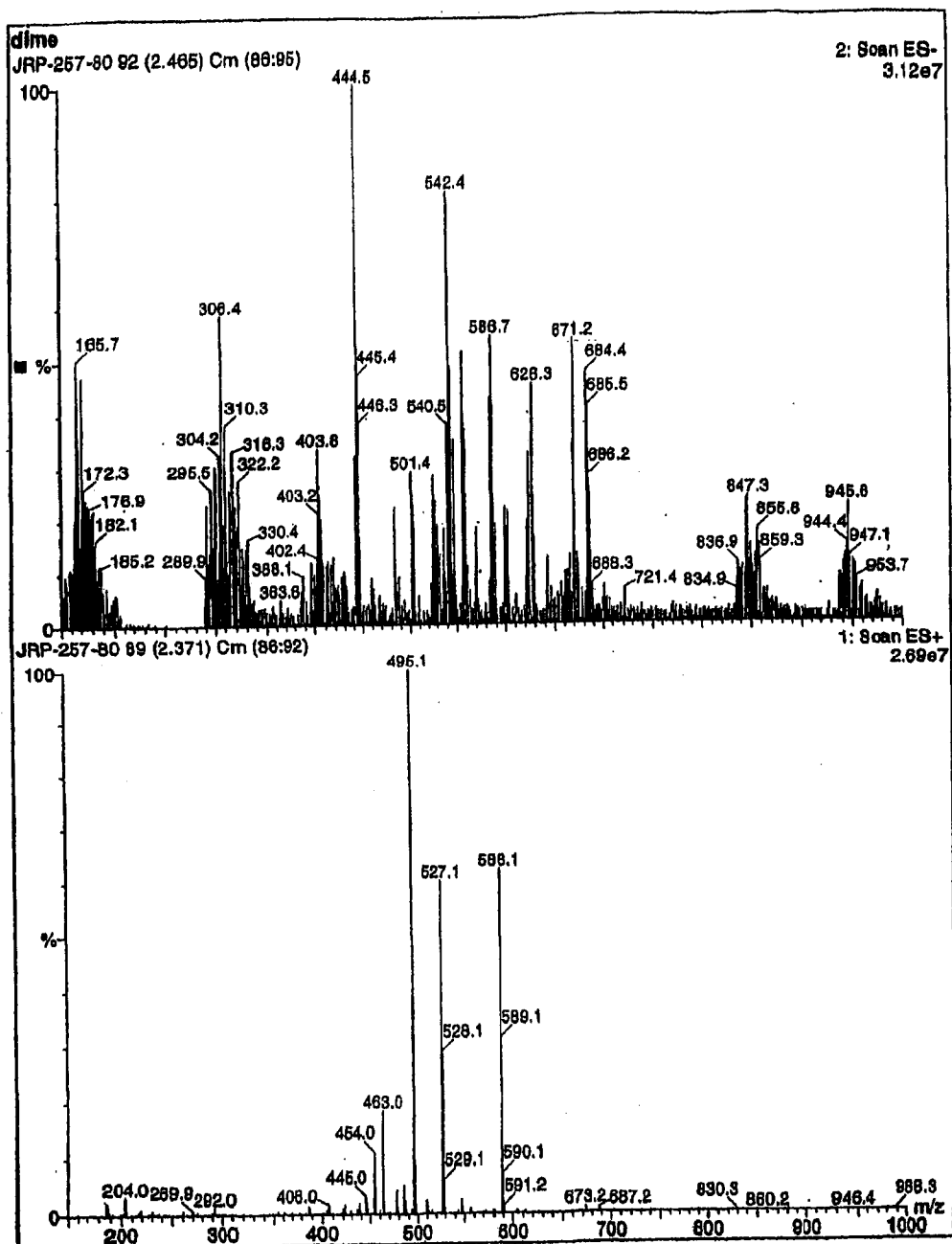
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300991 MHz
 WDW EN
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 25



Фиг.26



Фиг.27

jporter / 040126047 / JRP-IPI-257-083
 PROTON D2O d:/ SamTrack 5

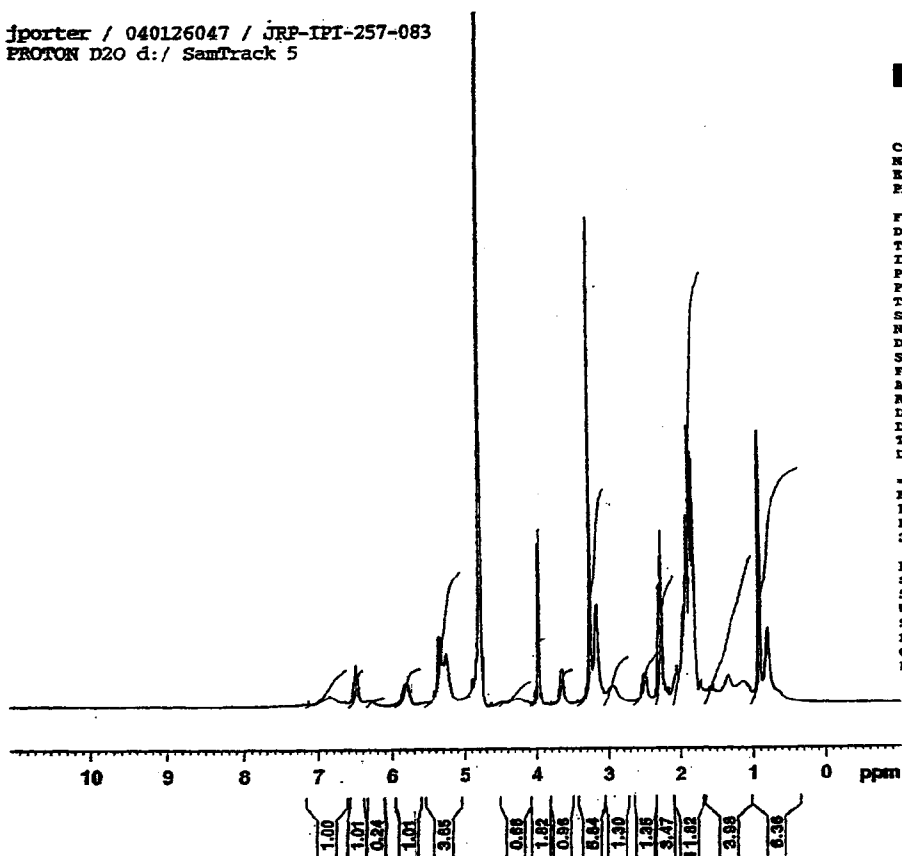


Current Data Parameters
 NAME 040126047
 K1PNO 10
 PROCNO 1

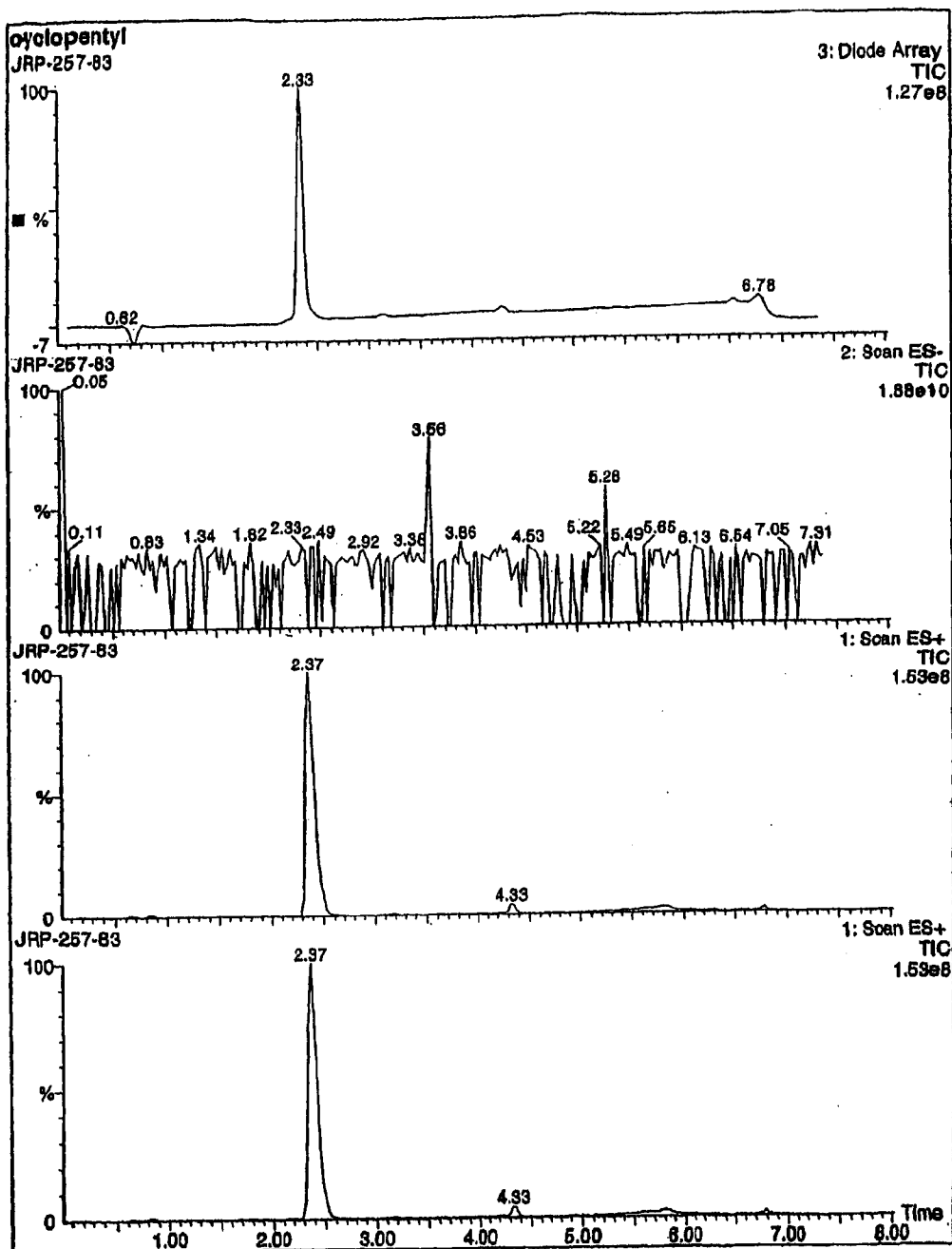
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040126
 Time 21.15
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 203.2
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

CHANNEL f1
 NUCL 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

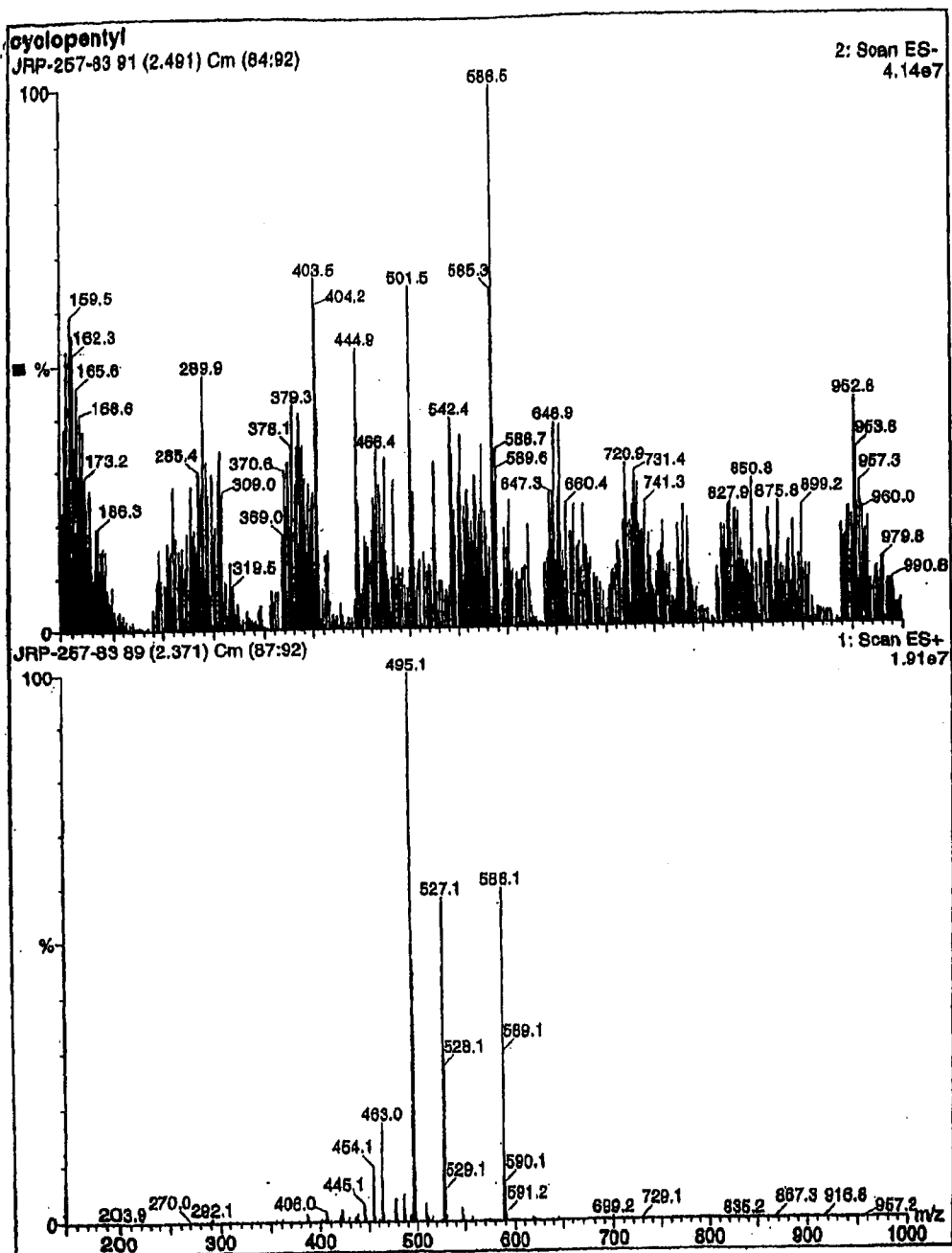
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300981 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 28



Фиг.29



Фиг.30

jporter / 040122006 / JRP-IFT-257-76
 PROTON D2O d:/ Samtrack 10

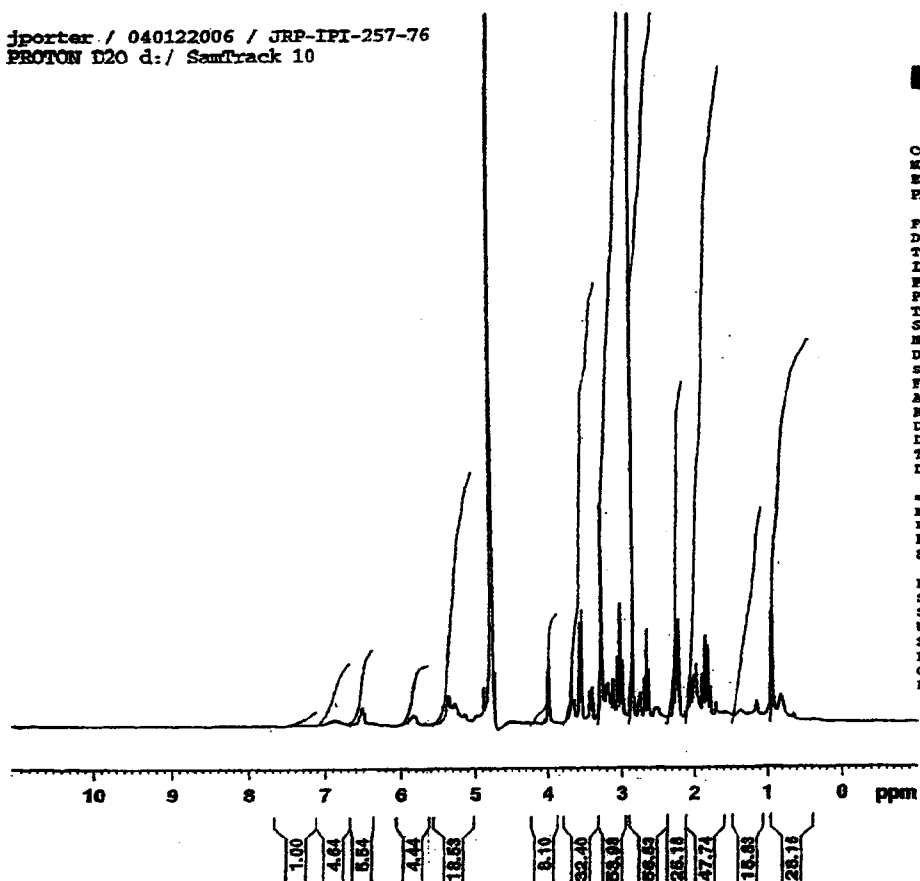


Current Data Parameters
 NAME 040122006
 EXPNO 10
 PROCNO 1

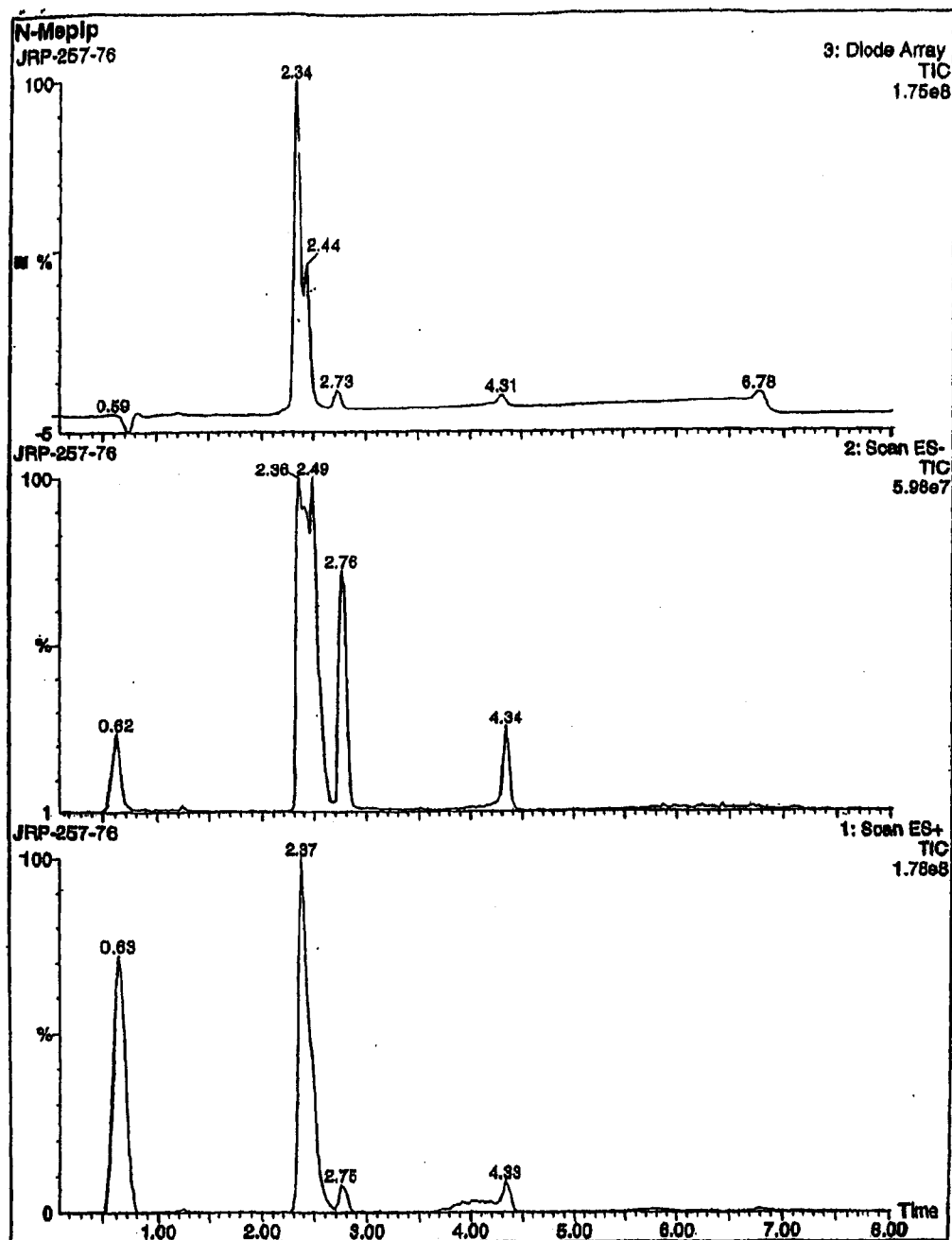
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040122
 Time 13.59
 INSTRUM spect
 PULPROG 5 mm BBO BB-1H
 TO 65536
 SOLVENT D2O
 NS 128
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 362
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 DL 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

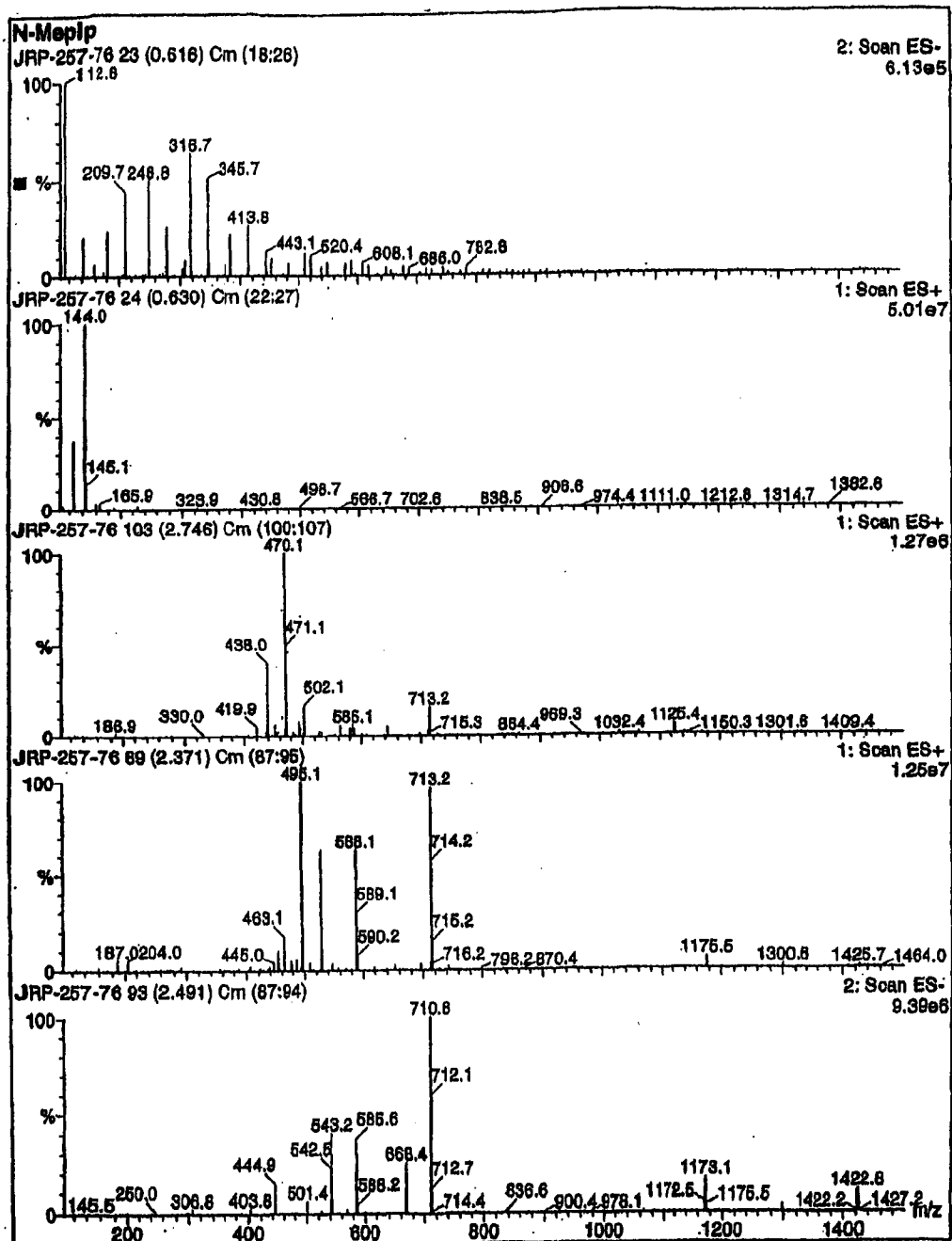
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300990 MHz
 MM 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Фиг. 31

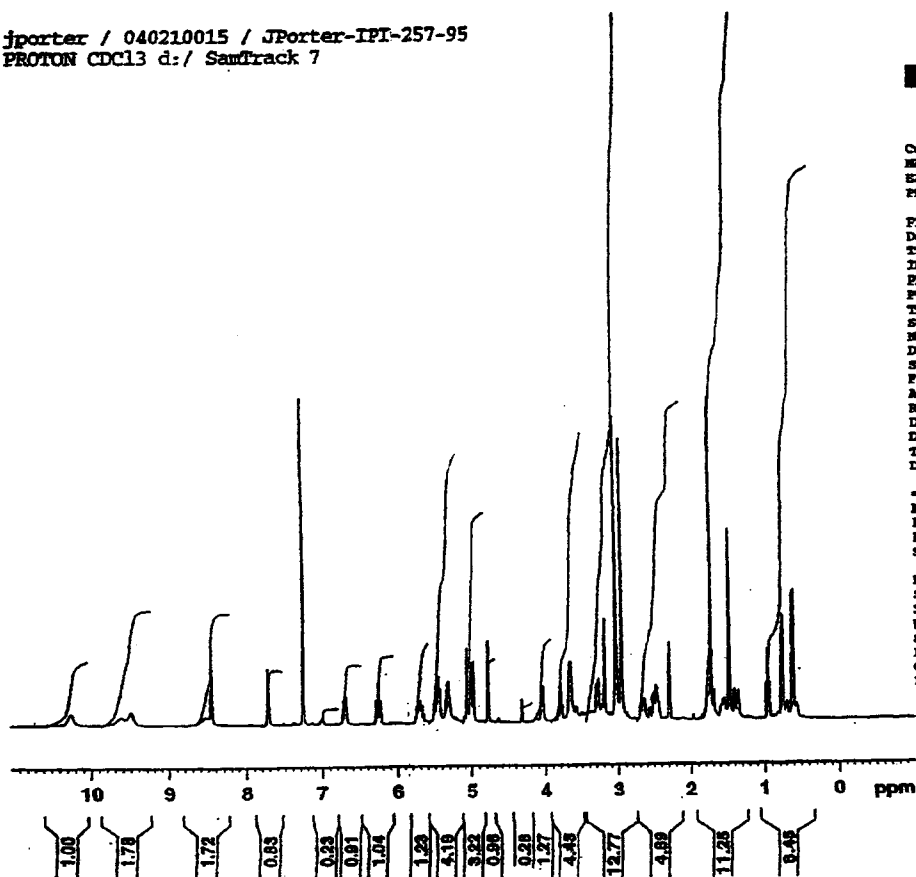


Фиг.32



Фиг.33

jporter / 040210015 / JPorter-IFI-257-95
PROTON CDCl3 d:/ SamTrack 7



Current Data Parameters
NAME 040210015
EXPNO 10
PROCNO 1

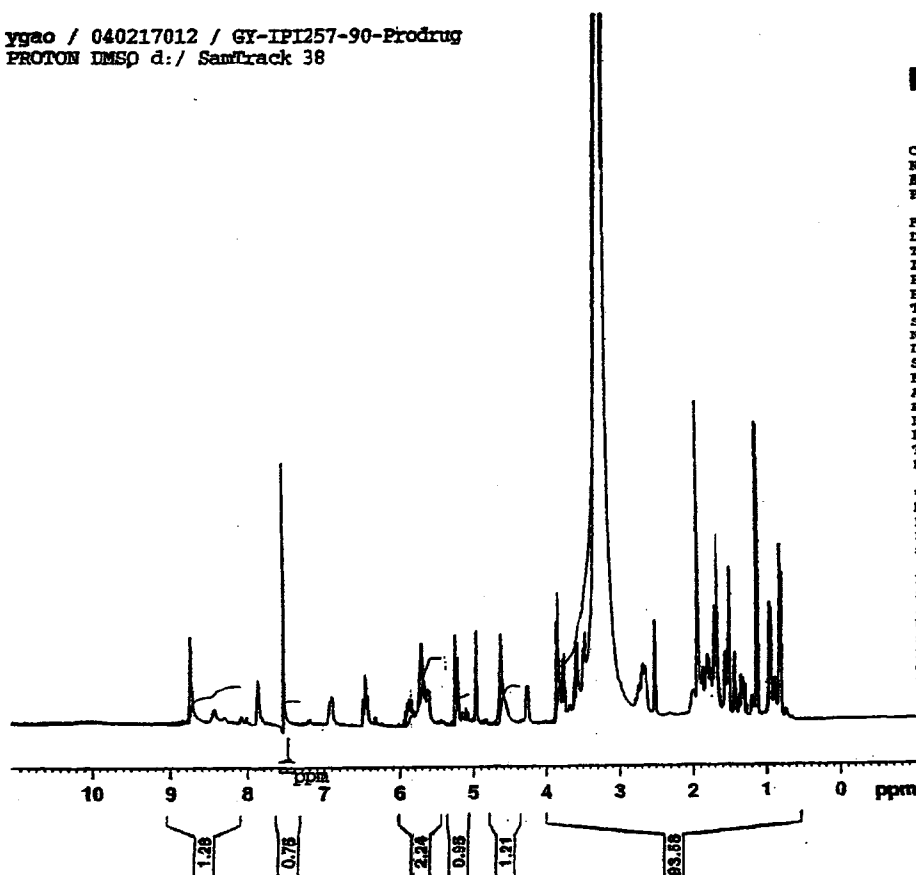
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040210
Time 14.40
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
DS 48
NS 2
SHE 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 287.4
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.00 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1299321 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Фиг. 34

yao / 040217012 / GY-IFI257-90-Prodruq
PROTON DMSO d:/ SamTrack 38



Current Data Parameters
NAME 040217012
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20040217
Time 17.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
DS 64
NS 2
SHE 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 128
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.00 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Фиг. 35

sgeorges / sg-21833-1 / ATG IPI257-036 HCl/dioxane recryst.
 PROTON DMSO d:/ SamTrack 7

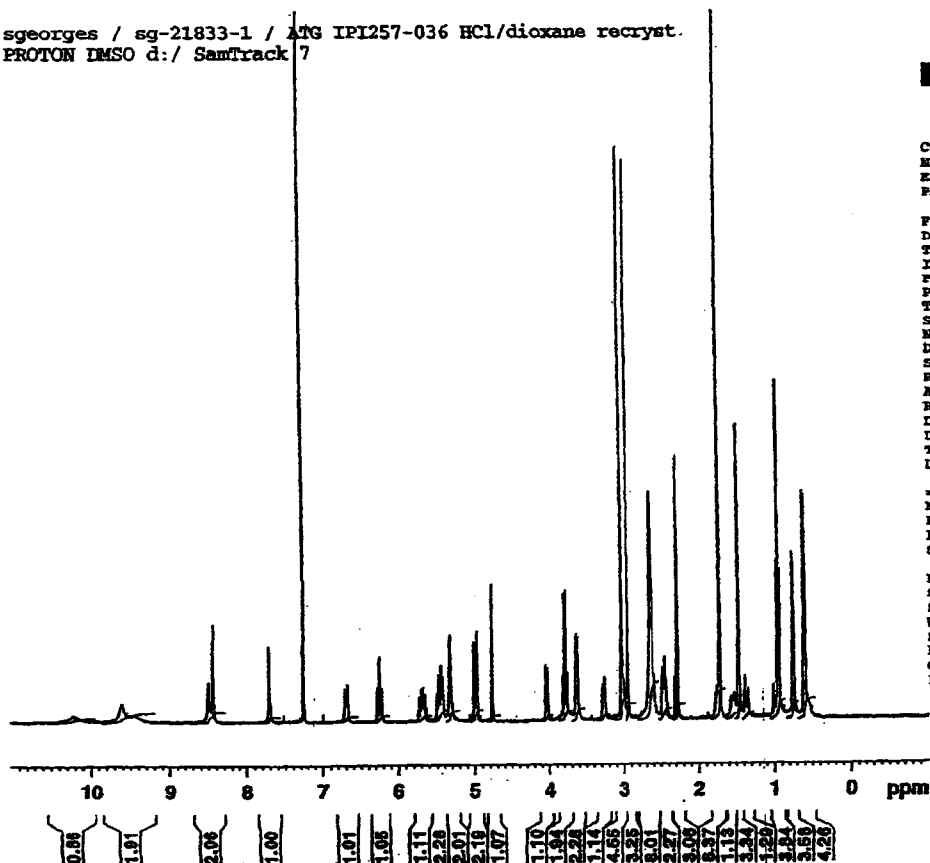


Current Data Parameters
 NAME sg-21833-1
 KICPSO 10
 PROCNO 1

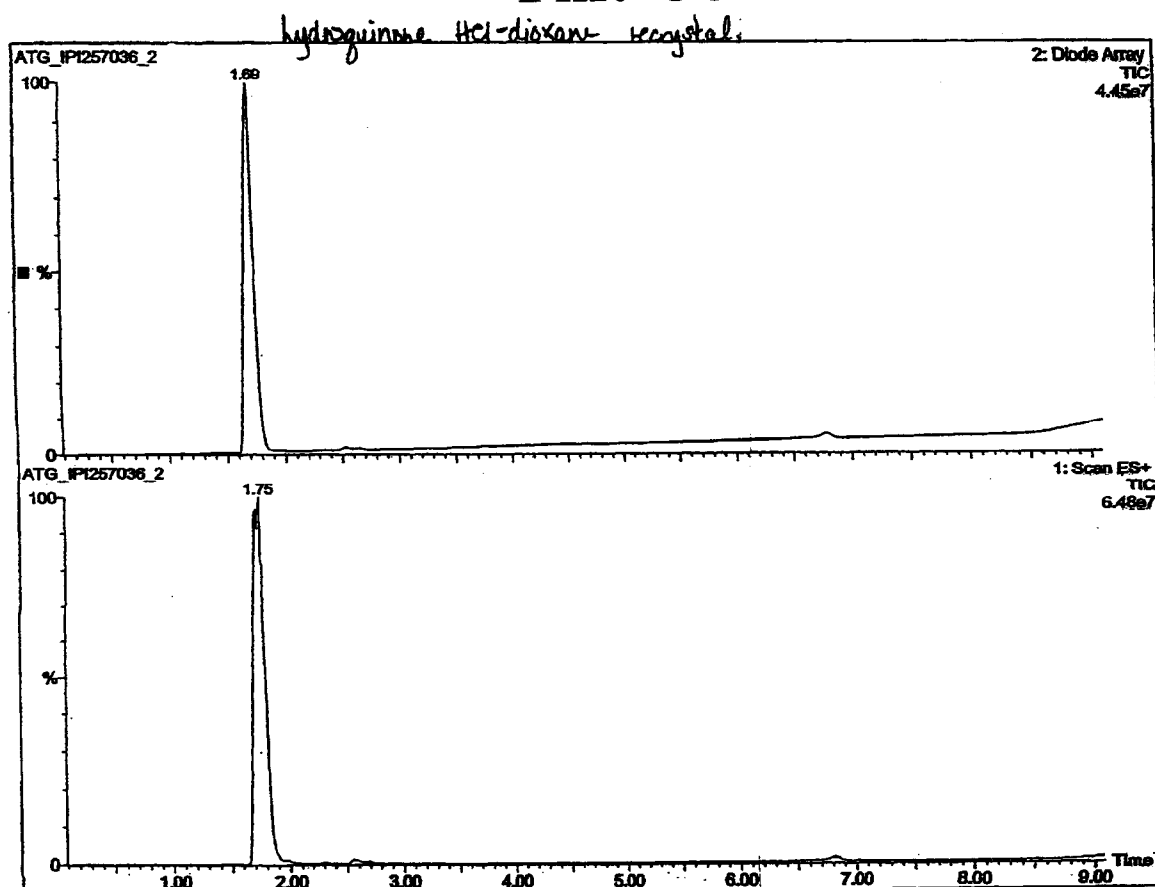
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040408
 Time 15.44
 INSTRUM spect
 PROBED 5 mm BBO BB-12
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWE 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 406.4
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 MUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1300497 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



ФИГ. 36



ФИГ. 37

ygao / 040326004 / GY-IP1257-124-1 w/ MTE
 PROTON CDCL3 d:/ SanTrack 29

17-AAG-HQ. H₂O₄ salt

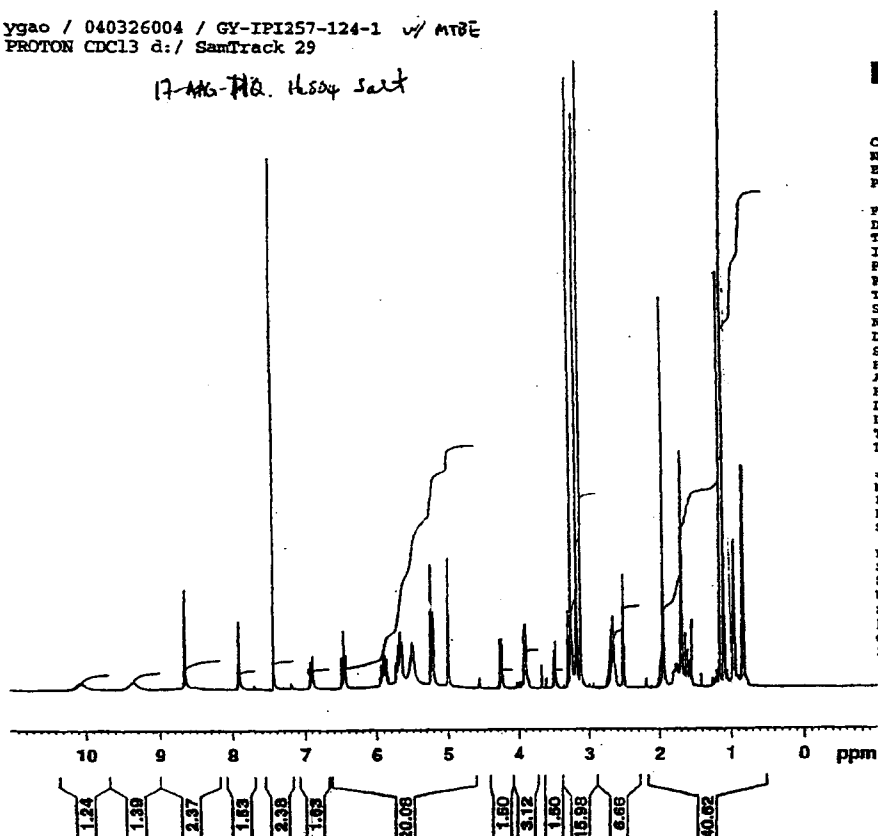


Current Data Parameters
 NAME 040326004
 EXPNO 10
 PROCNO 1

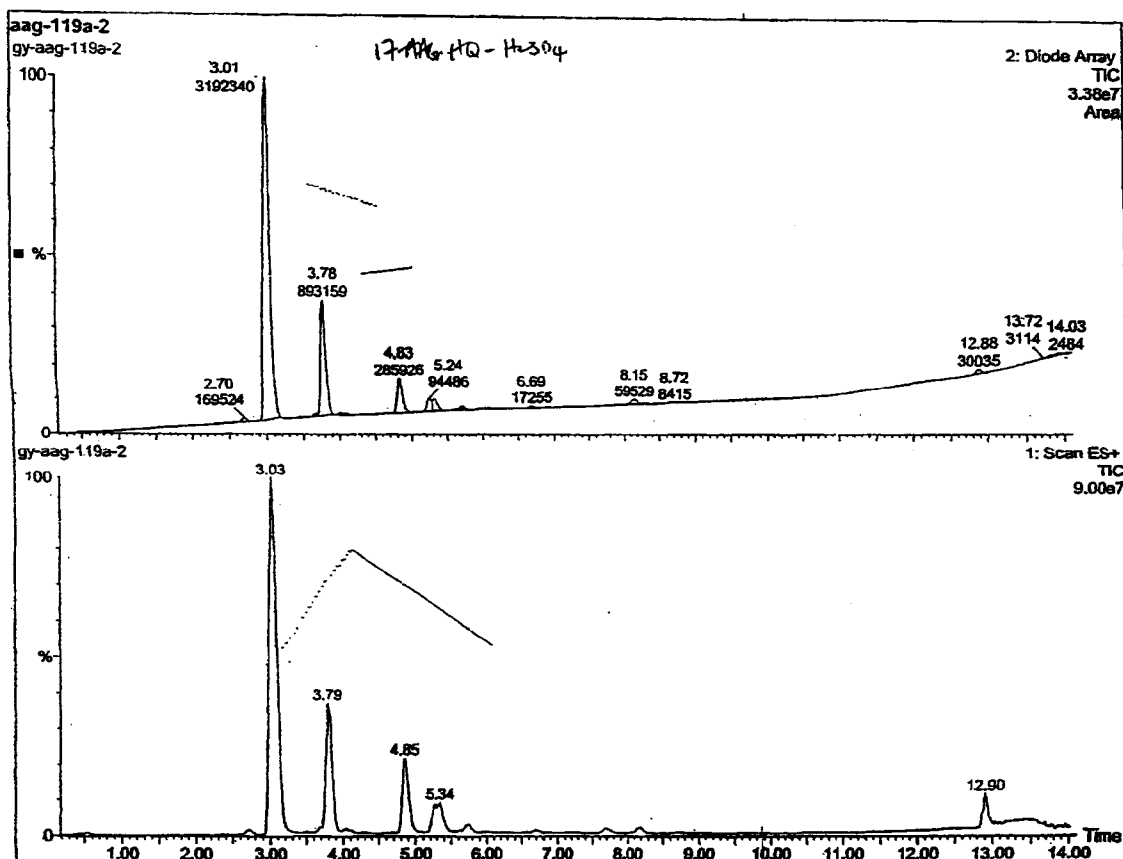
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040326
 Time 14.43
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCL3
 NS 64
 DS 2
 SWH 8278.146 Hz
 FIDRES 0.126314 Hz
 AQ 3.9584243 sec
 RG 256
 DW 60.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 9.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1324710 MHz

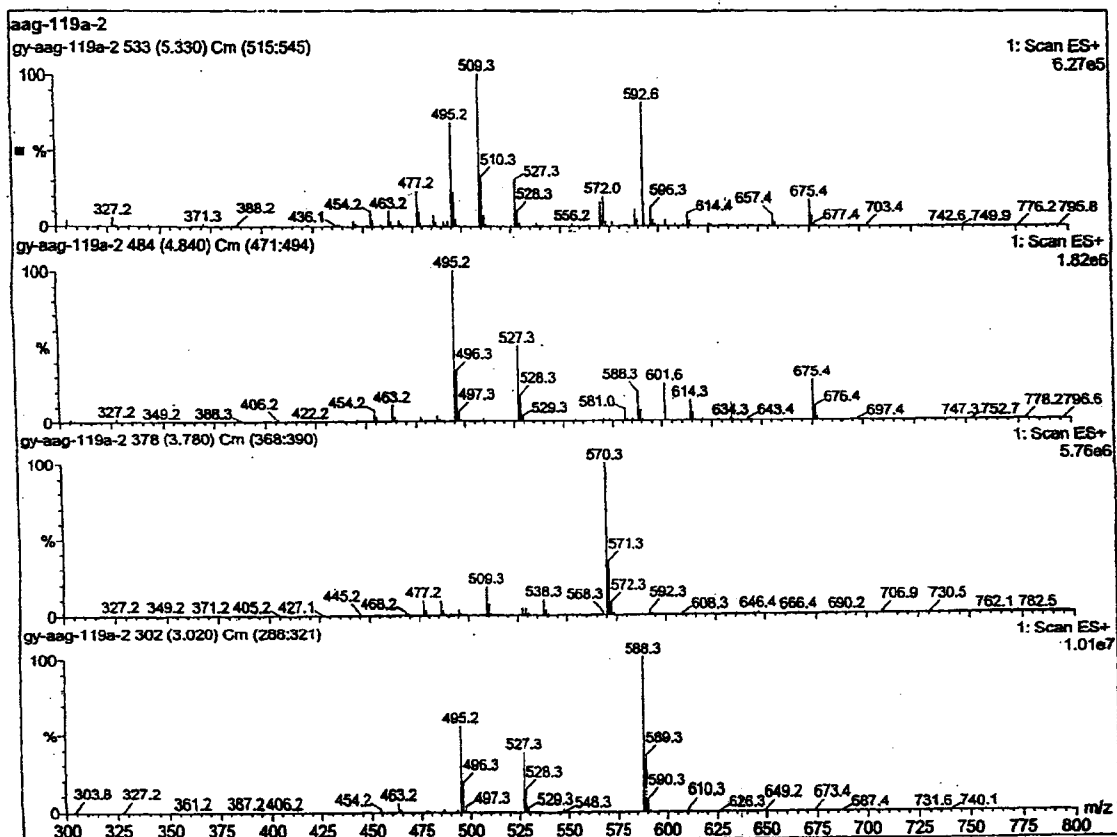
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.1299309 MHz
 MDW 0
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



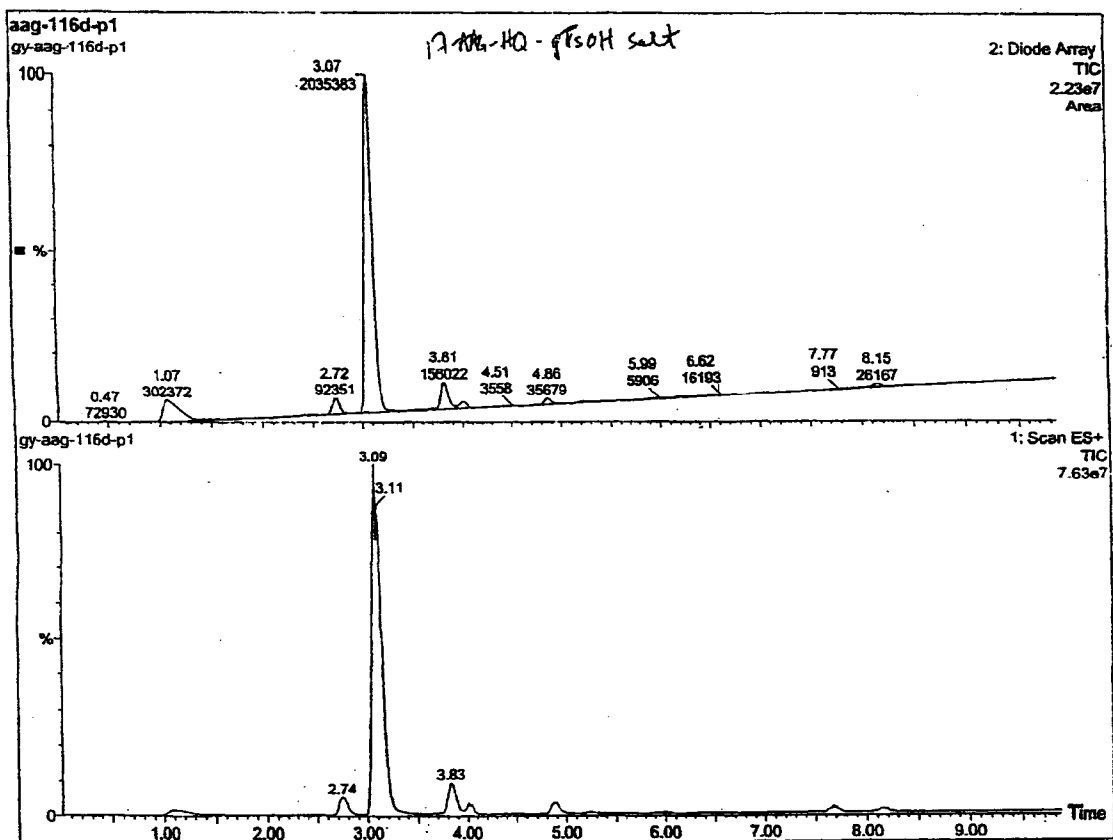
Фиг. 38



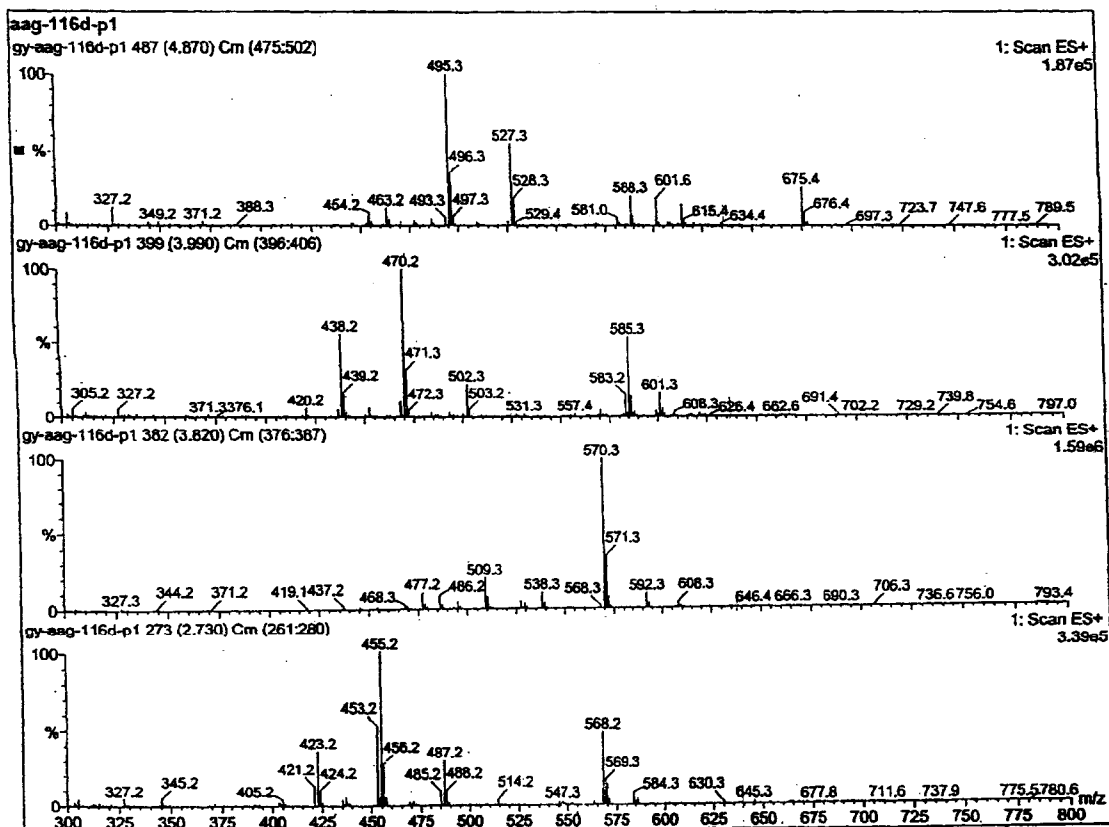
Фиг. 39



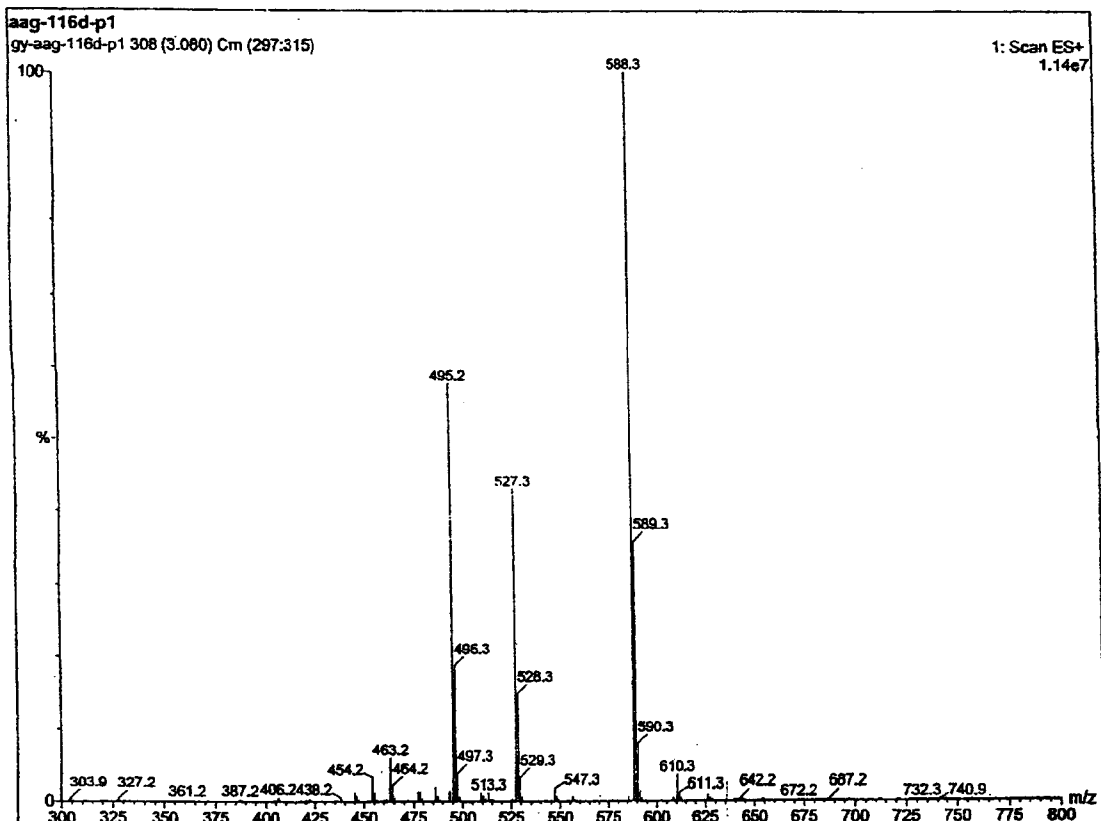
Фиг. 40



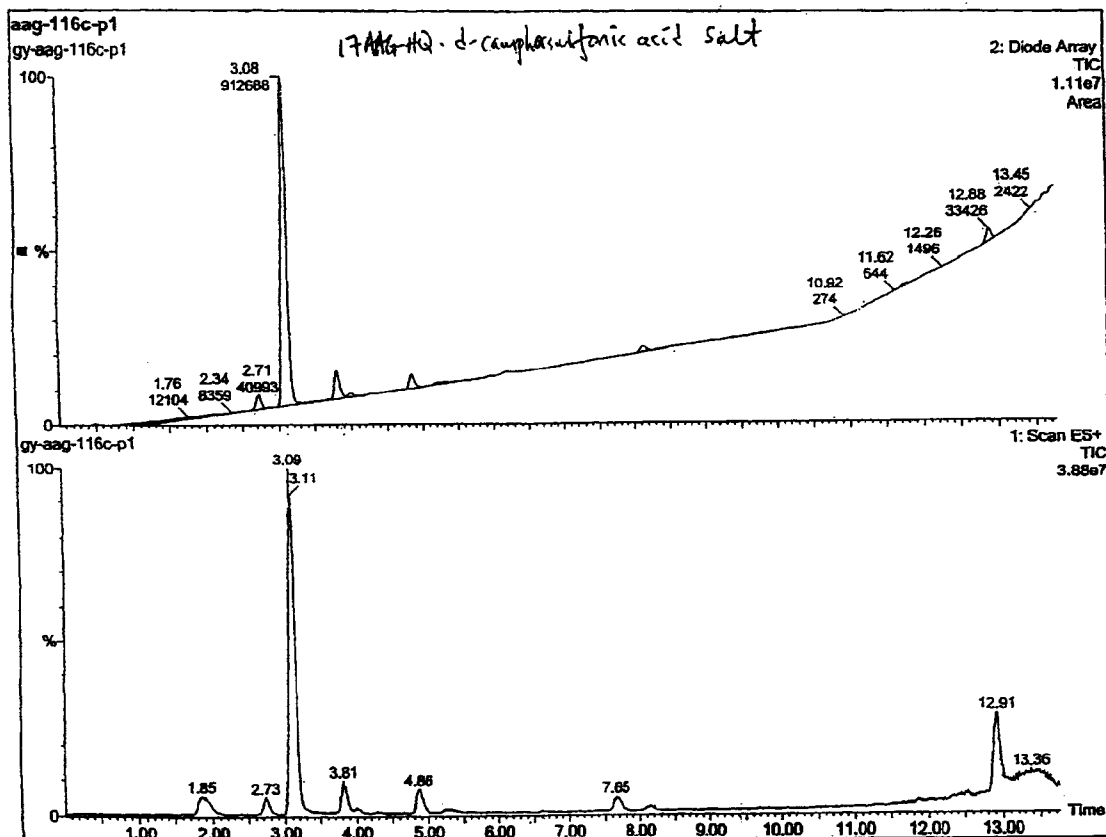
Фиг. 41



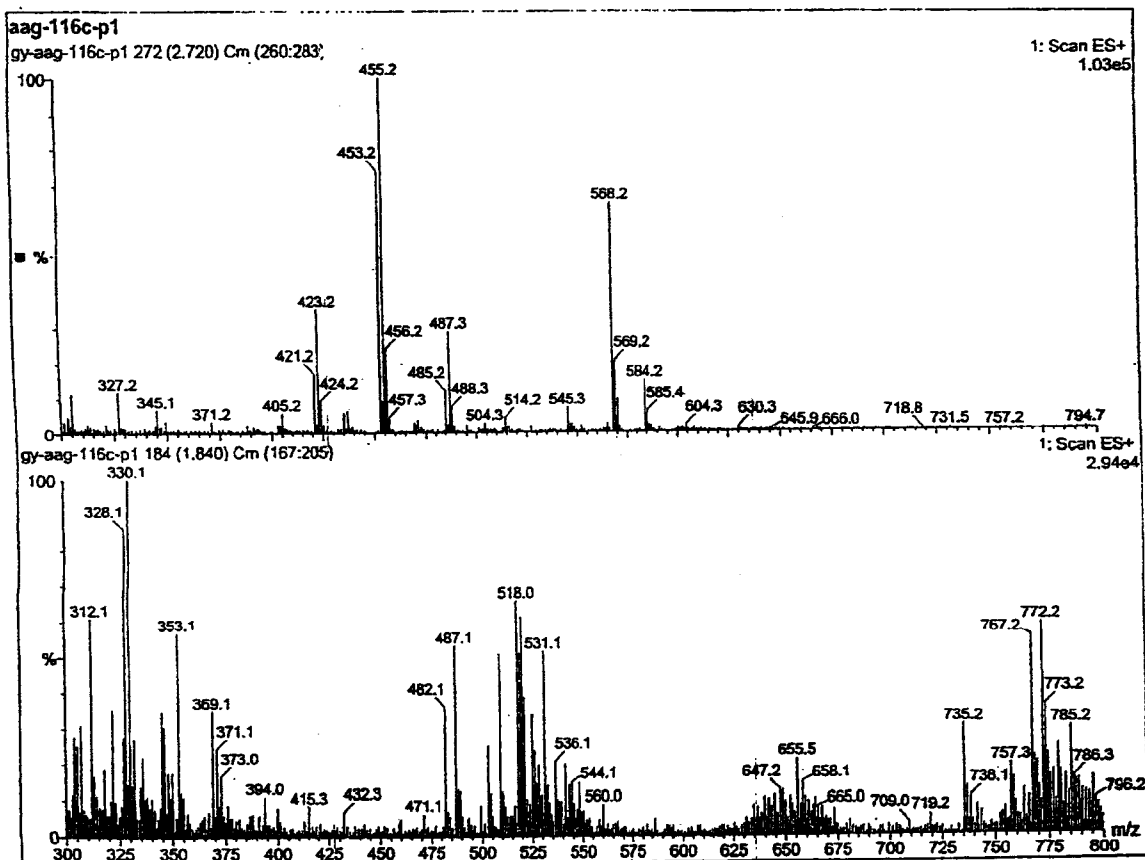
Фиг. 42



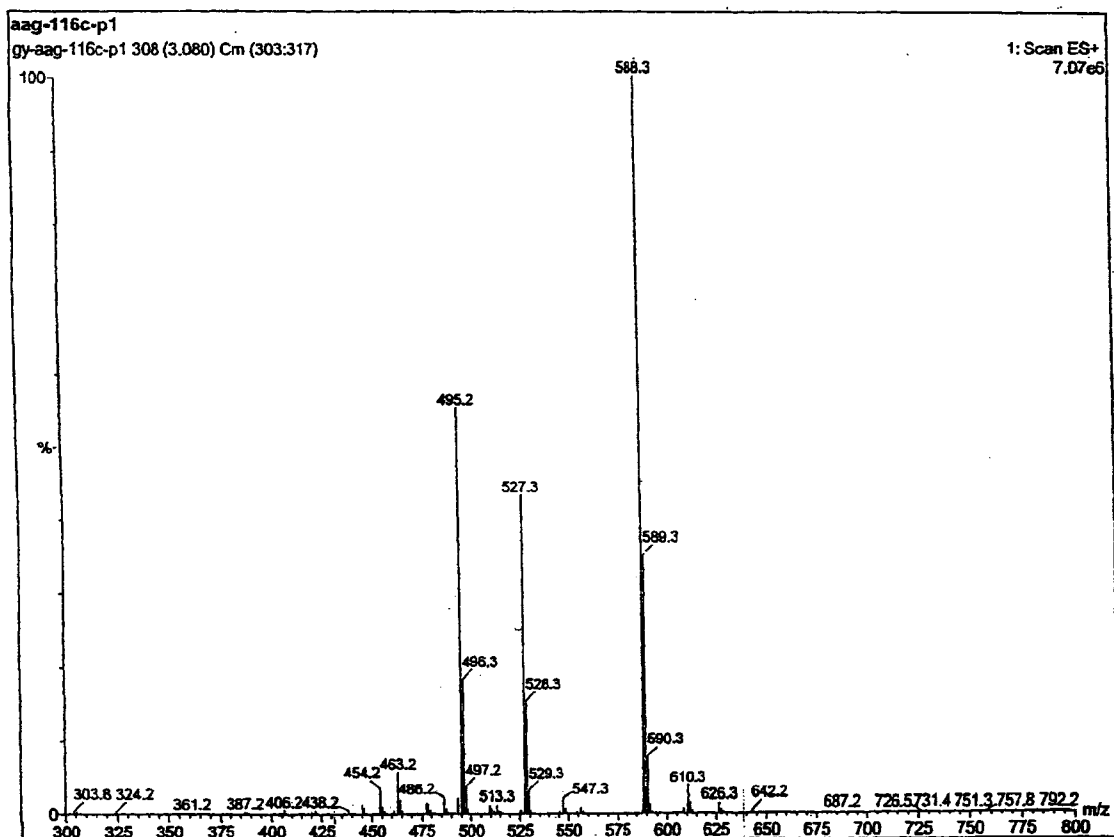
Фиг. 43



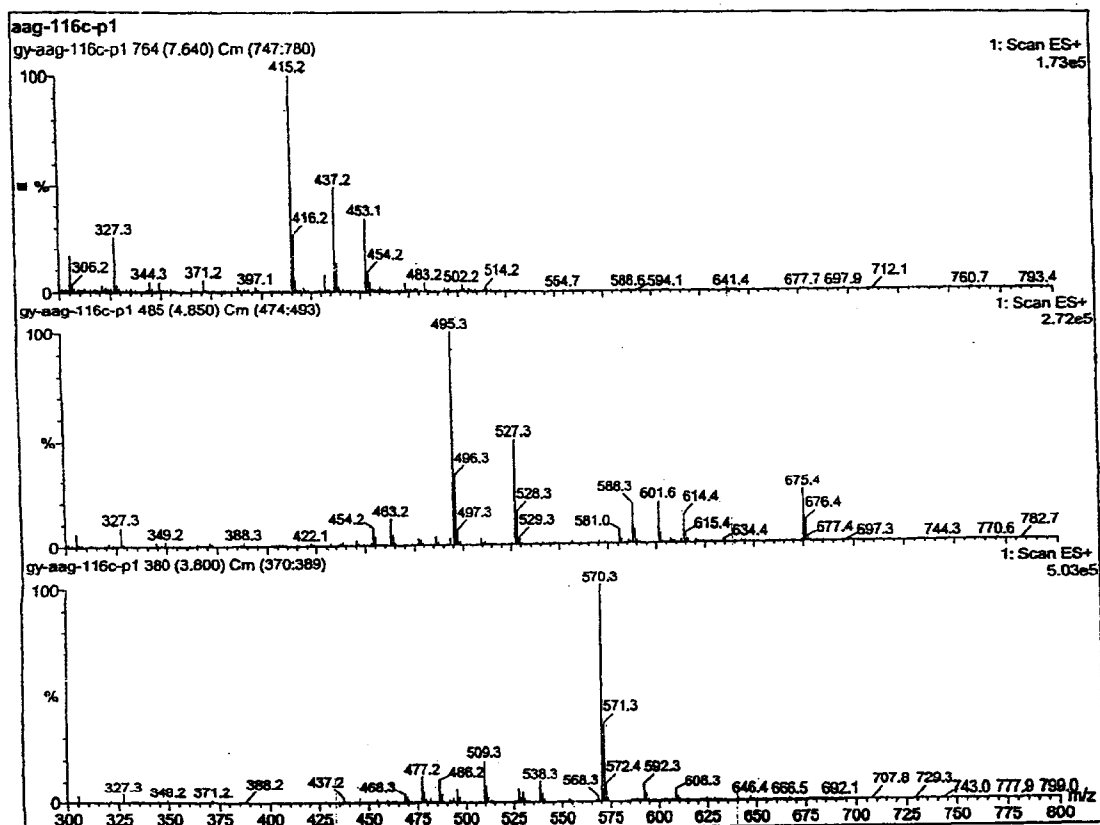
Фиг. 44



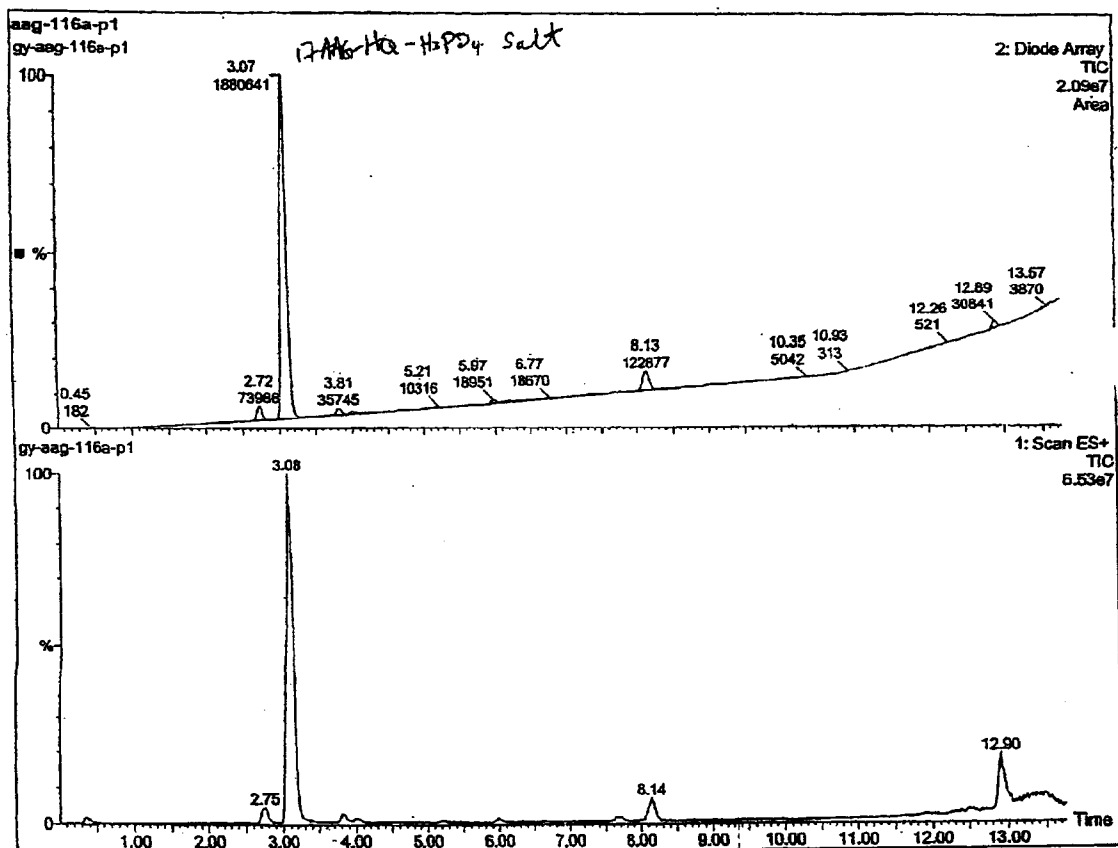
Фиг. 45



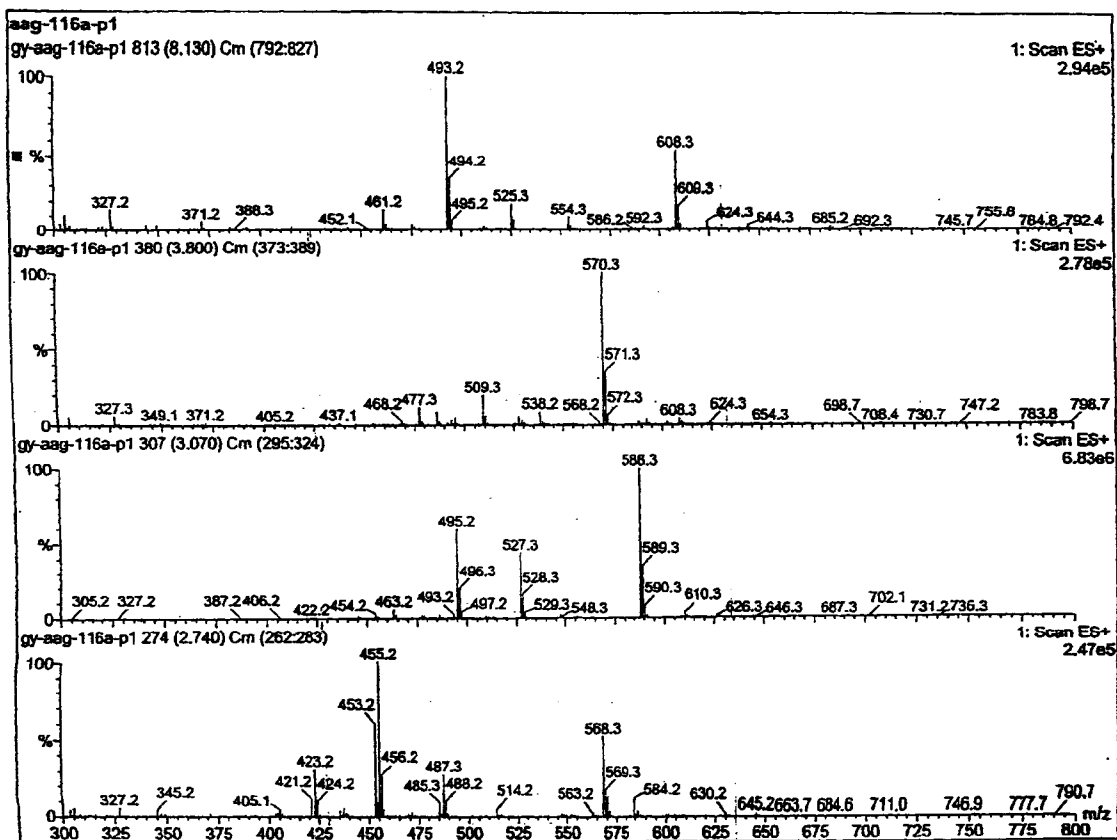
Фиг. 46



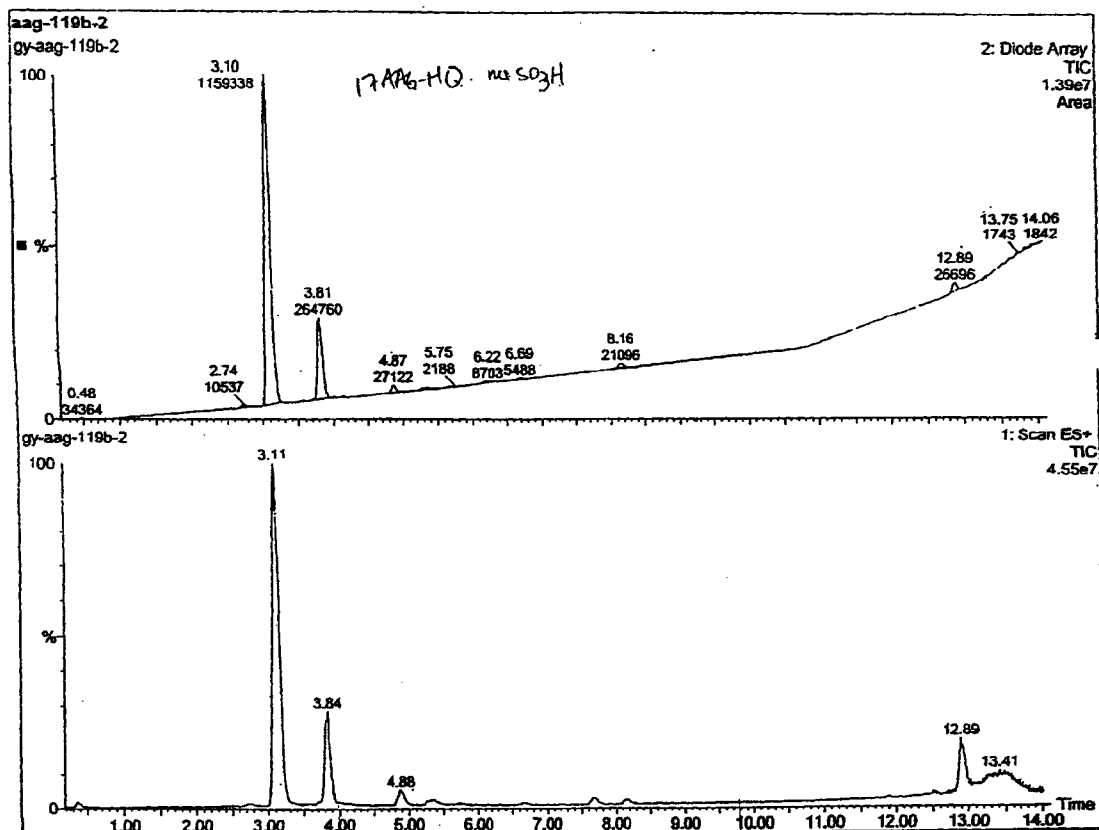
Фиг. 47



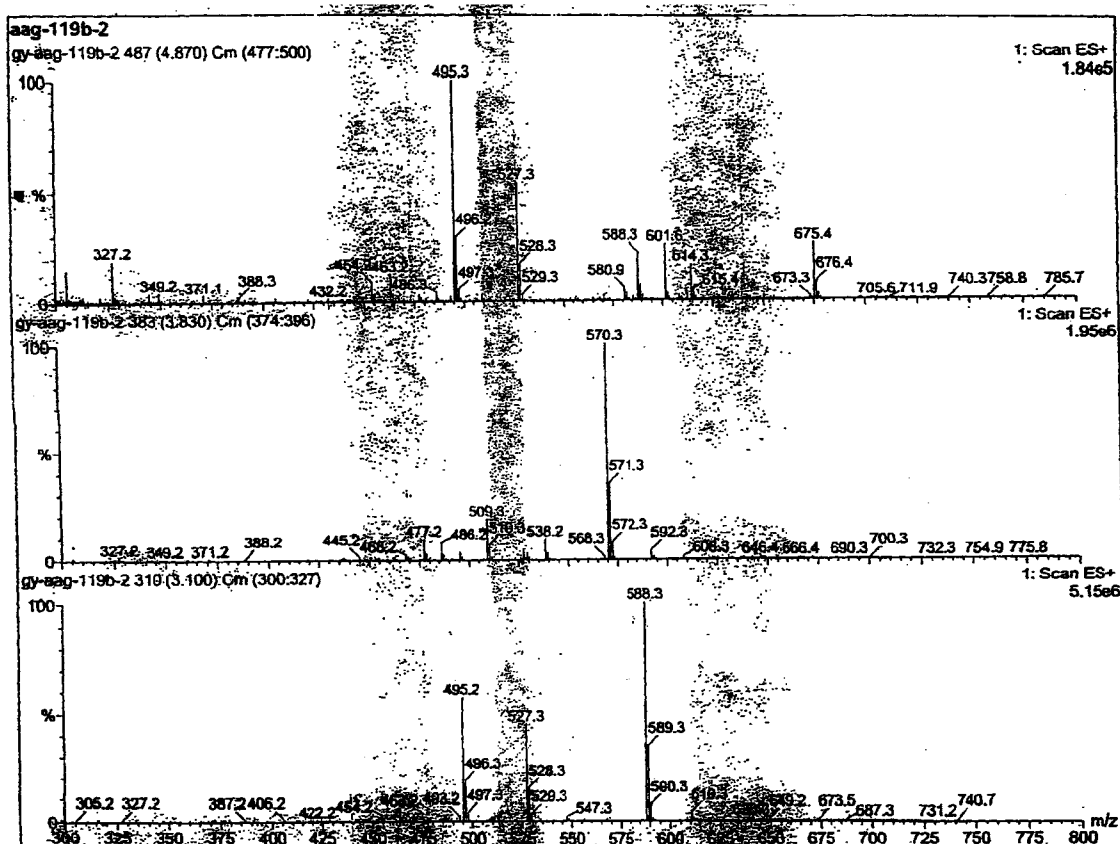
Фиг. 48



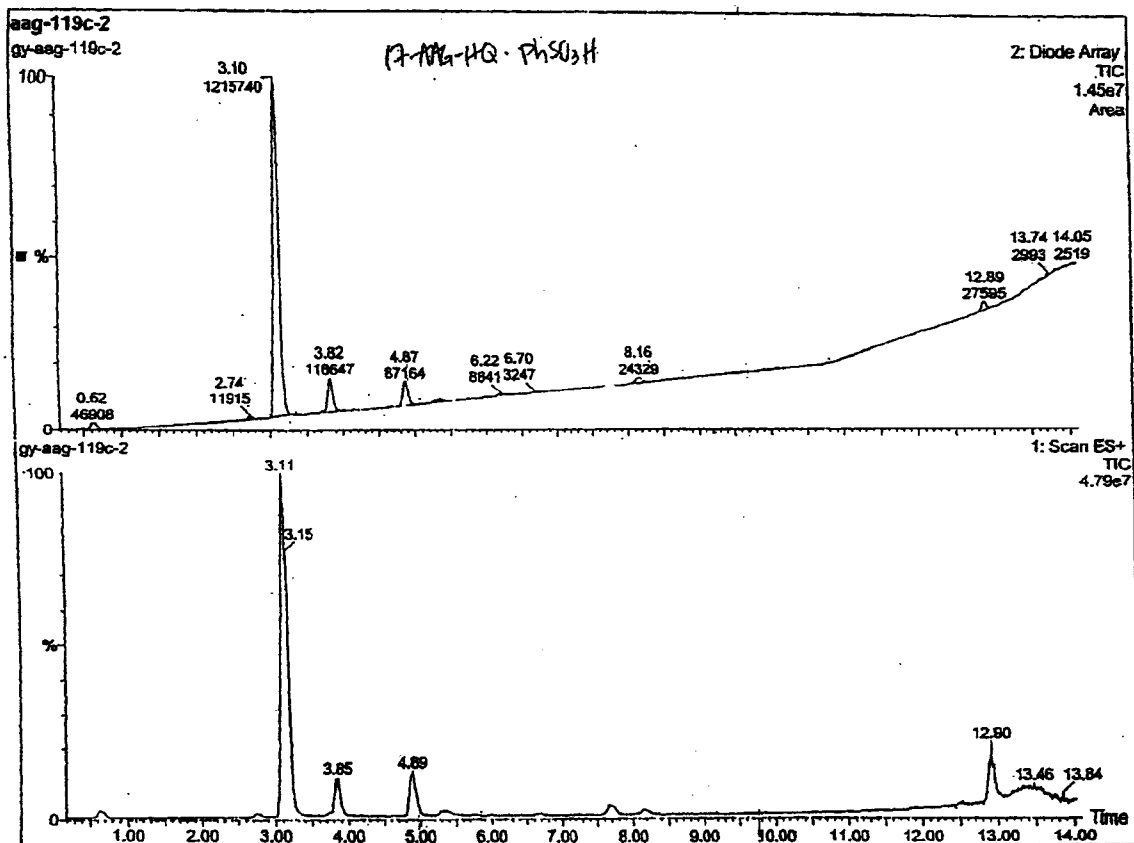
Фиг. 49



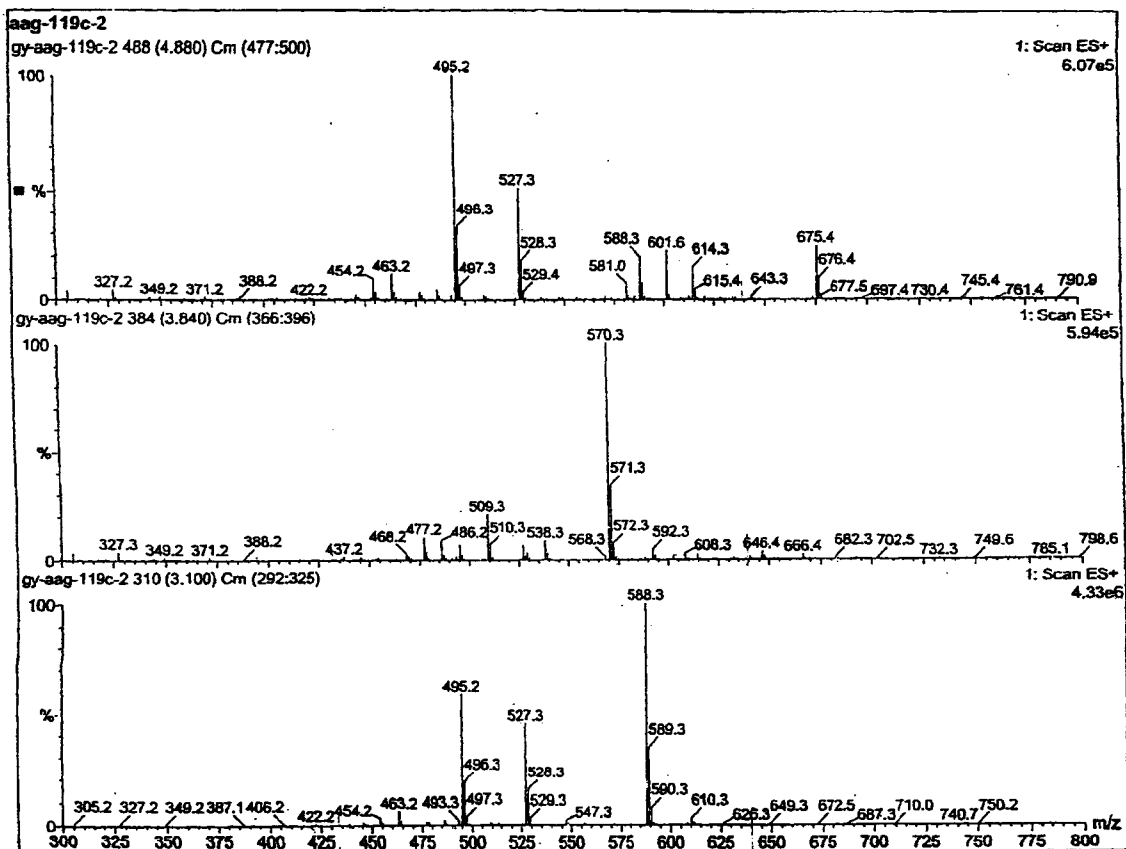
Фиг. 50



Фиг. 51



Фиг. 52



Фиг. 53

solid

JRP-IP1-257-146e

10:10:52 29-Jun-2004

3: Diode Array

TIC

1.51e8

1.44

1.46

1.96

1.43

1.95

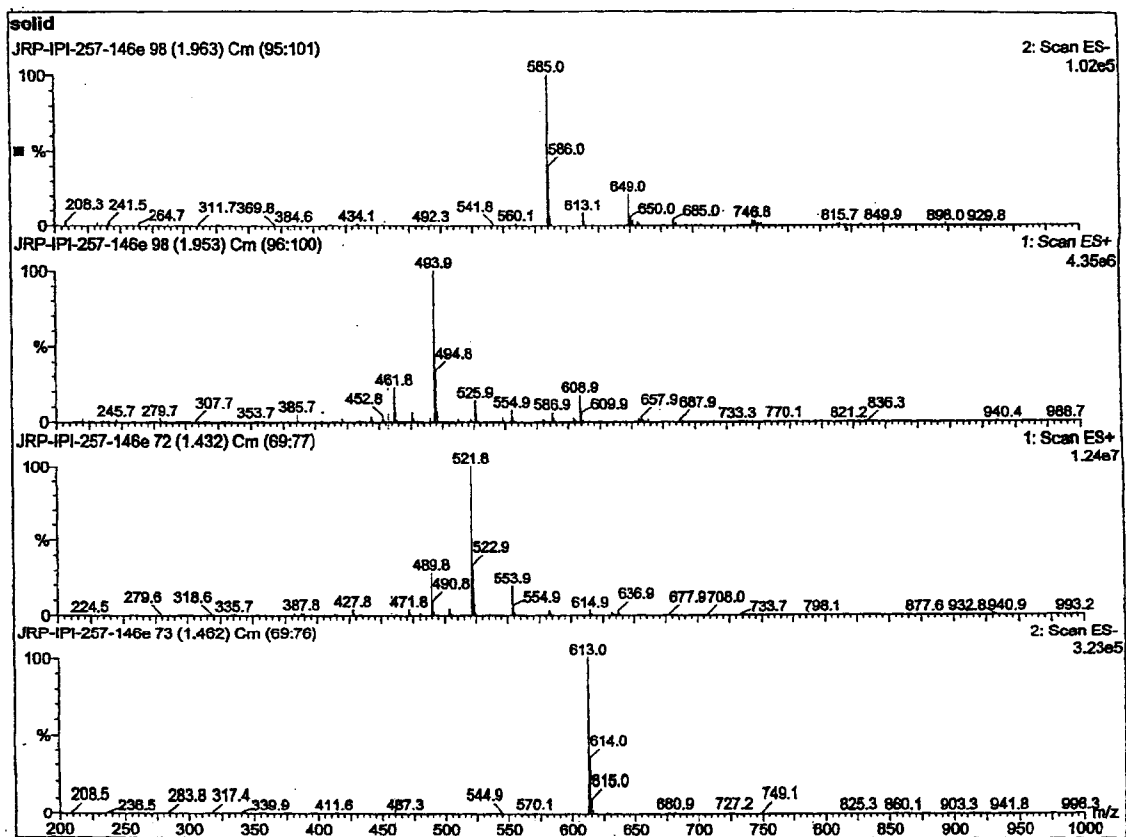
Time

2: Scan ES-
TIC
9.47e5

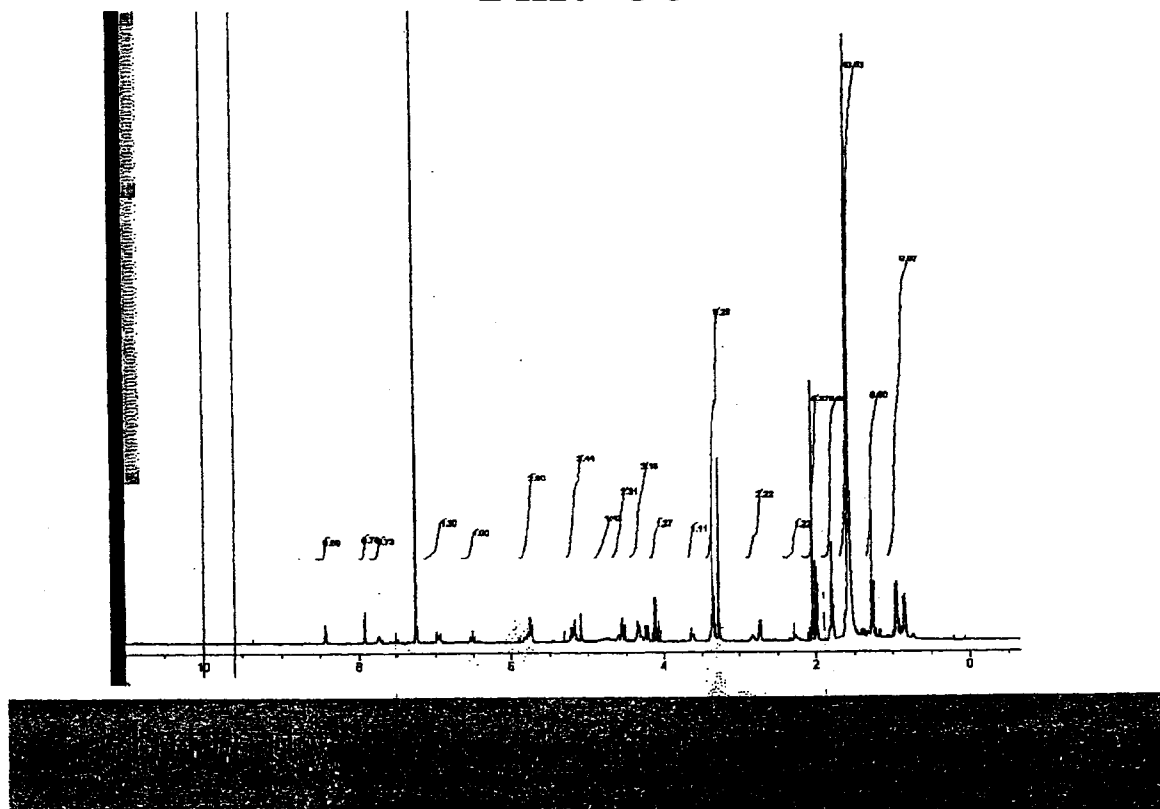
1: Scan ES+
TIC
7.66e7

Chemical structure of a complex molecule, likely a steroid or related compound, is shown. It features a central ring system with various functional groups, including a carboxylic acid, a ketone, and a hydroxyl group. The structure is labeled with 'Me' and 'OH' groups.

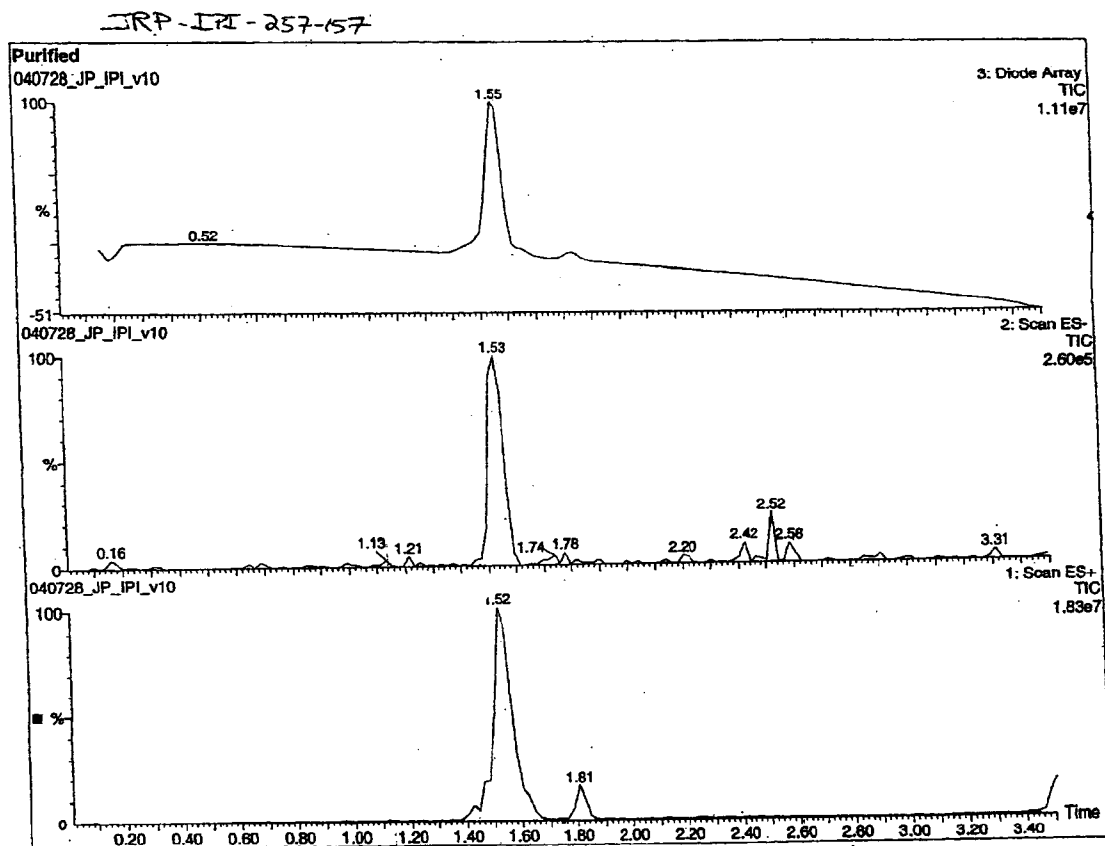
Стр.: 270



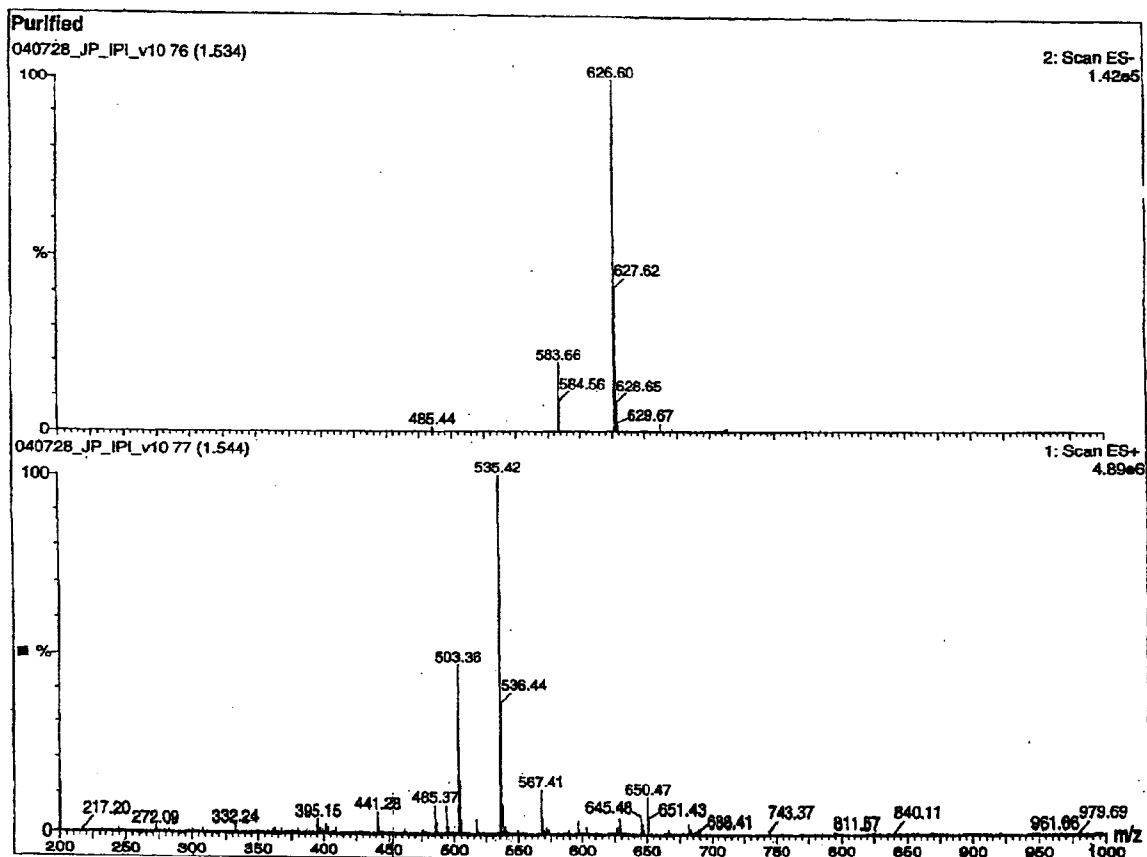
Фиг. 56



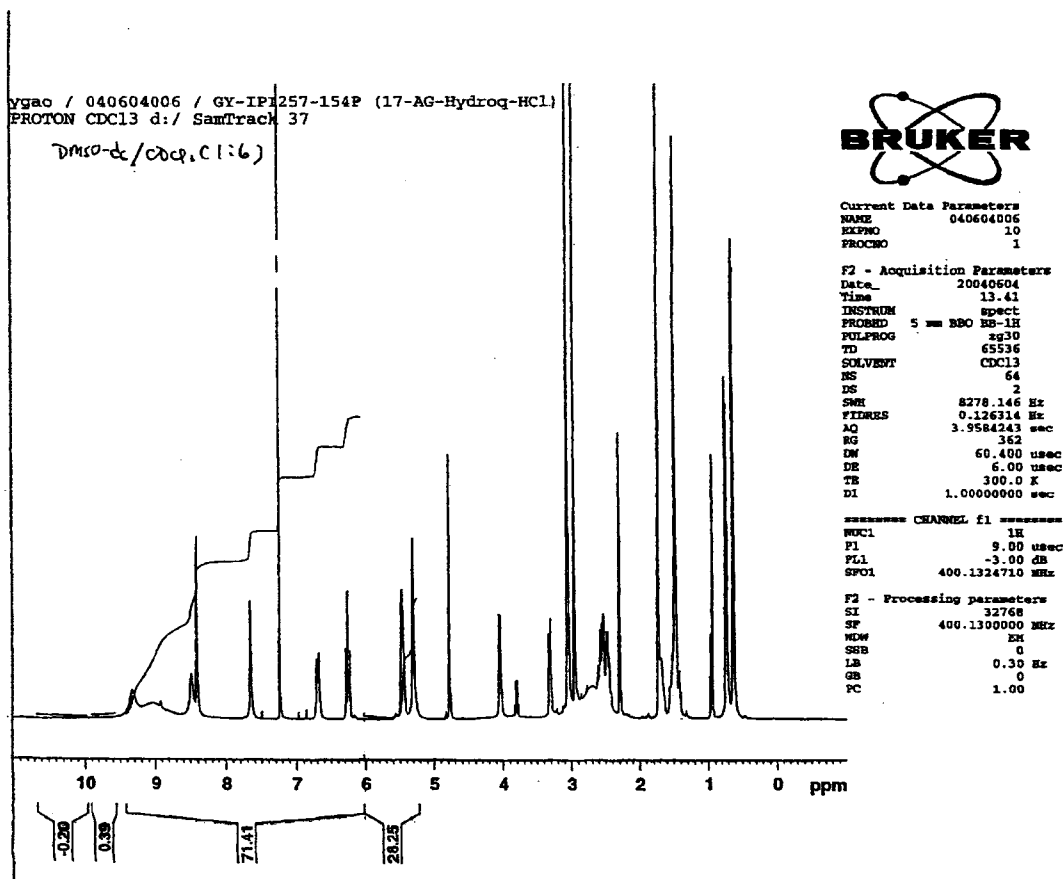
Фиг. 57



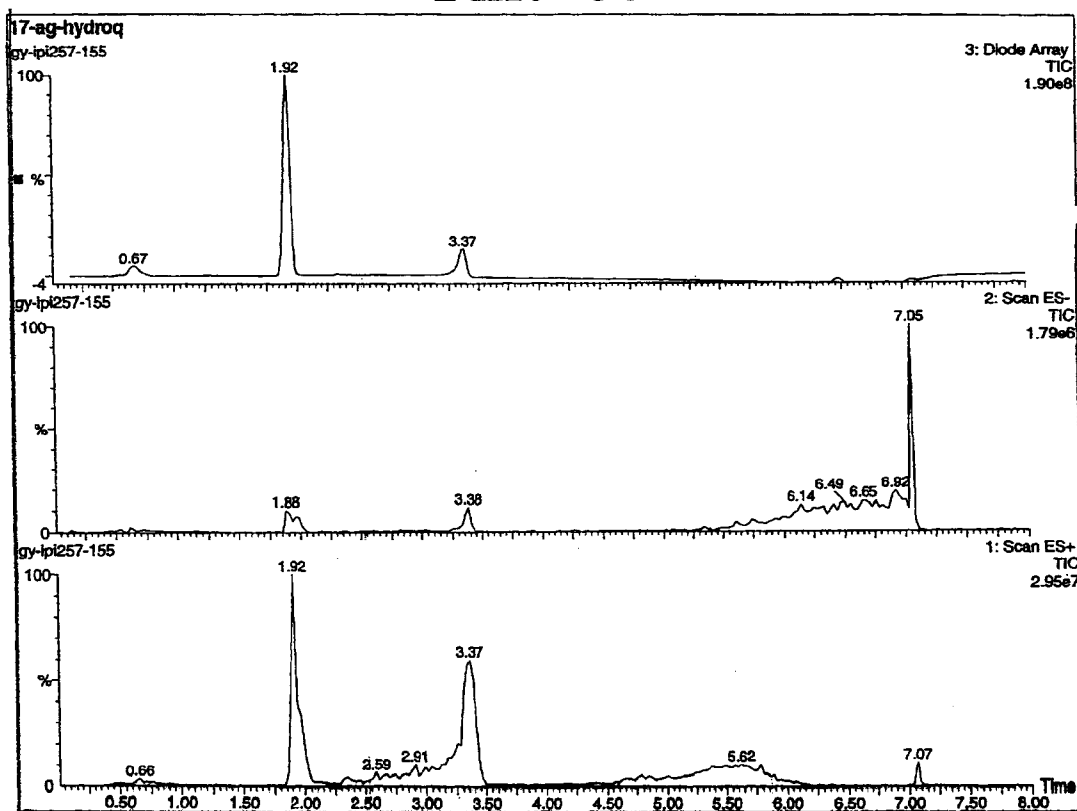
Фиг. 58



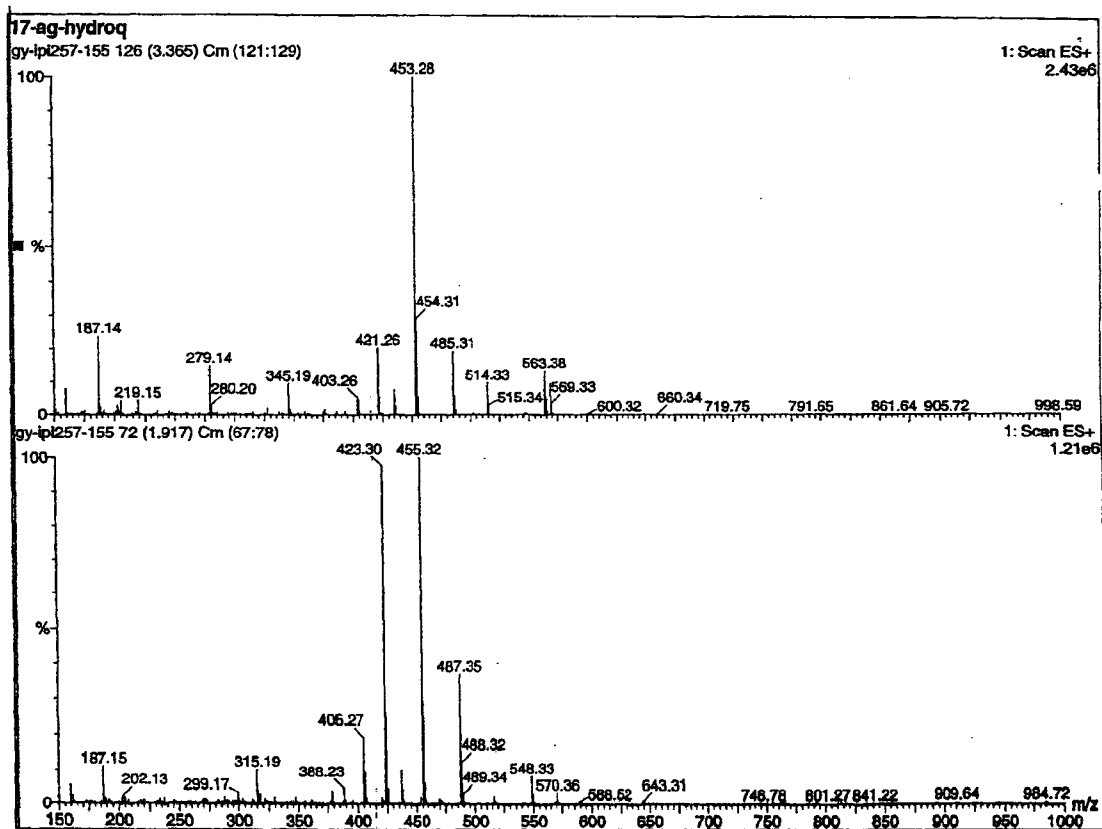
Фиг. 59



Фиг. 60

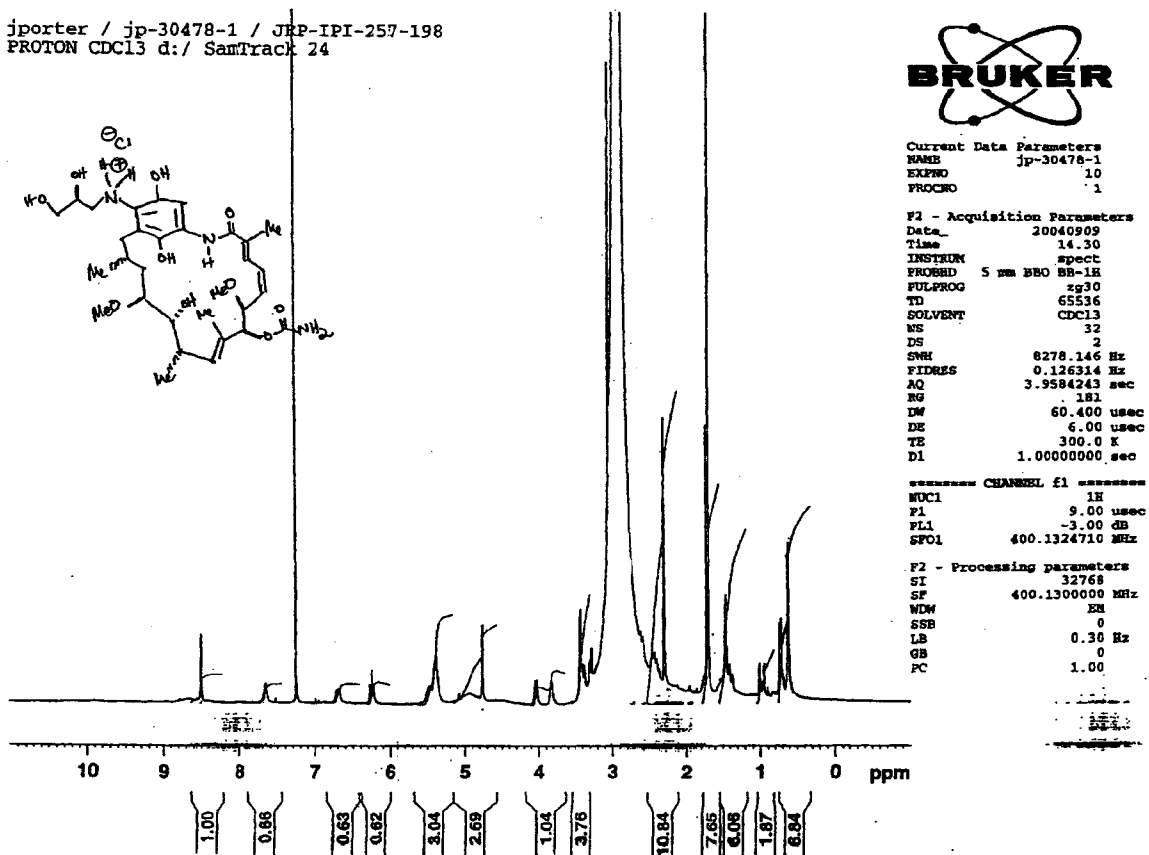


Фиг. 61

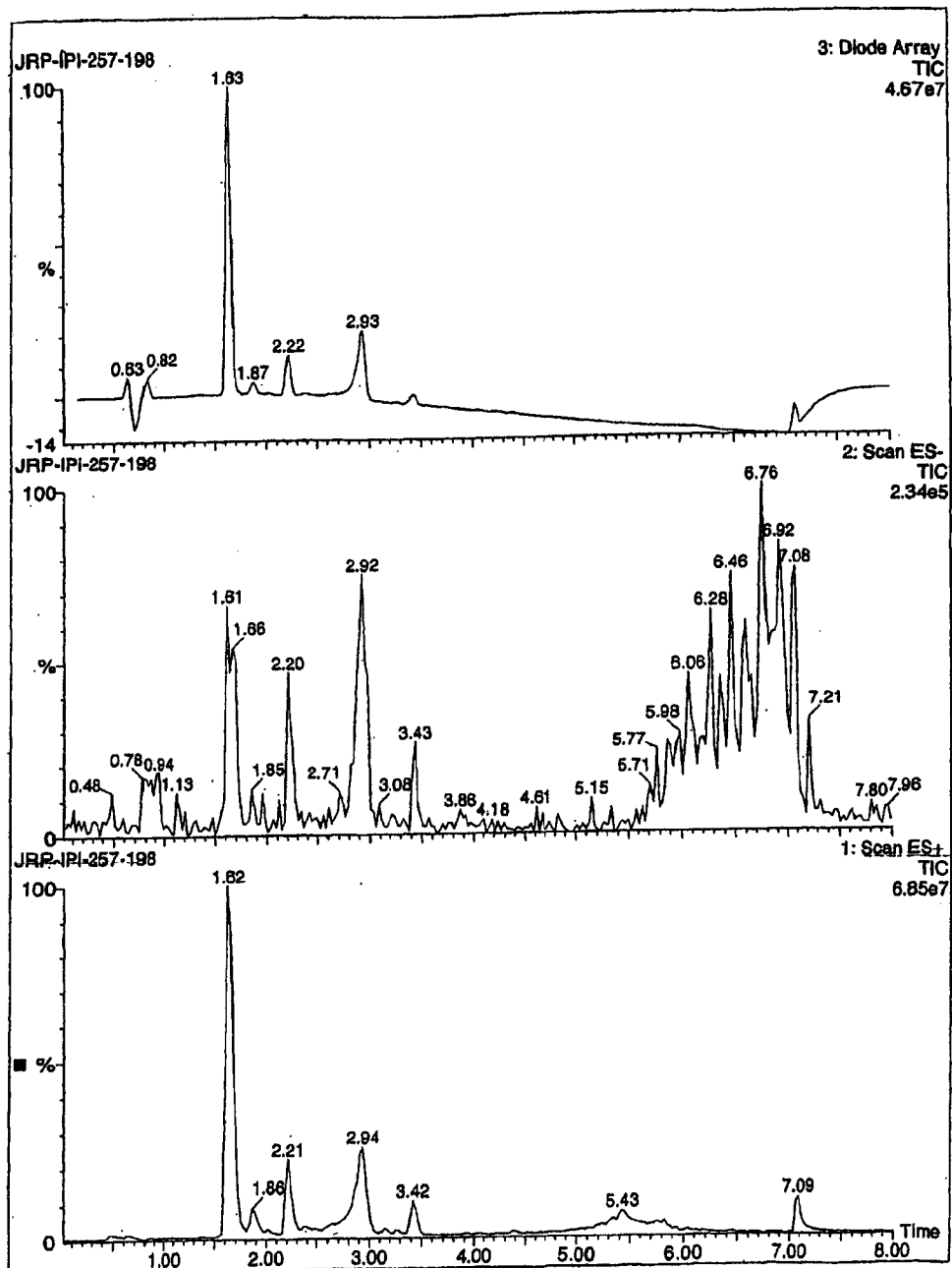


Фиг. 62

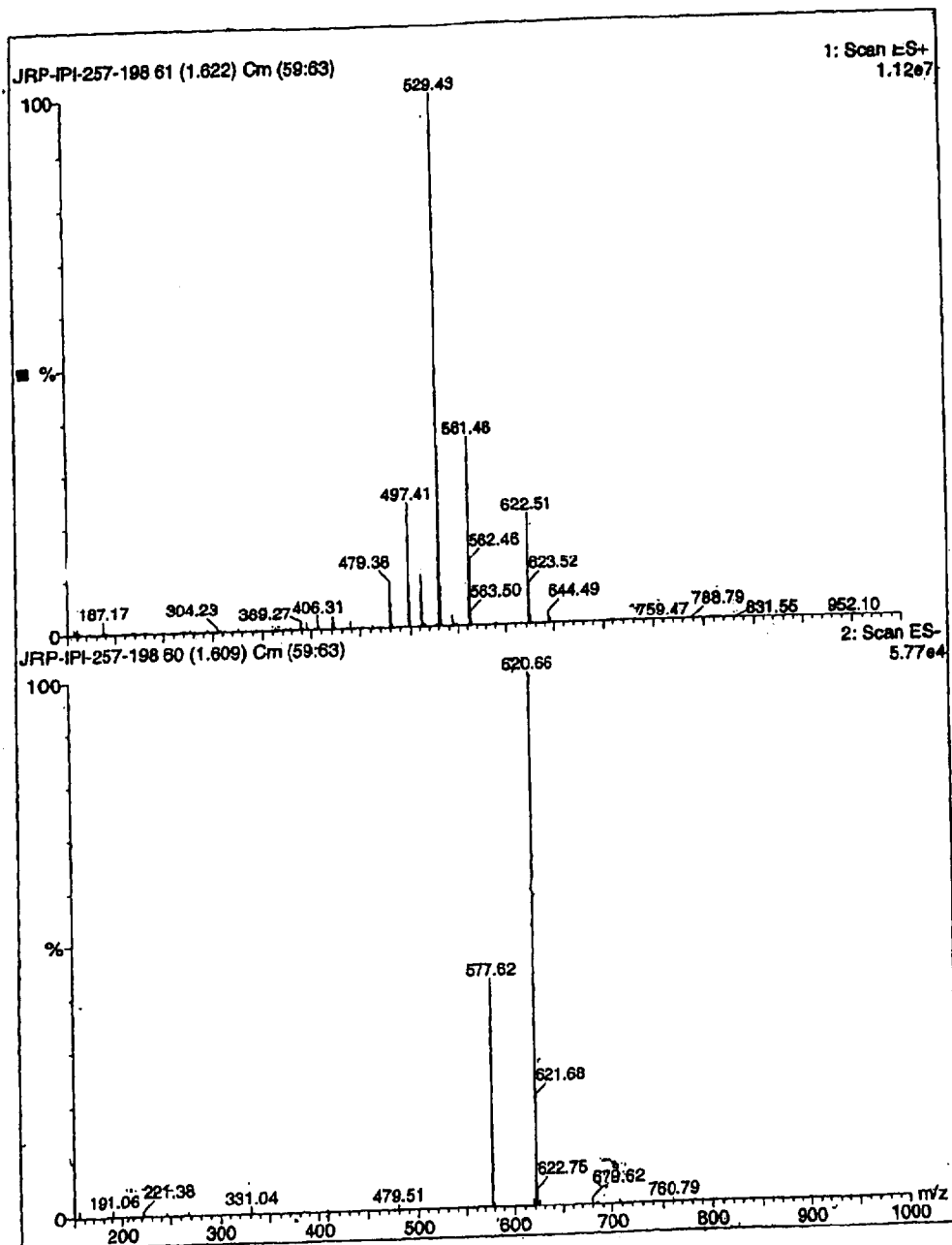
jporter / jp-30478-1 / JRP-IPI-257-198
PROTON CDCl3 d:/ SamTrack 24



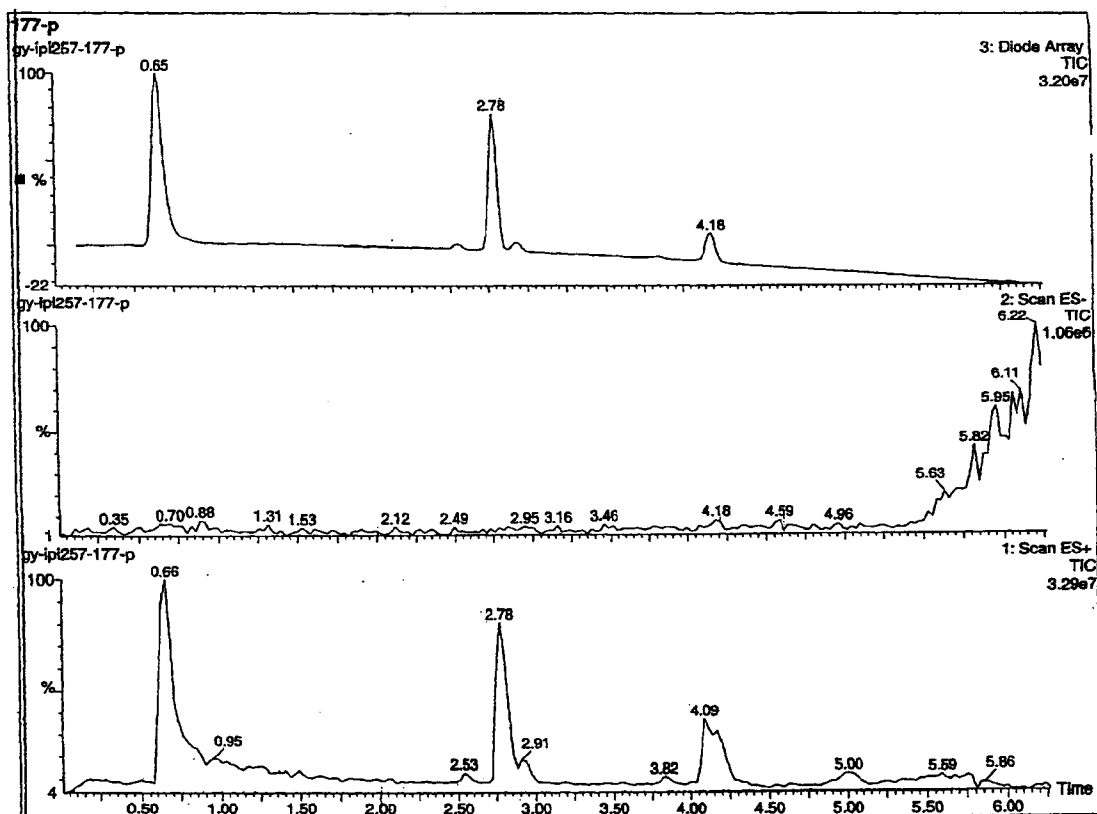
Фиг. 63



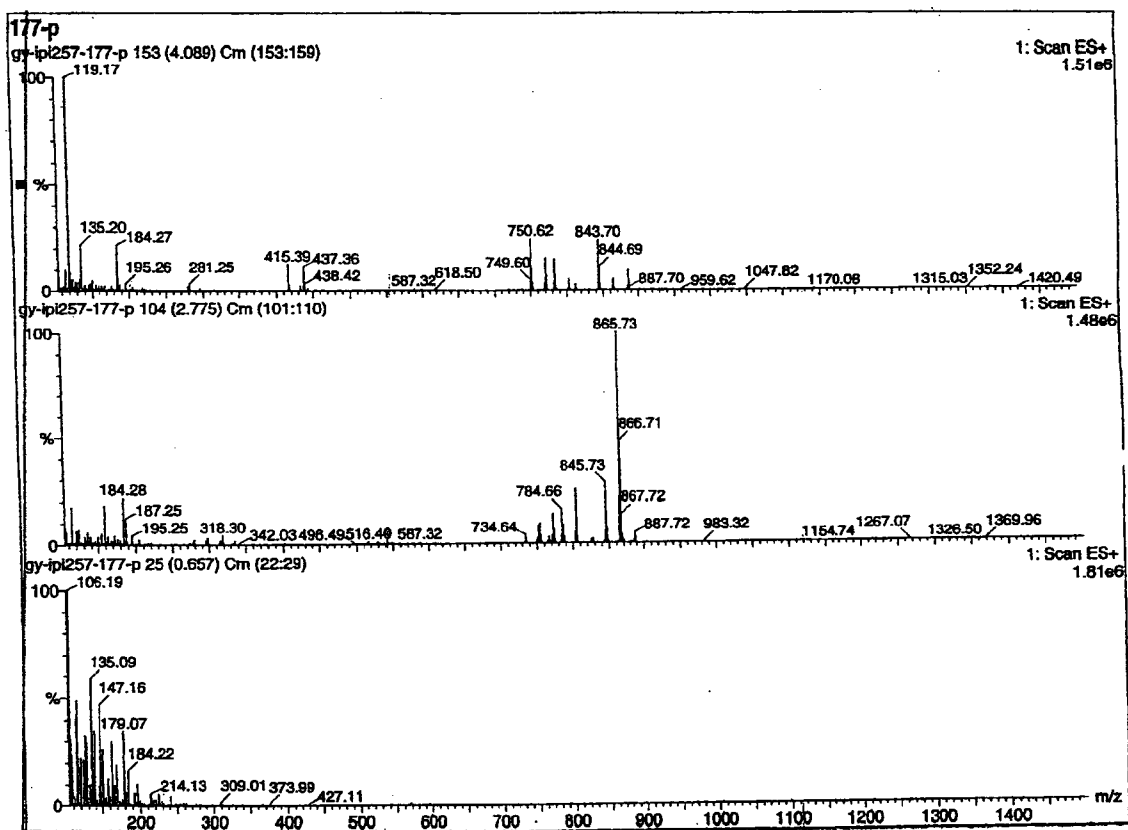
Фиг.64



Фиг.65



Фиг. 66

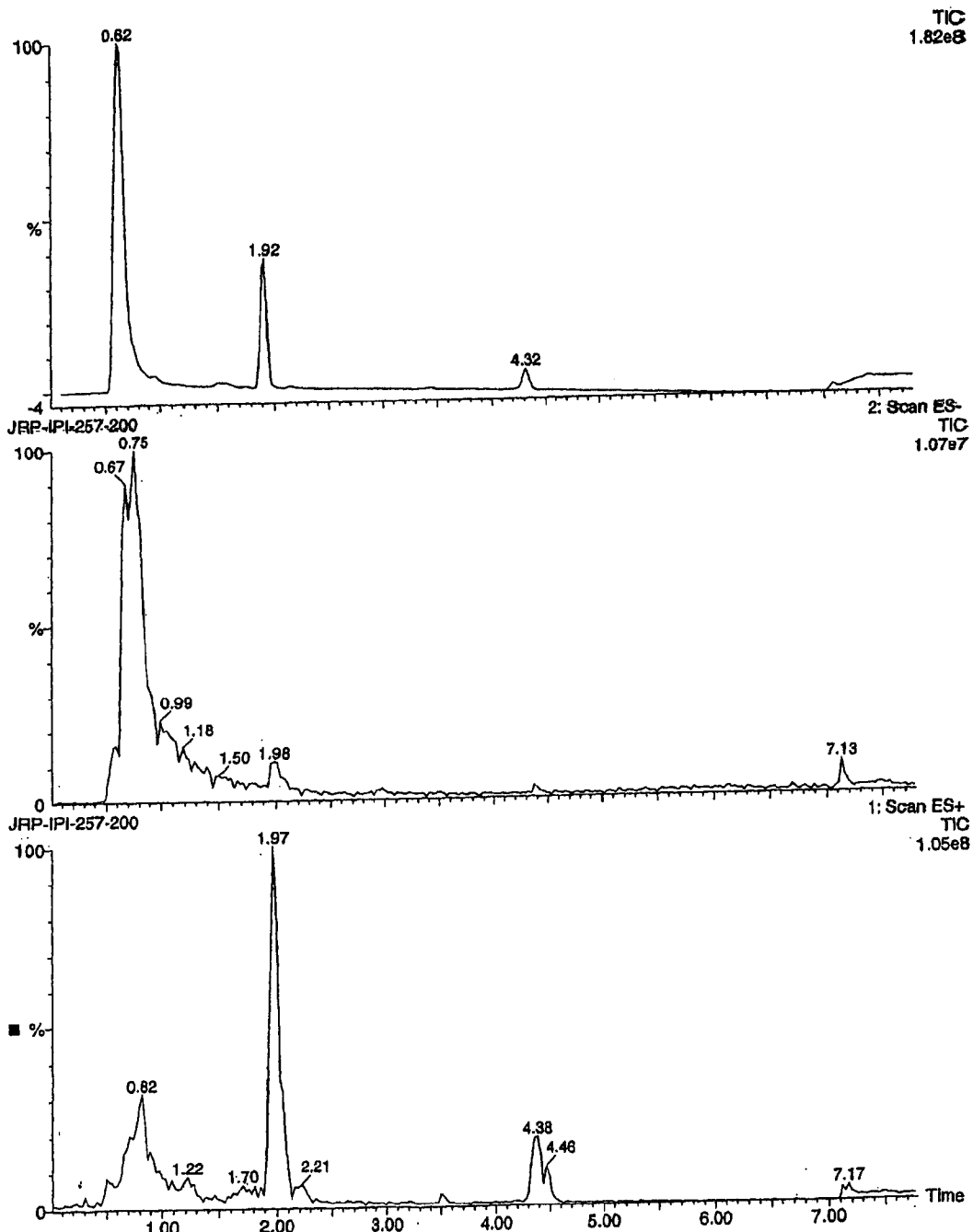


Фиг. 67

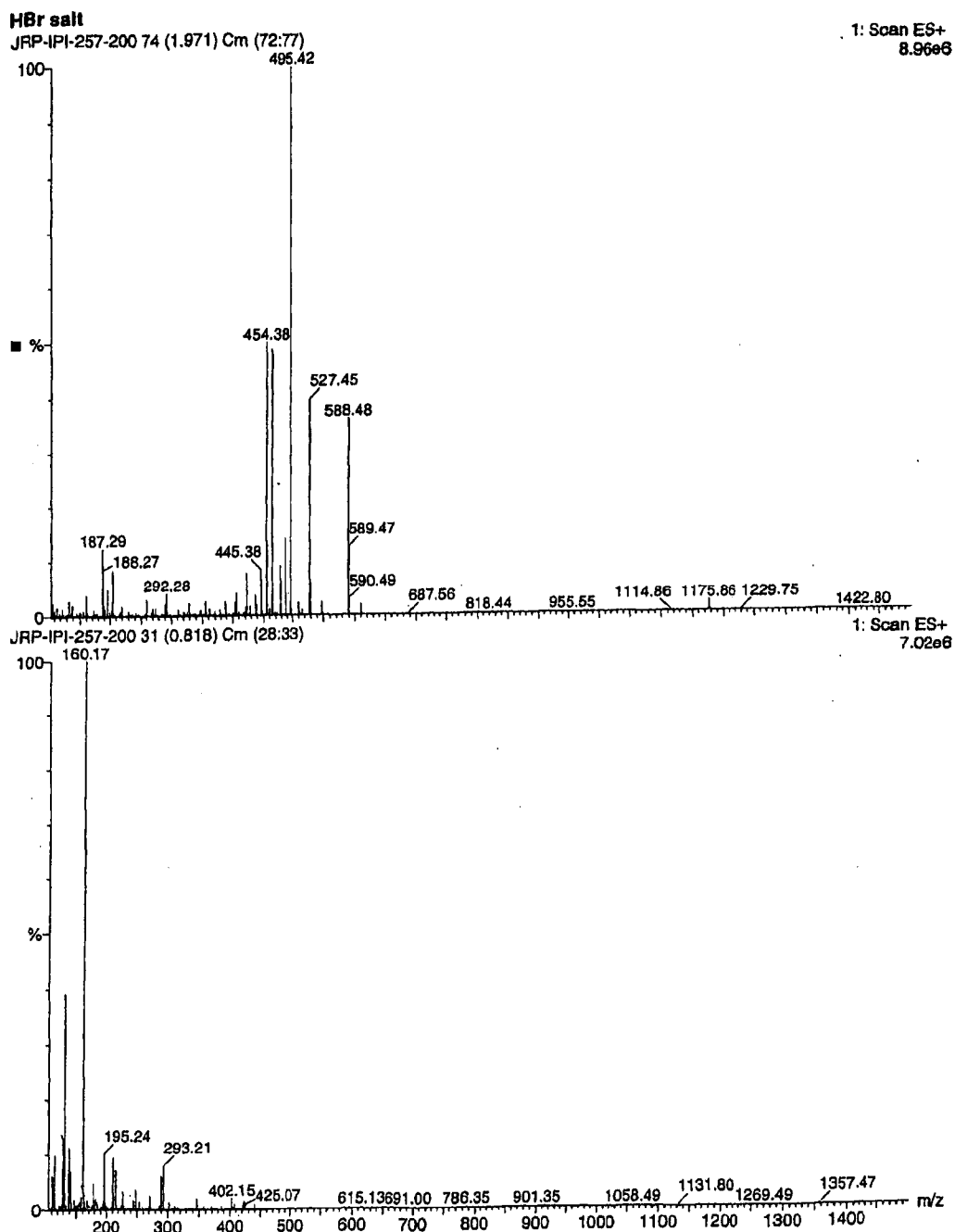
JRP-IPI-257-200 (HBr salt)



Фиг. 68



Фиг.69



Фиг.70