

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091217 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.18

(51) Int. Cl. A61K 47/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2017.12.31

## (54) КОНЬЮГАТ АНАЛОГА ТУБУЛИЗИНА С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЛИНКЕРАМИ

(86) PCT/CN2017/120454

(87) WO 2019/127607 2019.07.04

(71) Заявитель:  
ХАНЧЖОУ ДАК БАЙОТЕК КО. ЛТД  
(CN)

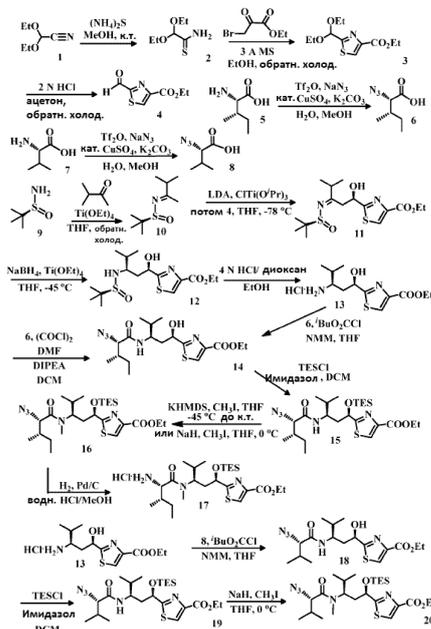
(72) Изобретатель:

Чжао Роберт Юнсинь (US), Ян  
Цинлян, Хуан Юаньюань, Чжао  
Линьяо, Гай Шунь, Е Ханбо, Лэй  
Цзюнь, Сюй Ифан, Цао Минцзюнь,  
Го Хуэйхуэй, Цзя Цзюньсян, Тун  
Цяньцян, Ли Вэньцзюнь, Чжоу  
Сяомай, Се Хуншэн, Бай Лу, Цай Сян,  
Чжо Сяотао, Чжан Сючжэн, Чжэн  
Цзюнь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к конъюгации соединения аналога тубулизина со связывающейся с клеткой молекулой с разветвленными линкерами/линкерами боковой цепи для обеспечения лучшей доставки соединения конъюгата и точного целевого лечения аномальных клеток. Оно также относится к способу конъюгации молекулы аналога тубулизина и связывающегося с клеткой лиганда с помощью разветвленных связей, а также к способу применения конъюгата в целевом лечении онкологического, инфекционного и аутоиммунного заболевания.



A1

202091217

202091217

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563334EA/042

### КОНЬЮГАТ АНАЛОГА ТУБУЛИЗИНА С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЛИНКЕРАМИ

#### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к конъюгации соединения аналога тубулизина со связывающейся с клеткой молекулой с разветвленными линкерами (линкерами боковой цепи) для обеспечения лучшей фармакокинетики при доставке соединения конъюгата, что приводит к очень точному целевому лечению аномальных клеток. Оно также относится к способу конъюгации молекулы аналога тубулизина и связывающегося с клеткой лиганда с помощью разветвленных связей, а также к способу использования конъюгата в целевом лечении онкологического, инфекционного и аутоиммунного заболевания.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) стали одним из многообещающих методов лечения онкологических заболеваний с целевым воздействием, о чем свидетельствует клинический успех применения брентуксимаба ведотина (Adcetris) при рецидивирующей/рефрактерной лимфоме Ходжкина (Okeley, N., et al, *Hematol Oncol. Clin. North. Am.*, 2014, 28, 13-25; Gopal, A., et al, *Blood* 2015, 125, 1236-43) и адотрастузумаба эмтанзина для рецидивирующего HER2+ рака молочной железы (Peddi, P. and Hurvitz, S., *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2014, 6(5), 202-9; Lambert, J. and Chari, R., *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6949-64). Три важных компонента: моноклональное антитело, полезная нагрузка в виде цитотоксического средства и условный линкер ADC, а также места присоединения компонентов линкер-полезная нагрузка - все они являются важными факторами эффективности ADC (L. Ducry and B Stump, *Bioconjugate Chem.*, 2010, 21, 5-13; G.S. Hamilton, *Biologicals* 2015, 43, 318-32). Прошло три десятилетия с момента начала изучения каждого фактора компонентов ADC. Однако линкерные технологии остаются ограниченными по объему, поскольку конъюгированные лекарственные средства должны содержать определенные реакционноспособные функциональные группы, линкеры должны обеспечивать стабильность при циркулировании и облегчать высвобождение лекарственного средства при связывании антигена и внутриклеточном захвате и, что важно, не наносить вреда нормальным тканям после того, как компоненты линкер-полезная нагрузка связываются с нецелевыми мишенями во время циркуляции (Ponte, J. et al., *Bioconj. Chem.*, 2016, 27(7), 1588-98; Dovgan, I., et al. *Sci. Rep.* 2016, 6, 30835; Ross, P. L. and Wolfe, J. L. *J. Pharm. Sci.* 105(2), 391-7; Chen, T. et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2016, 117, 304-10).

В ранних ADC линкеры, которые в частности использовались для ADC, нацеленных на жидкую опухоль, были слишком лабильными и приводили к высвобождению свободного лекарственного средства в кровотоке и, как следствие, к нецелевой токсичности (Bander, N.H. et al., *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, 2012, 10, 1-16). В настоящем поколении ADC линкеры являются более стабильными, а цитотоксические агенты значительно более эффективными (Behrens, C. R. and Liu, B., *mAbs*, 2014. 6, 46-53).

Тем не менее, до сих пор нецелевая токсичность по-прежнему является основной проблемой при разработке лекарственных средств в виде ADC (Roberts, S. A. et al, Regul. Toxicol. Pharmacol. 2013, 67, 382-91). Например, в клинической практике адотрастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®), в котором используется стабильный (нерасщепляемый) линкер МСС, показал большую пользу при применении у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (mBC) или у пациентов, которые уже лечились от mBC, или у которых развился рецидив опухоли HER2 в течение шести месяцев после адьювантной терапии (Peddi, P. and Hurvitz, S., Ther. Adv. Med. Oncol. 2014, 6(5), 202 -209; Piwko C, et al, Clin Drug Investig. 2015, 35(8), 487-93; Lambert, J. and Chari, R., J. Med. Chem. 2014, 57, 6949–64). Но T-DM1 потерпел неудачу в клинических испытаниях в качестве терапии первой линии для пациентов с HER2-положительным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы и как терапия второй линии HER2-положительного распространенного рака желудка из-за небольшой пользы для пациентов при сравнении побочной токсичности и эффективности (Ellis, PA, et al., J. Clin. Oncol. 2015, 33, (suppl; abstr 507 of 2015 ASCO Annual Meeting); Shen, K. et al, Sci Rep. 2016; 6: 23262; de Goeij, B. E. and Lambert, J. M. Curr Opin Immunol 2016, 40, 14-23; Barrios, C. H. et al, J Clin Oncol 2016, 34, (suppl; abstr 593 of 2016 ASCO Annual Meeting).

В настоящее время для решения проблем нецелевой токсичности в исследованиях и разработках в области химии и дизайна ADC расширяются области компоновки линкер-полезная нагрузка и химии конъюгирования за пределы только высокоактивных полезных нагрузок, и особенно для решения проблемы активности линкер-полезная нагрузка ADC относительно мишеней/целевых заболеваний (Lambert, JM Ther Deliv 2016, 7, 279-82; Zhao, RY et al, 2011, J. Med. Chem. 54, 3606-23). В настоящее время многие разработчики лекарств и академические институты уделяют большое внимание созданию новых надежных специфических линкеров конъюгирования и сайтспецифических методов конъюгирования ADC, которые, по-видимому, имеют более длительный период полувыведения в кровотоке, более высокую эффективность, потенциально сниженную нецелевую токсичность и узкий диапазон *in vivo* фармакокинетических (ФК) свойств ADC, а также лучшую однородность характеристик разных серий при производстве ADC (Hamblett, KJ et al., Clin. Cancer Res. 2004, 10, 7063–70; Adem, Y. T. et al, Bioconjugate Chem. 2014, 25, 656–664; Boylan, N. J. Bioconjugate Chem. **2013**, 24, 1008-1016; Strop, P., et al 2013 Chem. Biol. 20, 161–67; Wakankar, A. mAbs, 2011, 3, 161-172). Данные специфические способы конъюгирования, о которых сообщалось до сих пор, включают введение рекомбинантных цистеинов (Junutula, J.R. et al. Nat. Nat. Biotechnol. 2008, 26, 925-32; Junutula, J. R., et al 2010 Clin. Cancer Res. 16, 4769; патенты США 8,309,300; 7,855,275; 7,521,541; 7,723,485, WO2008/141044), селеноцистеинов (Hofer, T., et al. Biochemistry 2009, 48, 12047-57; Li, X., et al. Methods 2014, 65, 133-8; патент США 8,916,159 Национального института рака США), цистеинов, содержащих тэг с перфторароматическими реагентами (Zhang, C. et al. Nat. Chem. 2015, 8, 1-9), тиолфукозы

(Okeley, N. M., et al 2013 *Bioconjugate Chem.* 24, 1650), неприродных аминокислот (Axup, J. Y., et al, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2012, 109, 16101-6; Zimmerman, E.S., et al., 2014, *Bioconjug. Chem.* 25, 351-361; Wu, P., et al, 2009 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 3000-5; Rabuka, D., et al, *Nat. Protoc.* 2012, 7, 1052-67; патент США 8,778,631 и патентные заявки США 20100184135, WO2010/081110 компании Sutro Biopharma; WO2006/069246, 2007/059312, патенты США 7,332,571, 7,696,312 и 7,638,299 компании Ambrx; WO2007/130453, патенты США 7,632,492 и 7,829,659 компании Allozyme), конъюгирование с восстановленными межмолекулярными дисульфидами путем повторного мостикового соединения дибромалеимидов (Jones, M. W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 1847-52), бис-сульфоновые реагенты (Badescu, G. et al. *Bioconjug. Chem.* 2014, 25, 1124-36; WO2013/190272, WO2014/064424 компании PolyTherics Ltd), дибромпиридазиндионы (Maruani, A. et al. *Nat. Commun.* 2015, 6, 6645), галактозил- и сиалилтрансферазы (Zhou, Q. et al. *Bioconjug. Chem.* 2014, 25, 510-520; патентная заявка США 20140294867 Sanofi-Genzyme), генерирующий формилглицин фермент (FGE) (Drake, P. M. et al. *Bioconj. Chem.* 2014, 25, 1331-41; Carrico, I. S. et al патенты США 7,985,783; 8,097,701; 8,349,910 и патентные заявки США 20140141025, 20100210543 компании Redwood Bioscience), фосфопантетеинилтрансферазы (ФПТазы) (Grünewald, J. et al. *Bioconjug. Chem.* 2015, 26, 2554-62), сортаза А (Beerli, R. R., et al. *PLoS One* 2015, 10, e0131177), генетически введенный глютаминовый тэг со *Streptoverticillium mobaraense* транслгутаминазой (mTG) (Strop, P., *Bioconj. Chem.*, **2014**, 25, 855-62; Strop, P., et al., *Chem. Biol.* 2013, 20, 161-7; патент США 8,871,908 компании Rinat-Pfizer) или с микробной транслгутаминазой (MTГазы) (Dennler, P., et al, 2014, *Bioconjug. Chem.* 25, 569-78; Siegmund, V. et al. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 2015, 54, 13420-4; патентная заявка США компании 20130189287 Innate Pharma; патент США 7,893,019 компании Bio-Ker S.r.l. (ИТ)), образуемые ферментом/бактерией изопептидные-пептидные связи, которые образуются вне главной цепи белка (Kang, H. J., et al. *Science* 2007, 318, 1625-8; Zakeri, B. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, E690-7; Zakeri, B. & Howarth, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4526-7).

Мы раскрыли несколько способов конъюгирования повторно соединяемых пар тиолов восстановленных межцепочечных дисульфидных связей интактного антитела, такие как использование броммалеимидных и дибромалеимидных линкеров (WO2014/009774), 2,3-дизамещенных янтарных/2-монозамещенных/2,3-дизамещенных фумаровых или малеиновых линкеров (WO2015/155753, WO20160596228), ацетилендикарбоновых линкеров (WO2015/151080, WO20160596228) или гидразиновых линкеров (WO2015/151081). ADC, полученные с использованием данных линкеров и способов, продемонстрировали лучшие диапазоны терапевтического индекса, чем традиционно неселективное конъюгирование через остатки цистеина или лизина на антителе. В настоящем документе мы раскрываем изобретение в виде конъюгата тубулизина, содержащего длинный линкер боковой цепи. Длинный линкер боковой цепи может предотвращать гидролиз конъюгата антитела и лекарственного препарата гидролазой, например протеиназой или эстеразой, и приводить к большей стабильности

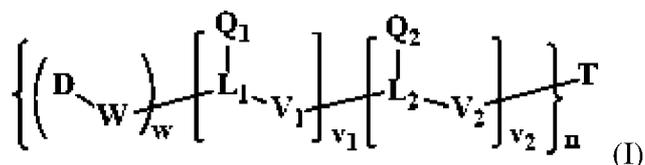
конъюгата в кровотоке.

Тубулизины хорошо известны в данной области техники в качестве эффективных цитотоксических агентов и могут быть выделены из природных источников в соответствии с известными способами или получены синтетически в соответствии с известными способами (например, Balasubramanian R., et al. *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 238-40; Wipf, P., et al. *Org. Lett.*, 2004, 6, 4057-60; Pando, O., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 7692-5; Reddy, J. A., et al. *Mol. Pharmaceutics*, 2009, 6, 1518-25; Raghavan, B., et al. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 1530-33; Patterson, A. W., et al. *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4362-9; Pando, O., et al. *Org. Lett.*, 2009, 11 (24), 5567-9; Wipf, P., et al. *Org. Lett.*, 2007, 9 (8), 1605-7; Friestad, G. K., *Org. Lett.*, 2004, 6, 3249-52; Peltier, H. M., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 16018-9; Chandrasekhar, S., et al. *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 9531-4; Liu, Y., et al. *Mol. Pharmaceutics*, 2012, 9, 168-75; Friestad, G. K., et al. *Org. Lett.*, 2009, 11, 1095-8; Kubicek, K., et al., *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010.49: 4809-12; Chai, Y., et al., *Chem Biol*, 2010, 17: 296-309; Ullrich, A., et al., *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48, 4422-5; Sani, M., et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46, 3526-9; Domling, A., et al., *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45, 7235-9; патентные заявки: Zanda, M., et al, Канадская патентная заявка СА 2710693 (2011); Chai, Y., et al. Европейская патентная заявка 2174947 (2010), WO 2010034724; Leamon, C. et al, WO2010033733, WO 2009002993; Ellman, J., et al, PCT WO2009134279; WO 2009012958, заявка США 20110263650, 20110021568; Matschiner, G., et al, WO2009095447; Vlahov, I., et al, WO2009055562, WO 2008112873; Low, P., et al, WO2009026177; Richter, W., WO2008138561; Kjems, J., et al, WO 2008125116; Davis, M.; et al, WO2008076333; Diener, J.; et al, патентная заявка США 20070041901, WO2006096754; Matschiner, G., et al, WO2006056464; Vaghefi, F., et al, WO2006033913; Doemling, A., Ger. Offen. DE102004030227, WO2004005327, WO2004005326, WO2004005269; Stanton, M., et al, публикация патентной заявки США 20040249130; Hoefle, G., et al, Ger. Offen. DE10254439, DE10241152, DE10008089; Leung, D., et al, WO2002077036; Reichenbach, H., et al, Ger. Offen. DE19638870; Wolfgang, R., US20120129779; Chen, H., патентная заявка США 20110027274. Ранее мы раскрыли конструкцию конъюгатов тубулизинов (PCT/IB2012/053554) для целевого лечения онкологического, инфекционного и аутоиммунного заболевания. Настоящее изобретение конъюгата тубулизина, содержащего длинный разветвленный линкер (линкер боковой цепи), может продлевать период полувыведения конъюгата во время целевой доставки и минимизировать воздействие на нецелевые клетки, ткани или органы во время циркуляции в кровотоке, что приводит к снижению нецелевой токсичности.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложена разветвленная связь аналога тубулизина с антителом. В нем также предложен способ конъюгации аналога тубулизина и антитела с помощью линкера боковой цепи.

В одном аспекте настоящего изобретения конъюгат со связью на боковой цепи представлен формулой (I):



где

« — » представляет собой одинарную связь; n равен от 1 до 30;

T представляет собой связывающийся с клеткой агент/молекулу, выбранные из группы, состоящей из антитела, одноцепочечного антитела, фрагмента антитела, который связывается с клеткой-мишенью, моноклонального антитела, одноцепочечного моноклонального антитела, фрагмента моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью, химерного антитела, фрагмента химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, доменного антитела, фрагмента доменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, аднектина, который имитирует антитело, белков DARP, лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора или переносящей питательные вещества молекулы (трансферрина), связывающего пептида, белка, малой молекулы, прикрепленной к альбумину, полимеру, дендримеру, липосоме, наночастице, везикуле или (вирусному) капсиду;

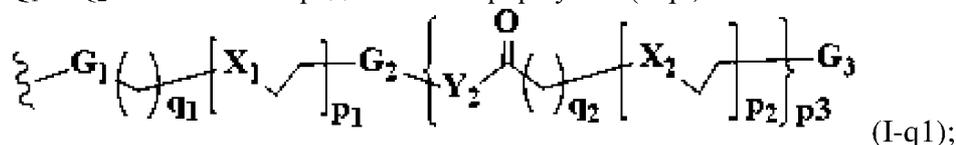
L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> представляют собой цепочку атомов, выбранных из C, N, O, S, Si и P, предпочтительно содержащую 0~500 атомов, которая ковалентно соединяется с W и V<sub>1</sub>, а также с V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub>. Атомы, используемые при образовании L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub>, могут быть объединены всеми химически подходящими способами, такими как образование алкилена, алкенилена и алкинилена, простых эфиров, полиоксиалкиленов, сложных эфиров, аминов, иминов, полиаминов, гидразинов, гидразонов, амидов, мочевины, семикарбазидов, карбазидов, алкоксиаминов, алкоксиламинов, уретанов, аминокислот, пептидов, ацилоксиламинов, гидроксамовых кислот или их комбинацией. Предпочтительно L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из O, NH, N, S, P, NNH, NHHN, N(R<sub>3</sub>), N(R<sub>3</sub>)N(R<sub>3</sub>'), CH, CO, C(O)NH, C(O)O, NHC(O)NH, NHC(O)O, полиэтиленоксигруппы формулы (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>, или (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>, или NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>, или NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>, или N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>]-[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>'], или (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sub>3</sub>, или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sub>3</sub>, где p и p' независимо представляют собой целое число, выбранное из чисел от 0 до приблизительно 1000, или их комбинаций; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; или (Aa)<sub>r</sub>, где r = 1-12 (от одного до 12 аминокислотных звеньев), который состоит из природных или неприродных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев;

W представляет собой удлиняющее звено, обычно саморасщепляющийся спейсер, пептидное звено, гидразоновую, дисульфидную, тиоэфирную, сложноэфирную или

амидную связь;  $w$  равен 1, или 2, или 3;

$V_1$  и  $V_2$  независимо представляют собой спейсерное звено и выбраны из O, NH, S,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_2$ - $C_8$  гетероалкила, алкенила или алкинила,  $C_3$ - $C_8$  арила, гетероцикла, карбоцикла, циклоалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила, гетероаралкила, гетероалкилциклоалкила или алкилкарбонила, или  $(Aa)_r$ , где  $r=1-12$  (от одного до 12 аминокислотных звеньев), который состоит из природных или неприродных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев; или  $(CH_2CH_2O)_p$ , где  $p$  равен 0-1000; и  $v_1$  и  $v_2$  независимо равны 0, 1 или 2, но при этом  $v_1$  и  $v_2$  одновременно равны 0; причем когда  $v_1$  или  $v_2$  равен 0, это означает, что отсутствует один фрагмент боковой цепи  $Q_1$  или  $Q_2$ .

$Q_1$  и  $Q_2$  независимо представлены формулой (I-q1):

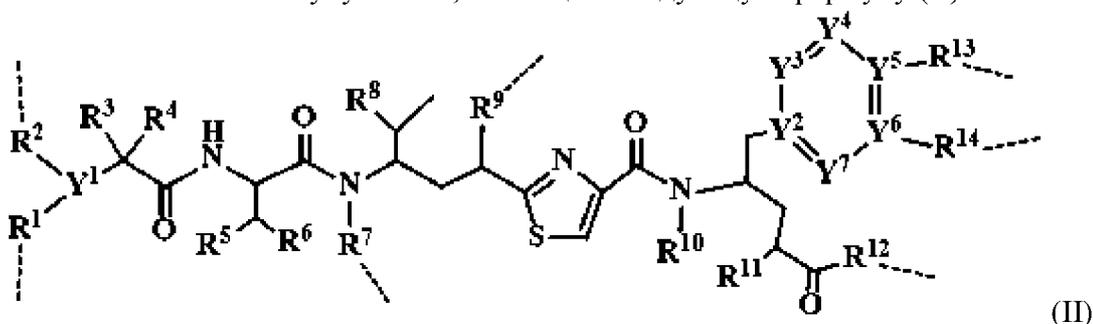


где  $\text{---}$  представляет собой участок, связанный с  $L_1$  или  $L_2$ ;  $G_1$  и  $G_2$  независимо представляют собой  $OC(O)$ ,  $NHC(O)$ ,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $NH$ ,  $OC(O)NH$ ,  $NHC(O)NH$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $B$ ,  $P(O)(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)NH$ ,  $CH_2P(O)(OH)NH$ ,  $OP(O)(OH)O$ ,  $CH_2P(O)(OH)O$ ,  $NHS(O)_2$ ,  $NHS(O)_2NH$ ,  $CH_2S(O)_2NH$ ,  $OS(O)_2O$ ,  $CH_2S(O)_2O$ ,  $Ar$ ,  $ArCH_2$ ,  $ArO$ ,  $ArNH$ ,  $ArS$ ,  $ArNR_1$ ,  $(Aa)_r$ , ( $r = 1-12$ );  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляют собой  $O$ ,  $CH_2$ ,  $S$ ,  $NH$ ,  $N(R_1)$ ,  $^+NH(R_1)$ ,  $^+N(R_1)(R_2)$ ,  $C(O)$ ,  $OC(O)$ ,  $OC(O)O$ ,  $OC(O)NH$ ,  $NHC(O)NH$ ;  $Y_2$  представляет собой  $O$ ,  $NH$ ,  $NR_1$ ,  $CH_2$ ,  $S$ ,  $Ar$ ;  $G_3$  представляет собой  $OH$ ,  $SH$ ,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $OC(O)R_1$ ,  $NHC(O)R_1$ ,  $C(O)R_1$ ,  $CH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NR_1$ ,  $^+NH(R_1)$ ,  $^+N(R_1)(R_2)$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $BH_2$ ,  $BR_1R_2$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $NHP(O)(OH)_2$ ,  $NHP(O)(NH_2)_2$ ,  $S(O)_2(OH)$ ,  $(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $C(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OC(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHC(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CO(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHC(O)O(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OC(O)NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHCO(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHC(O)(NH)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CONH(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHS(O)_2(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CO(CH_2)_{q_1}S(O)_2(OH)$ ,  $NHS(O)_2NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OS(O)_2NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHCO(CH_2)_{q_1}S(O)_2(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)(NH)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CONH(CH_2)_{q_1}S(O)(OH)$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $(CH_2)_{q_1}P(O)(NH)_2$ ,  $NHS(O)_2(OH)$ ,  $NHS(O)_2NH_2$ ,  $CH_2S(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2OH$ ,  $OS(O)_2OR_1$ ,  $CH_2S(O)_2OR_1$ ,  $Ar$ ,  $ArR_1$ ,  $ArOH$ ,  $ArNH_2$ ,  $ArSH$ ,  $ArNHR_1$  или  $(Aa)_{q_1}$ ;  $p_1$ ,  $p_2$  и  $p_3$  независимо равны 0-100, но не равны 0 одновременно;  $q_1$  и  $q_2$  независимо равны 0-24;

Предпочтительно  $Q_1$  и  $Q_2$  независимо представляют собой  $C_2$ - $C_{90}$  поликарбоксилаид или  $C_2$ - $C_{90}$  полиалкиламин,  $C_6$ - $C_{90}$  олигосахарид или полисахарид,  $C_6$ - $C_{90}$  цвиттерионные бетаины или цвиттерионный поли(сульфобетаин) (PSB), состоящий из катиона четвертичного аммония и сульфонат-аниона, биоразлагаемый полимер

(например, состоящий из сополимера (молочной/гликолевой) кислоты (PLGA), поли(акрилатов), хитозана, сополимера N-(2-гидроксипропил) метакриламида, поли[2-(метакрилоилокси)этилфосфорилхолина] (PMPC), поли-L-глутаминовой кислоты, сополимера (лактида и гликолида) (PLG), сополимера (лактида и гликолида), поли(этиленгликоля) (ПЭГ), поли(пропиленгликоля) (PPG), сополимера (лактида и гликолида), модифицированных поли(этиленгликолем) пептидов, модифицированных поли(этиленгликолем) липидов, модифицированной поли(этиленгликолем) алкилкарбоновой кислоты, модифицированного поли(этиленгликолем) алкиламина, сополимера (лактида и гликолида), гиалуроновой кислоты (ГК) (гликозаминогликана), гепарина/гепарансульфата (HSGAG), хондроитинсульфата/дерматансульфата (CSGAG), модифицированного поли(этиленгликолем) алкилсульфата, модифицированного поли(этиленгликолем) алкилфосфата или модифицированного поли(этиленгликолем) алкила четвертичного аммония;

D является аналогом тубулизина, имеющим следующую формулу (II):



или его фармацевтически приемлемой солью, гидратами или гидратированной солью; или полиморфной кристаллической структурой; или оптическим изомером, рацематом, диастереомером или энантиомером,

где ----- представляет собой участок связывания, который независимо связывается с W;

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , и  $R^4$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_8$  алкил;  $C_2$ - $C_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $C_3$ - $C_8$  арил, Ar-алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил; или  $R^1R^2$ ,  $R^1R^3$ ,  $R^2R^3$ ,  $R^3R^4$ ,  $R^5R^6$ ,  $R^{11}R^{12}$  или  $R^{13}R^{14}$  образуют 3~7-членный карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, ароматическую или гетероароматическую кольцевую систему;  $R^1$  и  $R^2$  могут независимо отсутствовать, когда они связаны с W независимо или одновременно,  $Y^1$  представляет собой N или CH;

где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил или гетероалкил;

где  $R^7$  независимо представляет собой H,  $R^{14}$ ,  $-R^{14}C(=O)X^1R^{15}$ ; или  $-R^{14}X^1R^{15}$ ;  $X^1$  представляет собой O, S, S-S, NH,  $CH_2$  или  $NR^{14}$ ;

где  $R^9$  выбран из H, OH, -O-, =O,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(=O)R^{14}$ ,  $-OC(=O)NHR^{14}$ -,  $-OC(=O)R^{14}SSR^{15}$ -,  $OP(=O)(OR^{14})$ -,  $-OC(=O)NR^{14}R^{15}$ ,  $OP(=O)(OR^{14})$  или  $OR^{14}OP(=O)(OR^{15})$ ;

где  $R^{11}$  независимо представляет собой H,  $R^{14}$ ,  $-R^{14}C(=O)R^{16}$ ,  $-R^{14}X^2R^{16}$ , -

$R^{14}C(=O)X^2$ , где  $X^2$  представляет собой  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(R^{14})-$ ,  $-O-R^{14}-$ ,  $-S-R^{14}-$ ,  $-S(=O)-R^{14}-$  или  $-NHR^{14}$ ;

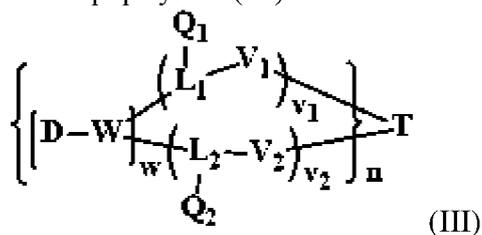
где  $R^{12}$  представляет собой  $R^{15}$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH$ ,  $NHNH_2$ ,  $-NH(R^{15})$ ,  $-OR^{15}$ ,  $-R^{15}COR^{16}$ ,  $-R^{15}COOR^{16}$ ,  $-R^{15}C(O)NH_2$ ,  $-R^{15}C(O)NHR^{17}$ ,  $-SR^{16}$ ,  $R^{15}S(=O)R^{16}$ ,  $-R^{15}P(=O)(OR^{17})_2$ ,  $-R^{15}OP(=O)(OR^{17})_2$ ,  $-CH_2OP(=O)(OR^{17})_2$ ,  $-R^{15}SO_2R^{17}$ ,  $-R^{15}X^2R^{16}$ ,  $-R^{15}C(=O)X^2$ , где  $X^2$  представляет собой  $-O-$ ,  $OH$ ,  $SH$ ,  $-S-$ ,  $NH_2$ ,  $-NH-$ ,  $-N(R^{15})-$ ,  $-O-R^{15}-$ ,  $-S-R^{15}-$ ,  $-S(=O)-R^{15}-$ ,  $CH_2$  или  $-NHR^{15}$  ;

$R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляют собой  $H$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $NH$ ,  $N(R^{15})$ ,  $NHNH$ ,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $NH$ ,  $NHNH_2$ ,  $-NH(R^{15})$ ,  $-OR^{15}$ ,  $CO$ ,  $-COX^2$ ,  $-COX^2R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $SR^{16}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ ,  $N=NR^{16}$ ,  $N=R^{16}$ ,  $NO_2$ ,  $SOR^{16}R^{17}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $SO_3R^{16}$ ,  $OSO_3R^{16}$ ,  $PR^{16}R^{17}$ ,  $POR^{16}R^{17}$ ,  $PO_2R^{16}R^{17}$ ,  $OP(O)(OR^{17})_2$ ,  $OCH_2OP(O)(OR^{17})_2$ ,  $OC(O)R^{17}$ ,  $OC(O)OP(O)(OR^{17})_2$ ,  $PO(OR^{16})(OR^{17})$ ,  $OP(O)(OR^{17})OP(O)(OR^{17})_2$ ,  $OC(O)NHR^{17}$  ;  $-O-(C_4-C_{12}$  гликозид),  $-N-(C_4-C_{12}$  гликозид);  $C_1\sim C_8$  алкил, гетероалкил;  $C_2-C_8$  алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил;  $C_3-C_8$  арил,  $Ar$ -алкил, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил или 2-8 атомов углерода сложных эфиров, простого эфира или амида; или пептиды, содержащие 1-8 аминокислот  $(NH(Aa))_{1-8}$  или  $CO(Aa)_{1-8}$  ( $N$ -концевые или  $C$ -концевые 1-8 одинаковых или разных аминокислот), или полиэтиленоксигруппы формулы  $(OCH_2CH_2)_p$  или  $(OCH_2CH(CH_3))_p$ , где  $p$  представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1000, или комбинацию перечисленных выше групп;  $X^2$  представляет собой  $O$ ,  $S$ ,  $S-S$ ,  $NH$ ,  $CH_2$ ,  $OH$ ,  $SH$ ,  $NH_2$ ,  $CHR^{14}$  или  $NR^{14}$ ;

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо представляют собой  $H$ ,  $C_1\sim C_8$  алкил, гетероалкил;  $C_2-C_8$  алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил;  $C_3-C_8$  арил,  $Ar$ -алкил, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил, алкилкарбонил или соль  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cs^+$ ,  $Li^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^+$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $N^+(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)$ ,  $HN^+(C_2H_5OH)_3$  ;

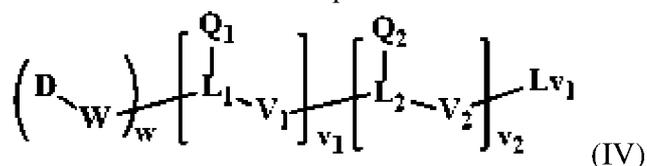
$Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляют собой  $N$  или  $CH$ ;  $q$  равен 0 или 1; когда  $q=0$ ,  $Y^3$  не существует,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  независимо представляют собой  $CH$ ,  $N$ ,  $NH$ ,  $O$ ,  $S$  или  $N(R^1)$ , таким образом  $Y^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  образуют гетероароматическое кольцо из фурана, пирролтиофена, тиазола, оксазола и имидазола, пиразола, триазола, тетразола, тиадиазола; когда  $q=1$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  независимо представляют собой  $CH$  или  $N$ , таким образом  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  образуют ароматическое кольцо из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, тетразина, пентазина;

В другом аспекте настоящего изобретения конъюгат со связью на боковой цепи представлен формулой (III):



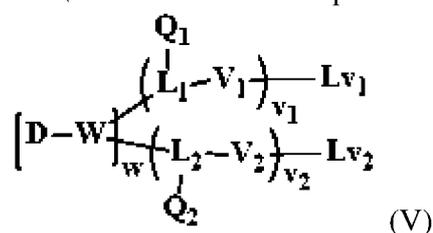
где  $D$ ,  $W$ ,  $w$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $v_1$ ,  $v_2$ ,  $n$ ,  $T$  имеют такие же определения, как в формуле (I).

В другом аспекте настоящего изобретения соединение со связью на боковой цепи представлено формулой (IV) и может легко вступать в реакцию с молекулой T, связывающейся с клеткой с образованием конъюгата формулы (I):



где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub> и n имеют такие же определения, как в формуле (I); Lv<sub>1</sub> представляет собой функциональную группу, описанную ниже.

В другом аспекте настоящего изобретения соединение со связью на боковой цепи представлено формулой (V) и может легко вступать в реакцию с молекулой T, связывающейся с клеткой с образованием конъюгата формулы (III):



где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub> и n имеют такие же определения, как в формуле (I).

Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub> представляют собой одинаковые или разные реакционноспособные группы, которые могут реагировать с тиолом, амином, карбоновой кислотой, селенолом, фенолом или гидроксильной группой в связывающейся с клеткой молекуле. Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub> независимо выбраны из OH; F; Cl; Br; I; нитрофенола; N-гидроксисукцинимид (NHS); фенола; динитрофенола; пентафторфенола; тетрафторфенола; дифторфенола; монофторфенола; пентахлорфенола; трифлата; имидазола; дихлорфенола; тетрахлорфенола; 1-гидроксибензотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, простых и смешанных ангидридов, например, уксусного ангидрида, формилангидрида; или промежуточного соединения, полученного с помощью реагента конденсации для реакций пептидного сочетания или для реакций Мицунобу. Примерами реагентов конденсации являются: EDC (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид), DCC (дициклогексилкарбодиимид), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)карбодиимид мезо п-толуолсульфонат (CMC или CME-CDI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), N, N,N',N'-тетраметил-O- (1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBOP), диэтилцианофосфонат (DEPC), хлор-N, N,N',N'-тетраметилформамидинийгексафторфосфат, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (HATU), 1-[(диметиламино)(морфолино)метилен]-1H-

[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий 3-оксид гексафторфосфат (HDMA), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния гексафторфосфат (CIP), хлортрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyCloP), фтор-N, N,N',N'-бис(тетраметиле)нформамидиния гексафторфосфат (BTFFH), N, N,N',N'-тетраметил-S-(1-оксидо-2-пиридил)тиурония гексафторфосфат, O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TRTU), S-(1-оксидо-2-пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилтиуроний тетрафторборат, O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилурунийгексафторфосфат (HOTU), (1-циано-2-этоксидо-2-оксоэтилиденаминоксид)диметиламиноморфолинокарбений гексафторфосфат (COMU), O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-бис(тетраметиле)нуроний гексафторфосфат (HBrYu), N-бензил-N'-циклогексилкарбодиимид (связанный или нет с полимером), дипирролидино (N-сукцинимидилокси)карбений гексафторфосфат (HSPyU), хлордипирролидинокарбения гексафторфосфат (PyClU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидин тетрафторбират (CIB), (бензотриазол-1-илокси)дипиперидинокарбений гексафторфосфат (HBrPipU), O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TCTU), бромтрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BrOP) пропилфосфоновый ангидрид (PPACA, ТЗР<sup>®</sup>), 2-морфолиноэтилизоцианид (MEI), N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уруний гексафторфосфат (HSTU), 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторборат (BER) , O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TOTU), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (MMTM, DMTMM), N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уруний тетрафторборат (TSTU), O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TDBTU), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (ADD), ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (DBAD), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД). Кроме того, Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub> могут представлять собой ангидрид, образованный самой кислотой, или образованный с ангидридами других C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> кислот.

Настоящее изобретение также относится к способу получения конъюгата связывающейся с клеткой молекулы и лекарственного средства формулы (I) и формулы (III), а также к применению конъюгатов формулы (I) и формулы (III).

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На Фиг. 1 представлен общий синтез компонента Tuv аналога тубулизина.

На Фиг. 2 представлен синтез компонентов тубулизина.

На Фиг. 3 представлен синтез компонентов тубулизина.

На Фиг. 4 представлен синтез компонентов аналогов тубулизина.

На Фиг. 5 представлен синтез компонентов аналогов тубулизина.

На Фиг. 6 представлен синтез компонентов аналогов тубулизина.

На Фиг. 7 представлен синтез компонентов аналогов тубулизина.

На Фиг. 8 представлен синтез компонентов аналогов тубулизина, содержащих конъюгатный линкер.





На Фиг. 54 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи, и его конъюгирование с антителом.

На Фиг. 55 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи, с антителом.

На Фиг. 56 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи, и его конъюгирование с антителом.

На Фиг. 57 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи.

На Фиг. 58 представлен синтез аналогов тубулизина, содержащих линкер боковой цепи, и их конъюгирование с антителом посредством пары тиолов антитела.

На Фиг. 59 представлен синтез аналогов тубулизина, содержащих линкер боковой цепи, и их конъюгирование с антителом посредством пары тиолов антитела.

На Фиг. 60 представлен синтез аналогов тубулизина, содержащих линкер боковой цепи, и их конъюгирование с антителом посредством пары тиолов антитела.

На Фиг. 61 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи, и его конъюгирование с антителом.

На Фиг. 62 представлен синтез аналога тубулизина, содержащего линкер боковой цепи, и его конъюгирование с антителом.

На Фиг. 63 показано сравнение противоопухолевого эффекта соединений конъюгатов 474, 486, 493, 601, 626, 637, 641, 669, 673, 680 и 692 с T-DM1 с использованием клеточной модели опухоли желудка N87 при в/в введении одной инъекции в дозе 6 мг/кг.

На Фиг. 64 показано исследование стабильности конъюгатов (680 и 692), имеющих связь на боковой цепи, в сравнении с T-DM1 и обычным конъюгатом (соединение 133), имеющим моносвязь, в мышинной сыворотке.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «алкил» относится к алифатической углеводородной группе или одновалентным группам, полученным из алкана путем удаления одного или двух атомов водорода от атомов углерода. Он может быть прямым или разветвленным, содержащим C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (от 1 до 8 атомов углерода) в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп с меньшим количеством атомов C, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. Типичные алкильные группы включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, октил, нонил, децил, циклопентил, циклогексил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2,3,4-триметилпентил, 3-метилгексил, 2,2-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 3,5-диметилгексил, 2,4-диметилпентил, 2-метилгептил, 3-метилгептил, *n*-гептил, изогептил, *n*-октил и изооктил. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами, включая, без ограничений, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил), -

арил,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-OH$ , -галоген,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R')$ ,  $-N(R')_2$  и  $-CN$ ; где каждый  $R'$  независимо выбран из  $-C_1-C_8$  алкила и арила.

Термин «галоген» относится к атому фтора, хлора, брома или йода; предпочтительно атому фтора и хлора.

Термин «гетероалкил» относится к  $C_2-C_8$  алкилу, в котором от одного до четырех атомов углерода независимо замещены гетероатомом из группы, состоящей из O, S и N.

Термин «карбоцикл» относится к насыщенному или ненасыщенному кольцу, содержащему от 3 до 8 атомов углерода в качестве моноцикла или от 7 до 13 атомов углерода в качестве бицикла. Моноциклические карбоциклы содержат от 3 до 6 кольцевых атомов, более типично 5 или 6 кольцевых атомов. Бициклические карбоциклы содержат от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде бициклической [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или 9 или 10 кольцевых атомов, расположенных в виде бициклической [5,6] или [6,6] системы. Типичные  $C_3-C_8$  карбоциклы включают, без ограничений, -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил, -циклопентадиенил, -циклогексил, -циклогексенил, -1,3-циклогексадиенил, -1,4-циклогексадиенил, -циклогептил, -1,3-циклогептадиенил, -1,3,5-циклогептатриенил, -циклооктил и -циклооктадиенил.

Термин « $C_3-C_8$  карбоцикл» относится к 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членному насыщенному или ненасыщенному неароматическому карбоциклическому кольцу.  $C_3-C_8$ -карбоциклическая группа может быть незамещенной или замещенной одной или более группами, включая, без ограничений,  $-C_1-C_8$  алкил,  $-O-(C_1-C_8)$  алкил), -арил,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-SR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-OH$ , -галоген,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R')$ ,  $-N(R')_2$  и  $-CN$ ; где каждый  $R'$  независимо выбран из  $-C_1-C_8$  алкила и арила.

Термин «алкенил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей двойную углерод-углеродную связь, которая может быть прямой или разветвленной, содержащей от 2 до 8 атомов углерода в цепи. Типичные алкенильные группы включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изобутенил, 3-метилбут-2-енил, *n*-пентенил, гексенил, гептенил, октенил.

Термин «алкинил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей тройную углерод-углеродную связь, которая может быть прямой или разветвленной, содержащей от 2 до 8 атомов углерода в цепи. Типичные алкинильные группы включают этинил, пропирил, *n*-бутирил, 2-бутирил, 3-метилбутирил, 5-пентинил, *n*-пентинил, гексилинил, гептинил и октинил.

Термин «алкилен» относится к насыщенному, разветвленному или линейному или циклическому углеводородному радикалу с 1-18 атомами углерода и содержит два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, без ограничений: метилен ( $-CH_2-$ ), 1,2-этил ( $-CH_2CH_2-$ ),

1,3-пропил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), и т. п.

Термин «алкенилен» относится к ненасыщенному, разветвленному или линейному или циклическому углеводородному радикалу с 2-18 атомами углерода и содержит два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкена. Типичные алкениленовые радикалы включают, без ограничений: 1,2-этилен (-CH=CH-).

Термин «алкинилен» относится к ненасыщенному, разветвленному или линейному или циклическому углеводородному радикалу с 2-18 атомами углерода и содержит два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкина. Типичные алкиниленовые радикалы включают, без ограничений: ацетилен, пропаргил и 4-пентинил.

Термин «арил» или Ar относится к ароматической или гетероароматической группе, состоящей из одного или более колец, включающих в себя от трех до четырнадцати атомов углерода, предпочтительно от шести до десяти атомов углерода. Термин «гетероароматическая группа» относится к одному или более атомам углерода в ароматической группе, причем предпочтительно один, два, три или четыре атома углерода замещены на O, N, Si, Se, P или S, предпочтительно на O, S и N. Термин арил или Ar также относится к ароматической группе, в которой один или более атомов H независимо замещены на -R', -галоген, -OR', или -SR', -NR'R'', -N=NR', -N=R', -NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>OR', -OS(O)<sub>2</sub>OR', -PR'R'', -P(O)R'R'', -P(OR')(OR''), -P(O)(OR')(OR'') или -OP(O)(OR')(OR''), причем R', R'' независимо представляют собой H, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, арил, арилалкил, карбонил или фармацевтические соли.

Термин «гетероцикл» относится к кольцевой системе, в которой от одного до четырех атомов углерода в кольце независимо замещены гетероатомом из группы O, N, S, Se, B, Si и P. Предпочтительными гетероатомами являются O, N и S. Гетероциклы также описаны в публикации The Handbook of Chemistry and Physics, 78th Edition, CRC Press, Inc., 1997-1998, p. 225-226, описание которой включено в настоящее описание путем ссылки. Предпочтительный неароматический гетероциклил включает эпоксид, азиридирил, тиранил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксиранил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидропиранил, диоксанил, диоксаланил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, пиранил, имидазолинил, пирролинил, пиразолинил, тиазолидинил, тетрагидротиипиранил, дитианил, тиоморфолинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридил, дигидропиридил, тетрагидропиримидинил, дигидротиипиранил, азепанил, а также конденсированные системы, образующиеся в результате конденсации с фенильной группой.

Термин «гетероарил» или ароматические гетероциклы относятся к 3-14, предпочтительно 5-10-членным ароматическим гетеро, моно-, би- или мультициклическим кольцам. Примеры включают пирролил, пиридил, пиразолил, тиенил, пиримидинил, пиразинил, тетразолил, индолил, хинолинил, пуринил, имидазолил, тиенил,

тиазолил, бензотиазолил, фуранил, бензофуранил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, триазолил, тетразолил, изохинолил, бензотиенил, изобензофурил, пиразолил, карбазолил, бензимидазолил, изоксазолил, пиридил-N-оксид, а также конденсированные системы, образующиеся в результате конденсации с фенильной группой.

«Алкил», «циклоалкил», «алкенил», «алкинил», «арил», «гетероарил», «гетероциклил» и т. п. относятся также к соответствующим «алкилену», «циклоалкилену», «алкенилену», «алкинилену», «арилену», «гетероарилену», «гетероциклену» и т. п., которые образуются при удалении двух атомов водорода.

Термин «арилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или  $sp^3$ -атомом углерода, заменен арильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное.

Термин «гетероарилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или  $sp^3$ -атомом углерода, заменен гетероарильным радикалом. Примерами гетероарилалкильных групп являются 2-бензимидазолилметил, 2-фурилэтил.

Примеры «гидроксилзащитной группы» включают метоксиметилловый простой эфир, 2-метоксиэтоксиметилловый простой эфир, тетрагидропираниловый простой эфир, бензиловый простой эфир, *p*-метоксибензиловый простой эфир, триметилсилиловый простой эфир, триэтилсилиловый простой эфир, триизопропилсилиловый простой эфир, *трет*-бутилдиметилсилиловый простой эфир, трифенилметилсилиловый простой эфир, ацетатный сложный эфир, замещенные ацетатные сложные эфиры, пивалоат, бензоат, метансульфонат и *n*-толуолсульфонат.

Термин «уходящая группа» относится к функциональной группе, которая может быть замещена другой функциональной группой. Такие уходящие группы хорошо известны в данной области техники, и примеры включают галогенид (например, хлорид, бромид и йодид), метансульфонил (мезил), *n*-толуолсульфонил (тозил), трифторметилсульфонил (трифлат) и трифторметилсульфонат. Предпочтительная уходящая группа выбрана из нитрофенола; N-гидроксисукцинимид (NHS); фенола; динитрофенола; пентафторфенола; тетрафторфенола; дифторфенола; монофторфенола; пентахлорфенола; трифлата; имидазола; дихлорфенола; тетрахлорфенола; 1-гидроксibenзотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, простых и смешанных ангидридов, например, ацетилангидрида, формилангидрида; или промежуточной молекулы, полученной с помощью конденсационного реагента для реакций пептидного сочетания или для реакций Мицунобу.

В данном документе могут быть использованы следующие аббревиатуры, имеющие указанные определения: Boc: трет-бутоксикарбонил; BroP: бромтриспирролидинофосфонийгексафторфосфат; CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол; DCC: дициклогексилкарбодиимид; ДХЭ: дихлорэтан; ДХМ: дихлорметан; ДЭАД:

диэтилазодикарбоксилат ДИАД: диизопропилазодикарбоксилат; DIBAL-H, диизобутилалюминийгидрид; ДИПЭА или DEA: диизопропилэтиламин; DEPC: диэтилфосфороцианидат; ДМА: N, N-диметилацетамид; ДМАП: 4-(N, N-диметиламино)пиридин; ДМФА: N, N-диметилформамид; ДМСО: диметилсульфоксид; ДТРА: диэтилентриаминпентауксусная кислота; ДТТ: дитиотреитол; EDC: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид; МС-ИЭР: масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением; EtOAc: этилацетат; Fmoc: N-(9-фторенилметоксикарбонил); HATU: гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурия; HOBt: 1-гидроксibenзотриазол; ВЭЖХ: жидкостная хроматография высокого давления; NHS: N-гидроксисукцинимид; MeCN: ацетонитрил; MeOH: метанол; MMP: 4-метилморфолин; PAB: п-аминобензил; ФБСР: фосфатно-буферный солевой раствор (рН 7,0~7,5); Ph: фенил; phe: L-фенилаланин; PyBop: гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония; ПЭГ: полиэтиленгликоль; SEC: эксклюзионная хроматография; TCEP: трис(2-карбоксиэтил)фосфин; ТФК: трифторуксусная кислота; ТГФ: тетрагидрофуран; Val: валин; ТСХ: тонкослойная хроматография; УФ: ультрафиолет.

Термин «аминокислота (ы)» может относиться к природным и/или неприродным аминокислотам, предпочтительно альфа-аминокислотам. Природные аминокислоты являются кислотами, которые кодируются генетическим кодом: аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновая кислота, цистеин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, тирозин, триптофан и валин. Неприродные аминокислоты являются производными форм протеогенных аминокислот. Примеры включают гидроксипролин, лантионин, 2-аминоизомаляновую кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомаляновую кислоту (нейротрансмиттер), орнитин, цитруллин, бета-аланин (3-аминопропановую кислоту), гамма-карбоксиглутамат, селеноцистеин (присутствует также во многих неэукариотах, а также во многих эукариотах, но не кодируется непосредственно ДНК), пирролизин (обнаружен только у некоторых архей и одной бактерии), N-формилметионин (который часто является начальной аминокислотой белков в бактериях, митохондриях и хлоропластах), 5-гидрокситриптофан, L-дигидроксифенилаланин, трийодтиронин, L-3,4-дигидроксифенилаланин (DOPA) и O-фосфосерин. Термин «аминокислота» также включает аналоги и миметики аминокислот. Аналоги представляют собой соединения, имеющие такую же общую структуру  $H_2N(R)CHCO_2H$  природной аминокислоты, за исключением того, что группа R не обнаружена среди природных аминокислот. Примеры аналогов включают гомосерин, норлейцин, метионин-сульфоксид и метионинметилсульфоний. Предпочтительно, миметик аминокислоты представляет собой соединение, которое имеет структуру, отличную от общей химической структуры альфа-аминокислоты, но функционирует аналогично таковой. Термин «неприродная аминокислота» предназначен для обозначения стереохимической формы «D», причем природные аминокислоты имеют форму «L». В случае, если в настоящей патентной заявке

используется 1~8 аминокислот, аминокислотная последовательность предпочтительно представляет собой последовательность распознавания для расщепления протеазой. В данной области техники известно много последовательностей распознавания для расщепления протеазой. См., например, Matayoshi et al. Science 247: 954 (1990); Dunn et al. Meth. Enzymol. 241: 254 (1994); Seidah et al. Meth. Enzymol. 244: 175 (1994); Thornberry, Meth. Enzymol. 244: 615 (1994); Weber et al. Meth. Enzymol. 244: 595 (1994); Smith et al. Meth. Enzymol. 244: 412 (1994); и Bouvier et al. Meth. Enzymol. 248: 614 (1995); описания которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки. В частности, последовательность выбрана из группы, состоящей из Val-Cit, Ala-Val, Ala-Ala, Val-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Cit-Cit, Val-Lys, Ala-Ala-Asn, Asp-Lys, Asp-Glu, Glu-Lys, Lys, Cit, Ser и Glu.

Термин «гликозид» описывает молекулу, в которой сахарная группа через свой аномерный углерод связана с другой группой через гликозидную связь. Гликозиды могут быть связаны через а атом О- (О-гликозид), N-(гликозиламин), S-(тиогликозид) или C-(С-гликозид) гликозидную связь. Они имеют структурную эмпирическую формулу  $C_m(H_2O)_n$  (где  $m$  может отличаться от  $n$ , и при этом  $m$  и  $n < 36$ ). Глюкозид в данном документе включает глюкозу (декстрозу), фруктозу (левулозу), аллозу, альтрозу, маннозу, гулозу, йодозу, галактозу, талозу, галактозамин, глюкозамин, сиаловую кислоту, N-ацетилглюкозамин, сульфохинозову (6-дезоксиглюкопиранозу), рибозу, арабинозу, ксилозу, ликозу, сорбит, маннит, сахарозу, лактозу, мальтозу, трегалозу, мальтодекстрины, рафинозу, глюкуроновую кислоту (глюкуронид) и стахиозу. Он может быть в форме D или форме L, 5-атомной циклической форме фуранозы, 6-атомной циклической форме пиранозы или ациклической форме,  $\alpha$ -изомера (-ОН аномерный атом углерода находится ниже плоскости атомов углерода проекции Хауорта) или  $\beta$ -изомера (-ОН аномерный атом углерода находится над плоскостью атомов углерода проекции Хауорта). В настоящем изобретении он используется как моносахарид, дисахарид, полиол или олигосахарид, содержащий 3-6 звеньев сахара.

Термин «антитело» в контексте настоящего документа относится к полноразмерной молекуле иммуноглобулина или иммунологически активной части полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т. е. к молекуле, которая содержит антигенсвязывающий участок, который иммуноспецифически связывает антиген интересующей мишени или его часть, причем такие мишени включают, без ограничений, раковую клетку или клетки, продуцирующие аутоиммунные антитела, связанные с аутоиммунным заболеванием. Описываемый в настоящем документе иммуноглобулин может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса молекул иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут быть получены из любых видов. Однако предпочтительно, чтобы иммуноглобулин имел происхождение от человека, мыши или кролика. Антитела, используемые в изобретении, предпочтительно являются моноклональными и включают, без ограничений, поликлональные, моноклональные, биспецифичные, человеческие,

гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, Fv, Fab-фрагменты, F(ab')-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, фрагменты, полученные из библиотеки экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленного, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами.

«Энантиомер», также известный как «оптический изомер», представляет собой один из двух стереоизомеров, которые являются зеркальными отображениями друг друга, которые не накладываются друг на друга (не идентичны), одинаковые подобно тому, как одинаковы левая и правая рука, за исключением того, что они отражены вдоль одной оси (руки не могут стать идентичными просто путем переориентации). Один хиральный атом или аналогичный структурный элемент в соединении приводит к тому, что соединение имеет две возможные структуры, которые не могут быть наложены друг на друга, и каждая из которых является зеркальным отражением другой. Наличие множества хиральных элементов в данном соединении увеличивает число возможных геометрических форм, хотя могут существовать некоторые пары с идеальным зеркальным отображением. Энантио-чистые соединения относятся к образцам, имеющим в пределах обнаружения молекулы только одной хиральности. Когда энантиомеры находятся в симметричной среде, они имеют идентичные химические и физические свойства, за исключением способности вращать плоскополяризованный свет (+/-) в равной степени, но в противоположных направлениях (хотя поляризованный свет можно считать асимметричной средой). По этой причине их иногда называют оптическими изомерами. Смесь *равных частей* оптически активного изомера и его энантиомера называется рацемической и имеет нулевое суммарное вращение плоскополяризованного света, поскольку положительное вращение каждой (+) формы точно противодействует отрицательному вращению (-). Представители энантиомеров часто вступают в различные химические реакции с другими энантиомерными веществами. Поскольку многие биологические молекулы являются энантиомерами, иногда существуют заметные различия в воздействии двух энантиомеров на биологические организмы. В лекарственных средствах, например, часто только один из энантиомеров лекарственного средства отвечает за желаемые физиологические эффекты, в то время как другой энантиомер является менее активным, неактивным или иногда даже может приводить к появлению побочных эффектов. Благодаря этому открытию могут быть разработаны лекарственные средства, состоящие только из одного энантиомера («энантиомерно чистые»), чтобы повысить фармакологическую эффективность, а иногда устранить некоторые побочные эффекты.

Изотопы - это варианты определенного химического элемента, который отличается количеством нейтронов. Все изотопы данного элемента имеют в каждом атоме одинаковое количество протонов. Каждый атомный номер обозначает определенный элемент, но не изотоп; атом данного элемента может иметь широкий диапазон количества нейтронов. Число нуклонов (как протонов, так и нейтронов) в ядре является массовым

числом атома, и каждый изотоп данного элемента имеет отличное массовое число. Например, углерод-12, углерод-13 и углерод-14 являются тремя изотопами элемента углерода с массовыми числами 12, 13 и 14 соответственно. Атомный номер углерода равен 6, что означает, что каждый атом углерода имеет 6 протонов, так что число нейтронов этих изотопов составляет 6, 7, и 8, соответственно. Атом водорода имеет три изотопа; протий ( $^1\text{H}$ ), дейтерий ( $^2\text{H}$ ) и тритий ( $^3\text{H}$ ), причем масса дейтерия в два раза больше массы протия, а масса трития в три раза больше массы протия. Для определения механизма химической реакции посредством кинетического изотопного эффекта может быть использовано изотопное замещение. Изотопное замещение может быть использовано для изучения того, как организм воздействует на определенное ксенобиотическое/химическое соединение после его введения через механизмы всасывания и распределения, а также для изучения метаболических изменений вещества в организме (например, посредством метаболических ферментов, таких как цитохром P450 или ферменты глюкуронозилтрансферазы), а также эффектов и путей выведения метаболитов препарата. Такое исследование называется фармакокинетическим (ФК). Изотопное замещение может быть использовано для изучения биохимических и физиологических эффектов лекарств. Эффекты могут включать те, которые проявляются у животных (включая людей), микроорганизмов или комбинаций организмов (например, инфекция). Такое исследование называется фармакодинамическим (ФД). Эффекты могут включать те, которые проявляются у животных (включая людей), микроорганизмов или комбинаций организмов (например, инфекция). Оба вместе влияют на дозировку, пользу и побочные эффекты препарата. Изотопы могут содержать стабильный (нерадиоактивный) или нестабильный элемент. Терапевтическая эффективность лекарственного средства с изотопным замещением может отличаться от терапевтической эффективности исходного лекарственного средства.

Термин «фармацевтически» или «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным веществам и композициям, которые не вызывают побочную, аллергическую или другую неблагоприятную реакцию при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации.

Термины «фармацевтически приемлемый сольват» или «сольват» относятся к ассоциации одной или более молекул растворителя и раскрытого соединения. Примеры растворителей, которые образуют фармацевтически приемлемые сольваты, включают, без ограничений, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые носители, разбавители, адъюванты или носители, такие как консерванты или антиоксиданты, наполнители, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Использование таких сред и агентов

для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции в виде подходящих терапевтических комбинаций.

Как используется в данном документе, термин «фармацевтические соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицируется путем получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная кислота и тому подобное; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, винная, лимонная, метансульфоновая, бензолсульфоновая, глюкуроновая, глутаминовая, бензойная, салициловая, толуолсульфоновая, щавелевая, фумаровая, малеиновая, молочная кислота и тому подобное. Дополнительные соли присоединения включают соли аммония, такие как трометамин, меглюмин, эполамин и т. п., соли металлов, таких как натрий, калий, кальций, цинк или магний.

Фармацевтические соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией свободных кислотных или основных форм данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Как правило, неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными. Списки подходящих солей можно найти в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, раскрытие которой включено в настоящий документ путем ссылки.

Термин «введение» относится к любому способу переноса, доставки, введения или транспортировки фармацевтического лекарственного средства или другого агента субъекту. Такие способы включают пероральное введение, местный контакт, внутривенное, внутривентральное, внутримышечное, интралезиальное, интраназальное, подкожное или интратекальное введение. Настоящее изобретение также предусматривает использование устройства или инструмента для введения агента. Такое устройство может использовать активную или пассивную транспортировку и может быть устройством доставки с медленным или быстрым высвобождением.

В контексте онкологического заболевания термин «лечение» включает любое или все из следующего: предотвращение роста опухолевых клеток или раковых клеток, предотвращение репликации опухолевых клеток или раковых клеток, уменьшение общей

опухоловой нагрузки и ослабление одного или более симптомов, связанных с заболеванием.

В контексте аутоиммунного заболевания термин «лечение» включает любое или все из следующего: предотвращение репликации клеток, связанных с состоянием аутоиммунного заболевания, включая, без ограничений, клетки, способные продуцировать аутоиммунное антитело; уменьшение нагрузки аутоиммунных антител и ослабление одного или более симптомов аутоиммунного заболевания.

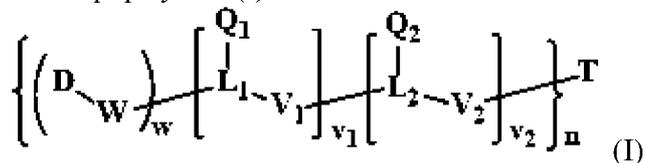
В контексте инфекционного заболевания термин «лечение» включает любое или все из следующего: предотвращение роста, размножения или репликации патогенного микроорганизма, вызывающего инфекционное заболевание, и ослабление одного или более симптомов инфекционного заболевания.

Примеры «млекопитающего» или «животного» включают, без ограничений, человека, крысу, мышь, морскую свинку, обезьяну, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, домашнюю и дикую птицу.

В новых конъюгатах, описанных в данном документе, используют мостиковые линкеры. Примеры некоторых подходящих линкеров и их синтез представлены на Фиг. 1-34.

#### КОНЪЮГАТ СВЯЗЫВАЮЩЕГОСЯ С КЛЕТКОЙ АГЕНТА И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЫ, СВЯЗАННЫЙ ПОСРЕДСТВОМ СВЯЗИ НА БОКОВОЙ ЦЕПИ

В одном аспекте настоящего изобретения конъюгат со связью на боковой цепи представлен формулой (I):



где

« — » представляет собой одинарную связь; n равен от 1 до 30;

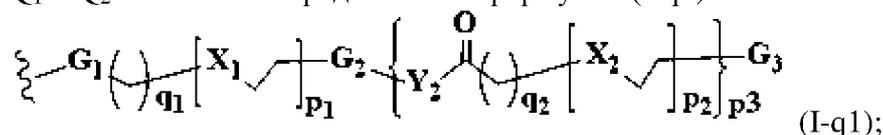
T представляет собой связывающийся с клеткой агент/молекулу, выбранные из группы, состоящей из антитела, одноцепочечного антитела, фрагмента антитела, который связывается с клеткой-мишенью, моноклонального антитела, одноцепочечного моноклонального антитела, фрагмента моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью, химерного антитела, фрагмента химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, доменного антитела, фрагмента доменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, аднектина, который имитируют антитело, белков DARP, лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора или переносимых питательных веществ молекулы (трансферрин) и/или связывающегося с клеткой пептида, белка или малой молекулы, прикрепленной к альбумину, полимеру, дендримеру, липосоме, наночастице, везикуле или (вирусному) капсиду;

$L_1$  и  $L_2$  представляют собой цепочку атомов, выбранных из C, N, O, S, Si и P, предпочтительно содержащую 0~500 атомов, которая ковалентно соединяется с W и  $V_1$ , а также с  $V_1$  и  $V_2$ . Атомы, используемые при образовании  $L_1$  и  $L_2$ , могут быть объединены всеми химически подходящими способами, такими как образование алкилена, алкенилена и алкинилена, простых эфиров, полиоксиалкиленов, сложных эфиров, аминов, иминов, полиаминов, гидразинов, гидразонов, амидов, мочевины, семикарбазидов, карбазидов, алкоксиаминов, алкоксиламинов, уретанов, аминокислот, пептидов, ацилоксиламинов, гидроксамовых кислот или их комбинацией. Предпочтительно  $L_1$  и  $L_2$  являются одинаковыми или разными, и независимо выбраны из O, NH, N, S, P, NNH, NHHN,  $N(R_3)$ ,  $N(R_3)N(R_3)$ , CH, CO,  $C(O)NH$ ,  $C(O)O$ ,  $NHC(O)NH$ ,  $NHC(O)O$ , полиэтиленоксигруппы формулы  $(OCH_2CH_2)_pOR_3$ , или  $(OCH_2CH(CH_3))_pOR_3$ , или  $NH(CH_2CH_2O)_pR_3$ , или  $NH(CH_2CH(CH_3)O)_pR_3$ , или  $N[(CH_2CH_2O)_pR_3]-(CH_2CH_2O)_pR_3$ , или  $(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$ , или  $CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pCOOR_3$ , где p и p' независимо представляют собой целое число, выбранное из чисел от 0 до приблизительно 1000, или их комбинаций;  $C_1$ - $C_8$  алкила;  $C_2$ - $C_8$  гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила;  $C_3$ - $C_8$  арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; или  $(Aa)_r$ , где r = 1-12 (от одного до 12 аминокислотных звеньев), который состоит из природных или не природных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев;

W представляет собой удлиняющее звено, содержащее  $C_1$ - $C_{18}$ , обычно саморасщепляющийся спейсер, пептидное звено, гидразоновую, дисульфидную, тиоэфирную, сложноэфирную или амидную связь; w равен 1, или 2, или 3;

$V_1$  и  $V_2$  независимо представляют собой спейсерное звено и выбраны из O, NH, S,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_2$ - $C_8$  гетероалкила, алкенила или алкинила,  $C_3$ - $C_8$  арила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила, гетероаралкила, гетероалкилциклоалкила или алкилкарбонила, или  $(Aa)_r$ , где r = 1-12 (от одного до 12 аминокислотных звеньев), который состоит из природных или не природных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев; или  $(CH_2CH_2O)_p$ , где p равен 0-1000; и  $v_1$  и  $v_2$  независимо равны 0, 1 или 2, но при этом  $v_1$  и  $v_2$  одновременно равны 0; причем когда  $v_1$  или  $v_2$  равен 0, это означает, что отсутствует один фрагмент боковой цепи Q1 или Q2.

$Q_1$  и  $Q_2$  независимо представлены формулой (I-q1):



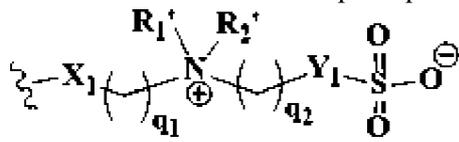
где  $\xi$  представляет собой участок, связанный с  $L_1$  или  $L_2$ ;  $G_1$  и  $G_2$  независимо

представляют собой  $OC(O)$ ,  $NHC(O)$ ,  $C(O)$ ,  $CH_2$ ,  $NH$ ,  $OC(O)NH$ ,  $NHC(O)NH$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $B$ ,  $P(O)(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)NH$ ,  $CH_2P(O)(OH)NH$ ,  $OP(O)(OH)O$ ,  $CH_2P(O)(OH)O$ ,  $NHS(O)_2$ ,  $NHS(O)_2NH$ ,  $CH_2S(O)_2NH$ ,  $OS(O)_2O$ ,  $CH_2S(O)_2O$ ,  $Ar$ ,  $ArCH_2$ ,  $ArO$ ,  $ArNH$ ,  $ArS$ ,  $ArNR_1$  или  $(Aa)_{q_1}$ ;  $G_3$  представляет собой  $OH$ ,  $SH$ ,  $OR_1$ ,  $SR_1$ ,  $OC(O)R_1$ ,  $NHC(O)R_1$ ,  $C(O)R_1$ ,  $CH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NR_1$ ,  $^+NH(R_1)$ ,  $^+N(R_1)(R_2)$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $BH_2$ ,  $BR_1R_2$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $NHP(O)(OH)_2$ ,  $NHP(O)(NH_2)_2$ ,  $S(O)_2(OH)$ ,  $(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $C(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OC(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHC(O)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CO(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHC(O)O(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OC(O)NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHCO(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHC(O)(NH)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CONH(CH_2)_{q_1}P(O)(OH)_2$ ,  $NHS(O)_2(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CO(CH_2)_{q_1}S(O)_2(OH)$ ,  $NHS(O)_2NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $OS(O)_2NH(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $NHCO(CH_2)_{q_1}S(O)_2(OH)$ ,  $NHP(O)(OH)(NH)(CH_2)_{q_1}C(O)OH$ ,  $CONH(CH_2)_{q_1}S(O)(OH)$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $(CH_2)_{q_1}P(O)(NH)_2$ ,  $NHS(O)_2(OH)$ ,  $NHS(O)_2NH_2$ ,  $CH_2S(O)_2NH_2$ ,  $OS(O)_2OH$ ,  $OS(O)_2OR_1$ ,  $CH_2S(O)_2OR_1$ ,  $Ar$ ,  $ArR_1$ ,  $ArOH$ ,  $ArNH_2$ ,  $ArSH$ ,  $ArNHR_1$  или  $(Aa)_{q_1}$ ;  $(Aa)_{q_1}$  представляет собой пептид, содержащий одинаковые или разные последовательности природных или неприродных аминокислот;  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляют собой  $O$ ,  $CH_2$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $NHNN$ ,  $NH$ ,  $N(R_1)$ ,  $^+NH(R_1)$ ,  $^+N(R_1)(R_2)$ ,  $C(O)$ ,  $OC(O)$ ,  $OC(O)O$ ,  $OC(O)NH$ ,  $NHC(O)NH$ ;  $Y_2$  представляет собой  $O$ ,  $NH$ ,  $NR_1$ ,  $CH_2$ ,  $S$ ,  $NHNN$ ,  $Ar$ ;  $p_1$ ,  $p_2$  и  $p_3$  независимо равны 0-100, но не равны 0 одновременно;  $q_1$  и  $q_2$  независимо равны 0-24;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_3'$  независимо представляют собой  $H$ ,  $C_1\sim C_8$  алкил;  $C_2\sim C_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $C_3\sim C_8$  арил,  $Ar$ -алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил;

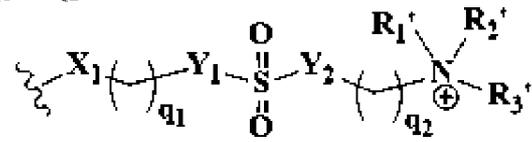
Предпочтительно  $Q_1$  и  $Q_2$  независимо представляют собой  $C_2\sim C_{100}$  поликарбоксилаид,  $C_2\sim C_{90}$  полиалкиламин,  $C_6\sim C_{90}$  олигосахарид или полисахарид, а  $C_6\sim C_{100}$  цвиттерионные бетаины или цвиттерионный поли(сульфобетаин)) (PSB), состоящий из катиона четвертичного аммония и сульфонат-аниона,  $C_6\sim C_{100}$  биоразлагаемый полимер, например, состоящий из сополимера (молочной/гликолевой) кислоты (PLGA), поли(акрилатов), хитозана, сополимера N-(2-гидроксипропил) метакриламида, поли[2-(метакрилоилокси)этилфосфорилхолина] (PMPC), поли-L-глутаминовой кислоты, сополимера (лактида и гликолида) (PLG), сополимера (лактида и гликолида), поли(этиленгликоля) (ПЭГ), поли(пропиленгликоля) (PPG), сополимера (лактида и гликолида), модифицированных поли(этиленгликолем) пептидов, содержащих поли(этиленгликоль) аминокислот или пептидов, модифицированных поли(этиленгликолем) липидов, модифицированной поли(этиленгликолем) алкилкарбоновой кислоты, модифицированного поли(этиленгликолем) алкиламина, сополимера (лактида и гликолида), гиалуроновой кислоты (ГК) (гликозаминогликана), гепарина/гепарансульфата (HSGAG), хондроитинсульфата/дерматансульфата (CSGAG), модифицированного поли(этиленгликолем) алкилсульфата, модифицированного

поли(этиленгликолем) алкилфосфата или модифицированного поли(этиленгликолем) алкила четвертичного аммония;

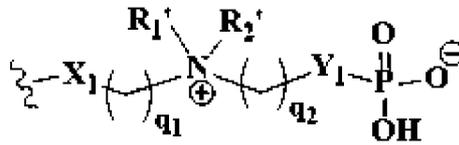
Ниже показаны примеры структур Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub>:



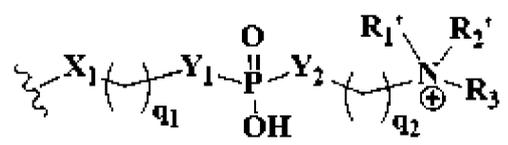
Iq-01,



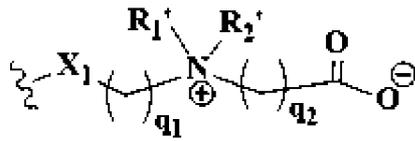
Iq-02,



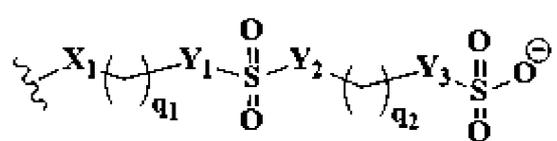
Iq-03,



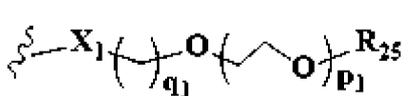
Iq-04,



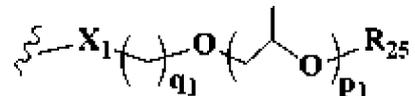
Iq-05,



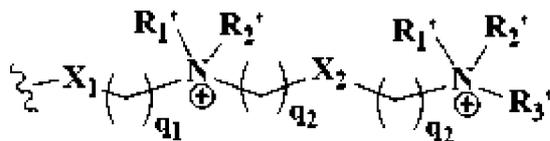
Iq-06,



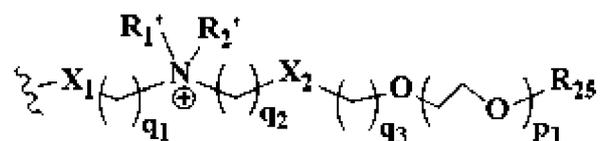
Iq-07,



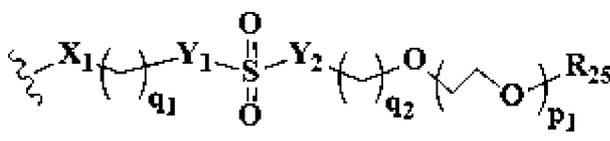
Iq-08,



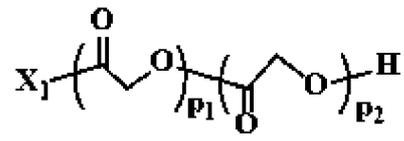
Iq-09,



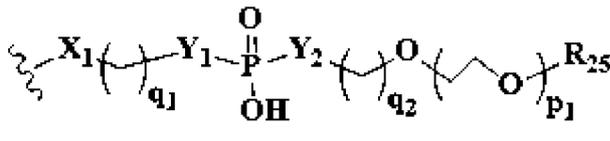
Iq-10,



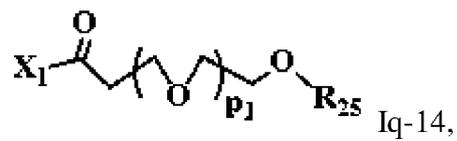
Iq-11,



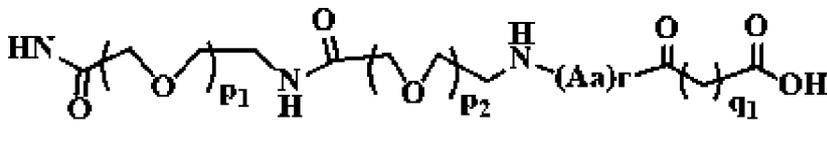
Iq-12,



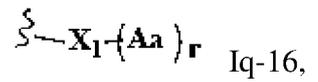
Iq-13,



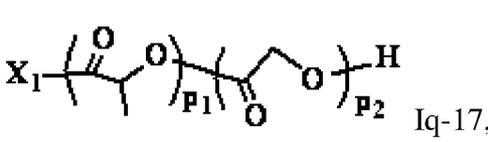
Iq-14,



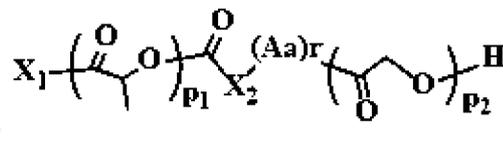
Iq-15,



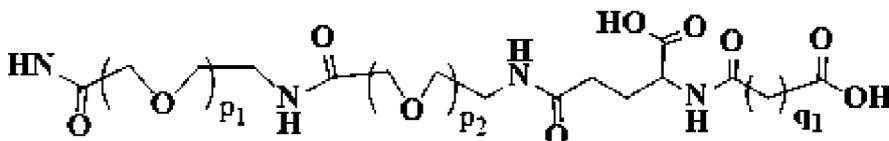
Iq-16,



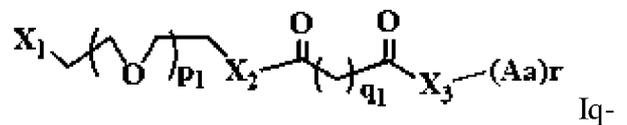
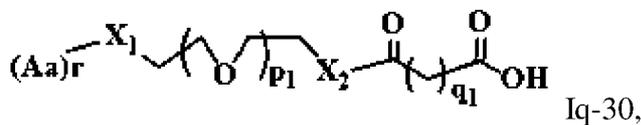
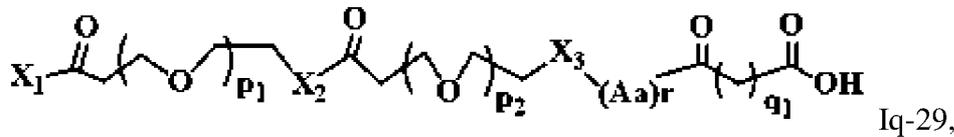
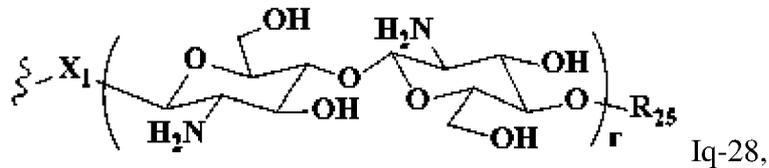
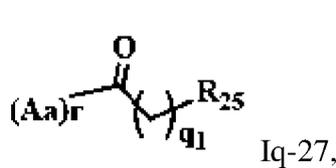
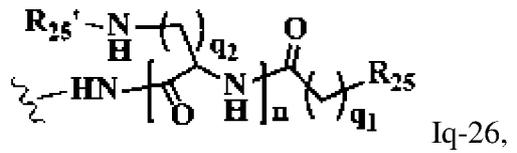
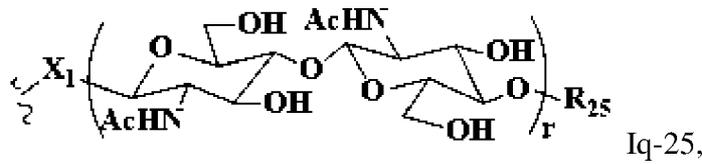
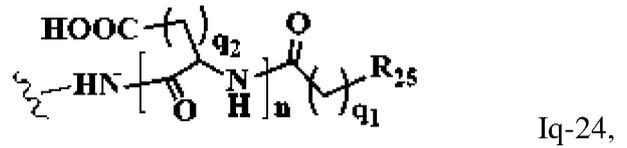
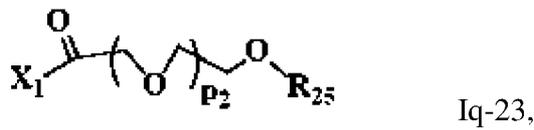
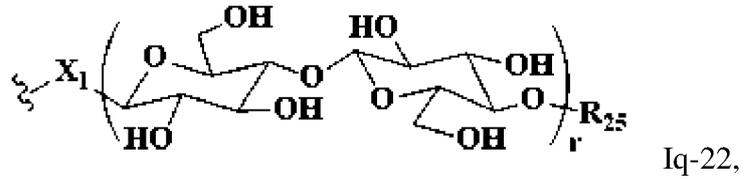
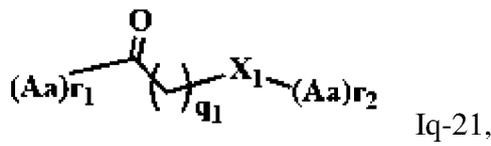
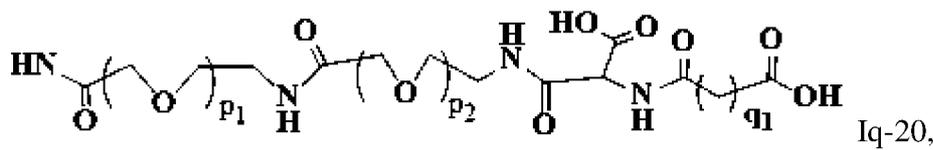
Iq-17,



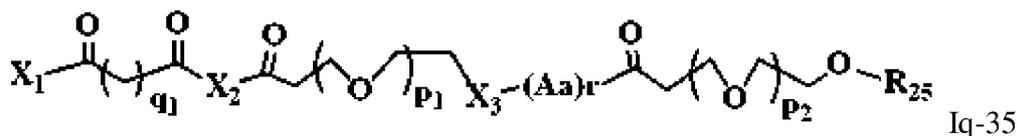
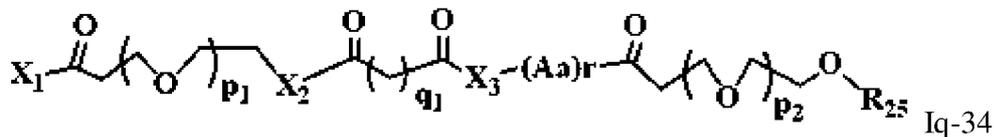
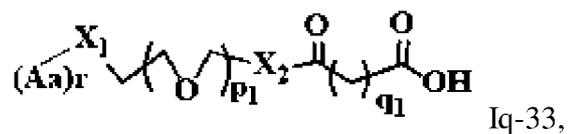
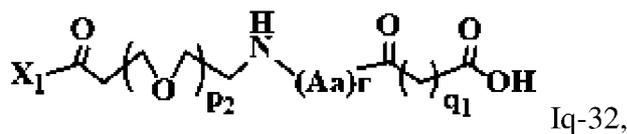
Iq-18,



, Iq-19,



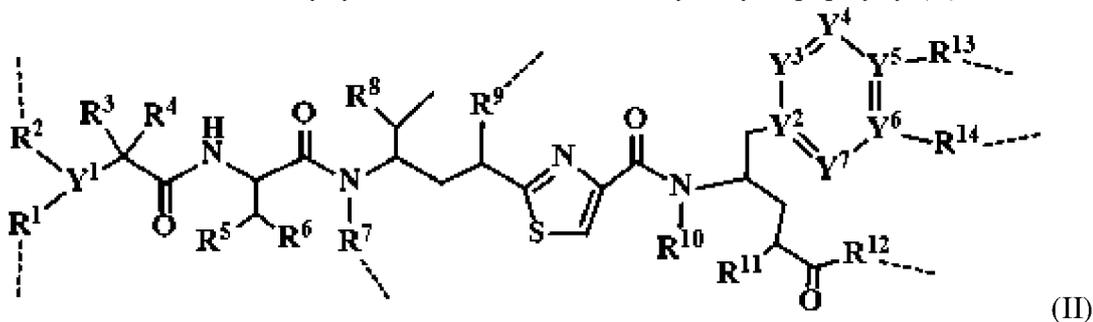
31,



где  $R_{25}$  и  $R_{25}'$  независимо выбраны из H; HC(O), CH<sub>3</sub>C(O), CH<sub>3</sub>C(NH), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, алкил-Y<sub>1</sub>-SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>'R<sub>3</sub>'R<sub>4</sub>', C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-CONH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> сложного эфира, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> простого эфира, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> амина, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкилкарбоксиламида, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> арила,

$C_3$ - $C_{18}$  циклоалкила,  $C_3$ - $C_{18}$  гетероциклила, 1~24 аминокислот;  $C_2$ - $C_{18}$  липида,  $C_2$ - $C_{18}$  жирной кислоты или  $C_2$ - $C_{18}$  жирного аммониевого липида;  $X_1$  и  $X_2$  независимо выбраны из NH, N( $R_1'$ ), O,  $CH_2$ , S, C(O), S(O), S(O)<sub>2</sub>, P(O)(OH), NHNH,  $CH=CH$ , Ar или (Aa)<sub>q<sub>1</sub></sub>, q<sub>1</sub> = 0-24 (0-24 аминокислоты, q<sub>1</sub>=0, означает отсутствие);  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  независимо выбраны из NH, N( $R_1'$ ), O, C(O),  $CH_2$ , S, S(O), NHNH, C(O), OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)NH, Ar или Ar или (Aa)<sub>q<sub>1</sub></sub>,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$  и  $Y_3$  могут независимо отсутствовать; p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> и p<sub>3</sub> независимо равны 0-100, но не равны 0 одновременно; q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub> и q<sub>3</sub> независимо равны 0-24;  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  и  $R_4'$  независимо выбраны из H и  $C_1$ - $C_6$  алкила; Aa представляет собой природную или неприродную аминокислоту; Ar или (Aa)<sub>q<sub>1</sub></sub> представляют собой одинаковые или разные последовательности пептидов; q<sub>1</sub>=0 означает отсутствие (Aa)<sub>q<sub>1</sub></sub>;

D является аналогом тубулизина, имеющим следующую формулу (II):



или его фармацевтически приемлемой солью, гидратами или гидратированной солью; или полиморфной кристаллической структурой; или оптическим изомером, рацематом, диастереомером или энантиомером,

где ----- представляет собой участок связывания, который независимо связывается с W;

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , и  $R^4$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_8$  алкил;  $C_2$ - $C_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $C_3$ - $C_8$  арил, Ar-алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил; или  $R^1R^2$ ,  $R^1R^3$ ,  $R^2R^3$ ,  $R^3R^4$ ,  $R^5R^6$ ,  $R^{11}R^{12}$  или  $R^{13}R^{14}$  образуют 3~7-членный карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, ароматическую или гетероароматическую кольцевую систему;  $R^1$  и  $R^2$  могут независимо отсутствовать, когда они связаны с W независимо или одновременно,  $Y^1$  представляет собой N или CH;

где  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_4$  алкил или гетероалкил;

где  $R^7$  независимо представляет собой H,  $R^{14}$ ,  $-R^{14}C(=O)X^1R^{15}$ ; или  $-R^{14}X^1R^{15}$ ;  $X^1$  представляет собой O, S, S-S, NH,  $CH_2$  или  $NR^{14}$ ;

где  $R^9$  выбран из H, OH, -O-, =O,  $-OR^{14}$ ,  $-OC(=O)R^{14}$ ,  $-OC(=O)NHR^{14}$ -,  $-OC(=O)R^{14}SSR^{15}$ -,  $OP(=O)(OR^{14})$ -,  $-OC(=O)NR^{14}R^{15}$ ,  $OP(=O)(OR^{14})$  или  $OR^{14}OP(=O)(OR^{15})$ ;

где  $R^{11}$  независимо представляет собой H,  $R^{14}$ ,  $-R^{14}C(=O)R^{16}$ ,  $-R^{14}X^2R^{16}$ ,  $-R^{14}C(=O)X^2$ , где  $X^2$  представляет собой -O-, -S-, -NH-,  $-N(R^{14})$ -,  $-O-R^{14}$ -,  $-S-R^{14}$ -,  $-S(=O)-R^{14}$ - или  $-NHR^{14}$ ;

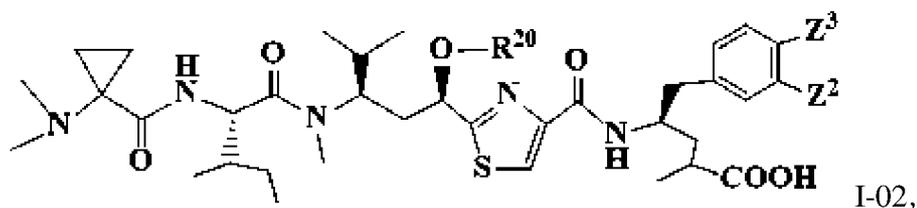
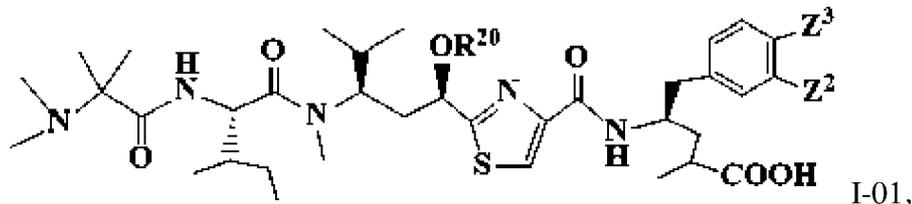
где  $R^{12}$  представляет собой  $R^{15}$ , -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, NH, NHNH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>15</sup>), -OR<sup>15</sup>, -R<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>COOR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>C(O)NHR<sup>17</sup>, -SR<sup>16</sup>, R<sup>15</sup>S(=O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>P(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>OP(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -R<sup>15</sup>X<sup>2</sup>R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>C(=O)X<sup>2</sup>, где X<sup>2</sup> представляет собой -O-, OH, SH, -S-, NH<sub>2</sub>, -NH-, -N(R<sup>15</sup>)-, -O-R<sup>15</sup>-, -S-R<sup>15</sup>-, -S(=O)-R<sup>15</sup>-, CH<sub>2</sub> или -NHR<sup>15</sup>- ;

$R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляют собой H, O, S, NH, N(R<sup>15</sup>), NHNH, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, NH, NHNH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>15</sup>), -OR<sup>15</sup>, CO, -COX<sup>2</sup>, -COX<sup>2</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, F, Cl, Br, I, SR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, N=NR<sup>16</sup>, N=R<sup>16</sup>, NO<sub>2</sub>, SOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>, PR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, POR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>17</sup>, OC(O)OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, PO(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>), OP(O)(OR<sup>17</sup>)OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>17</sup>; -O-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> гликозид), -N-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> гликозид); C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> алкил, гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил, Ar-алкил, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил или 2-8 атомов углерода сложных эфиров, простого эфира или амида; или пептиды, содержащие 1-8 аминокислот (NH(Aa)<sub>1-8</sub> или CO(Aa)<sub>1-8</sub> (N-концевые или C-концевые 1-8 одинаковых или разных аминокислот), или полиэтиленоксигруппы формулы (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> или (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))<sub>p</sub>, где p представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1000, или комбинацию перечисленных выше групп; X<sup>2</sup> представляет собой O, S, S-S, NH, CH<sub>2</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHR<sup>14</sup> или NR<sup>14</sup>;

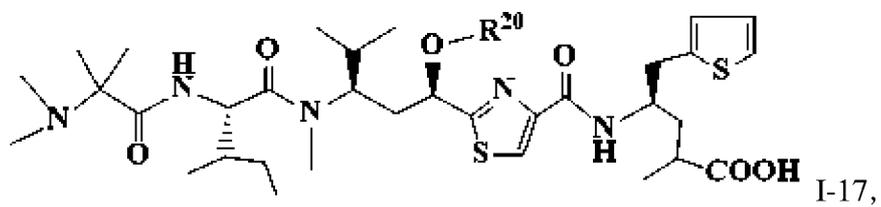
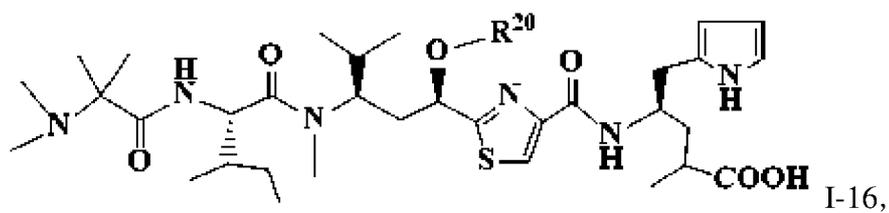
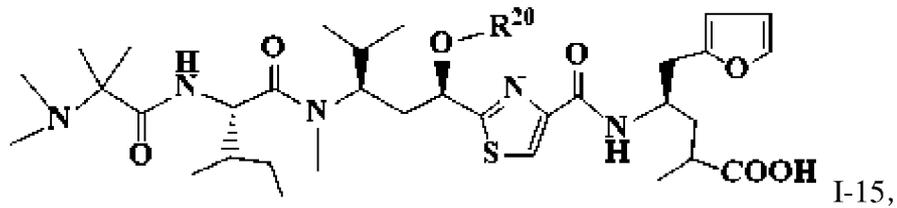
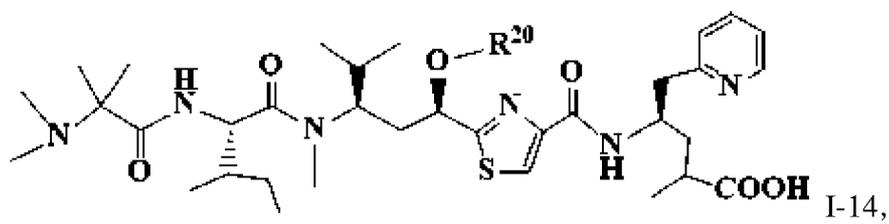
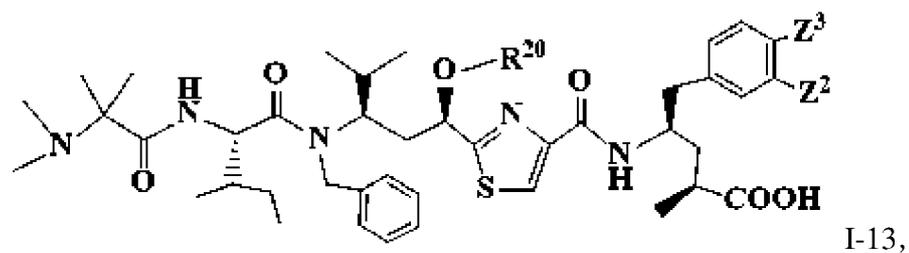
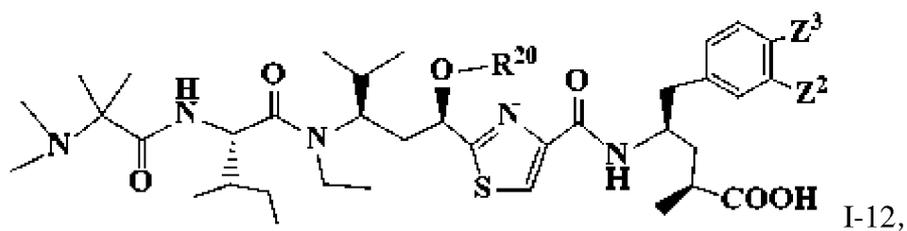
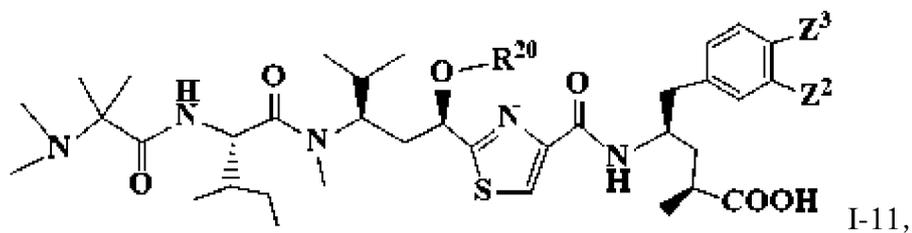
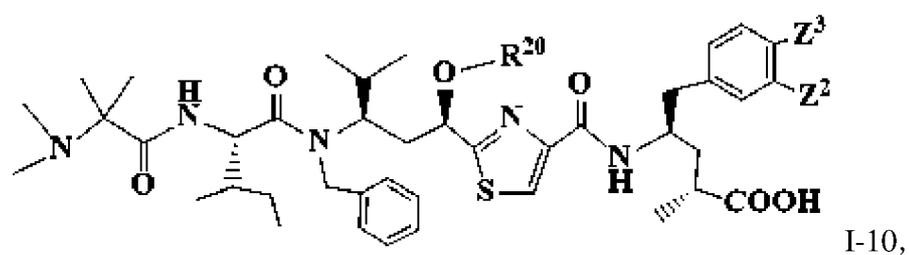
$R^{15}$ ,  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо представляют собой H, C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> алкил, гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил, Ar-алкил, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил, алкилкарбонил или соль Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), HN<sup>+</sup>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)<sub>3</sub> ;

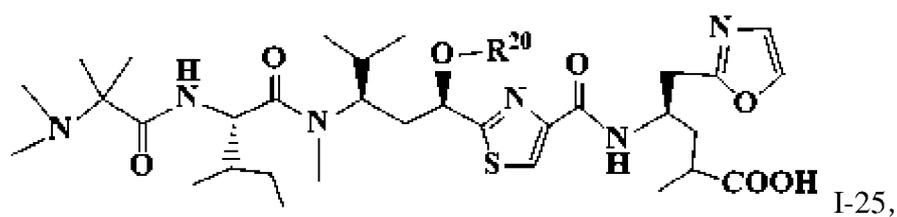
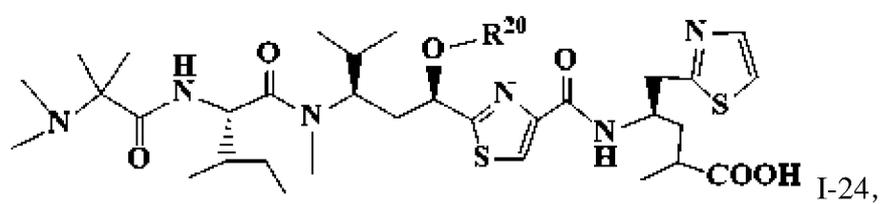
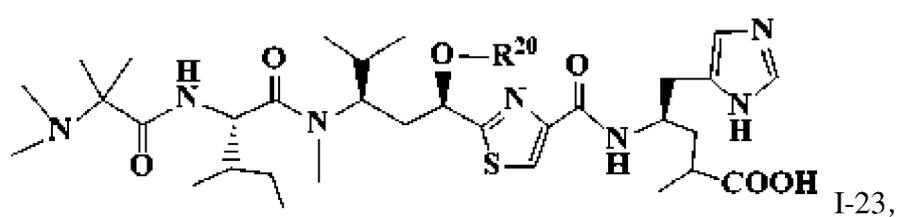
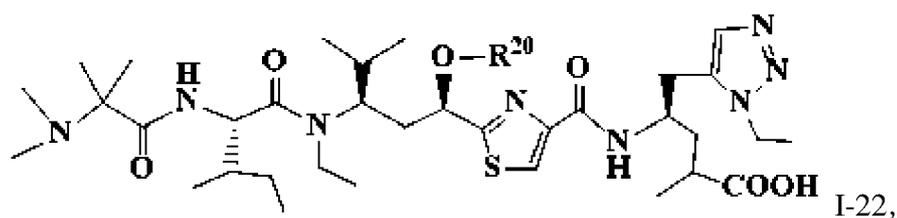
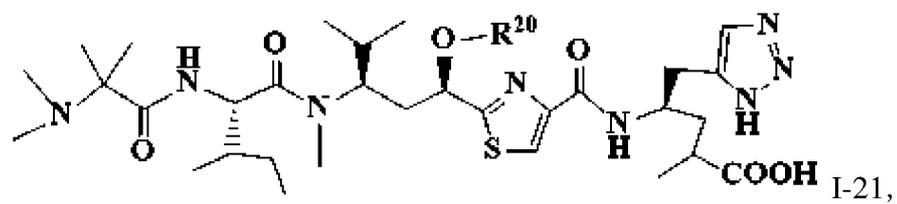
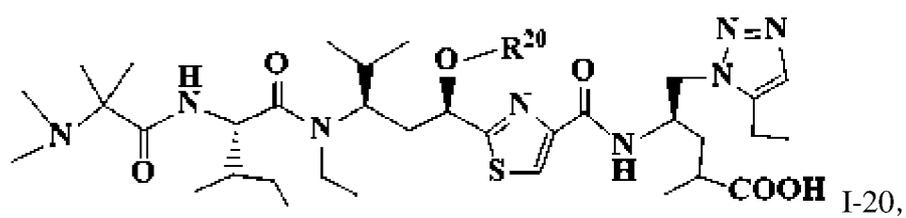
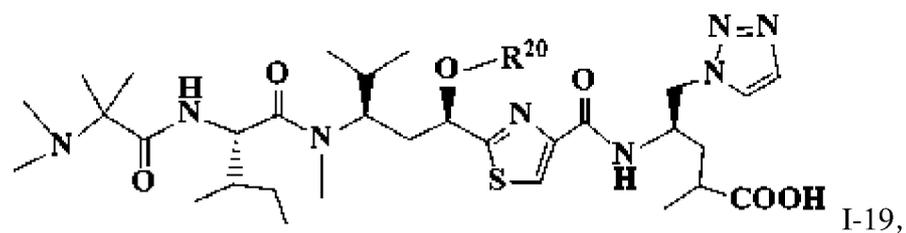
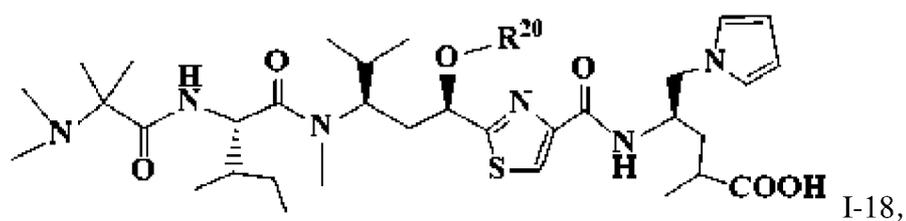
$Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляют собой N или CH; q равен 0 или 1; когда q=0,  $Y^3$  не существует,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  независимо представляют собой CH, N, NH, O, S или N (R<sup>1</sup>), таким образом  $Y^2$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  образуют гетероароматическое кольцо из фурана, пирролтиофена, тиазола, оксазола и имидазола, пиразола, триазола, тетразола, тиadiaзола; когда q=1,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  независимо представляют собой CH или N, таким образом  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Y^6$  и  $Y^7$  образуют ароматическое кольцо из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, тетразина, пентазина;

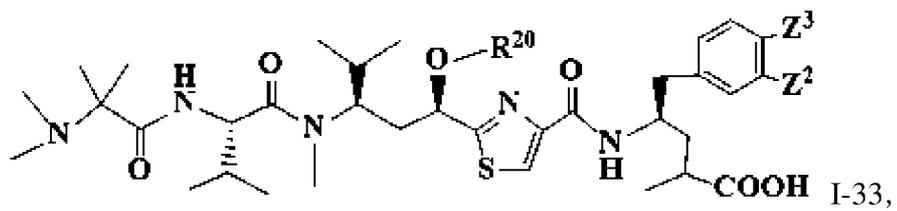
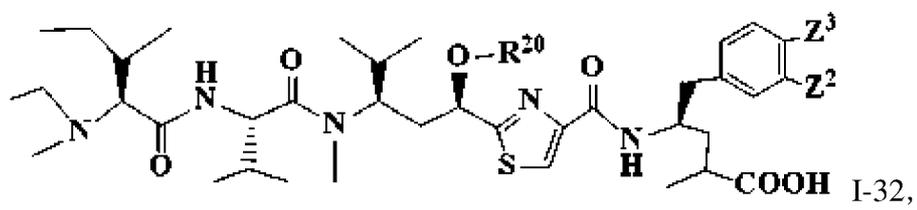
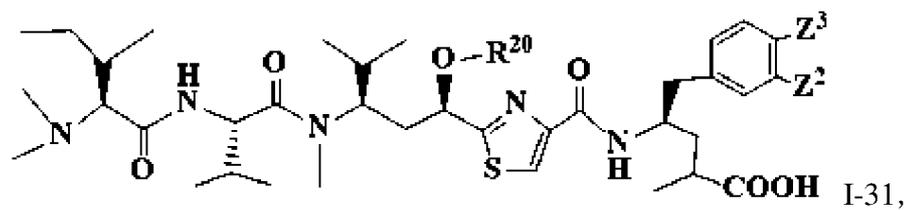
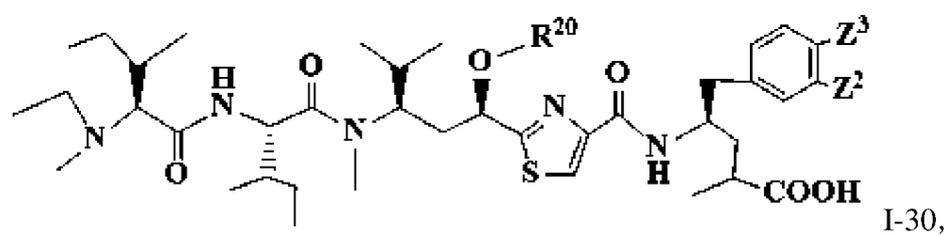
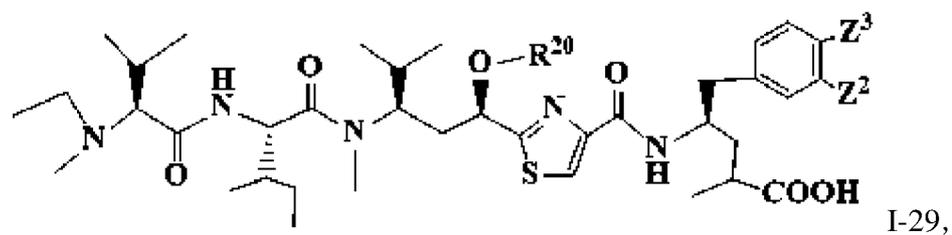
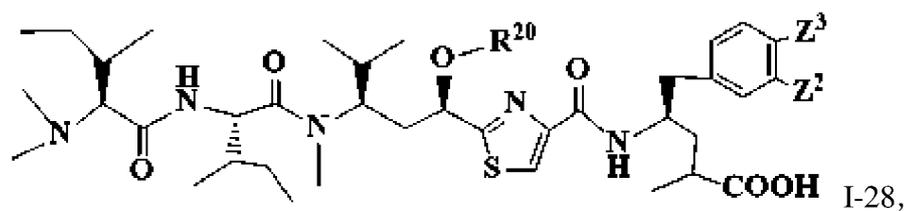
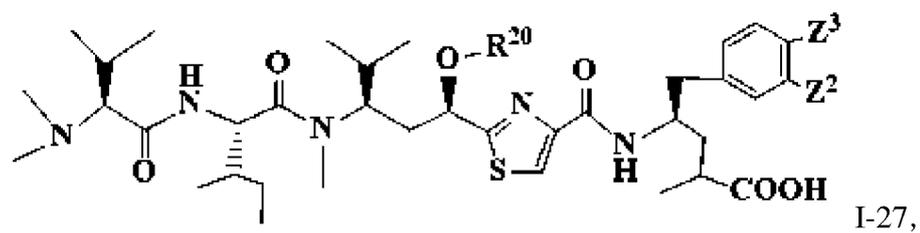
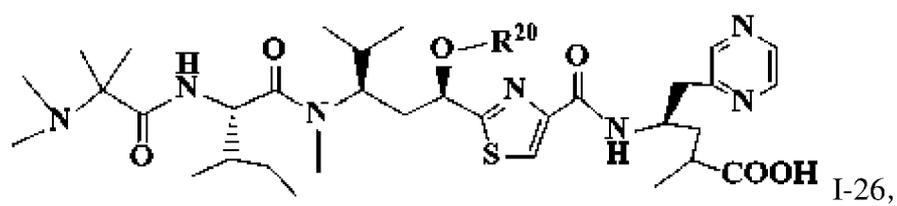
Ниже показаны примеры структур тубулизина:

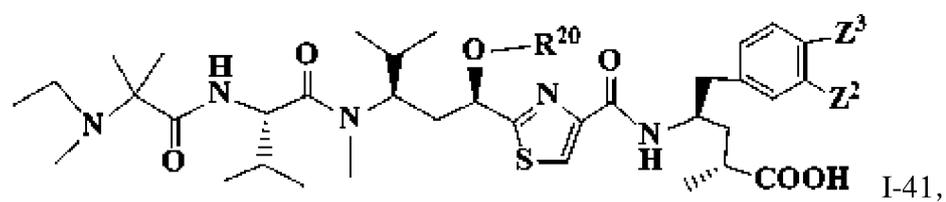
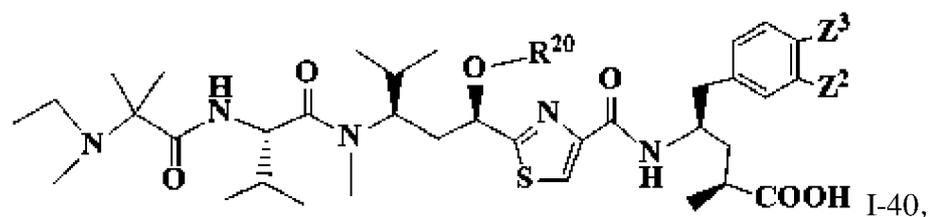
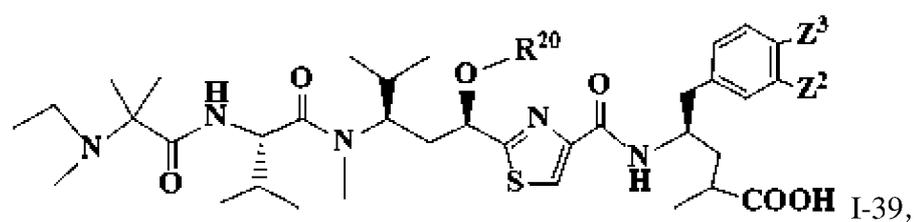
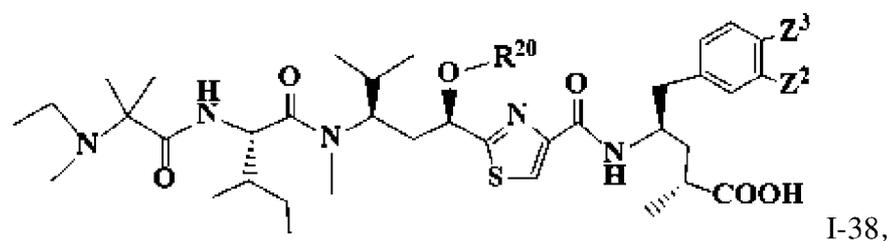
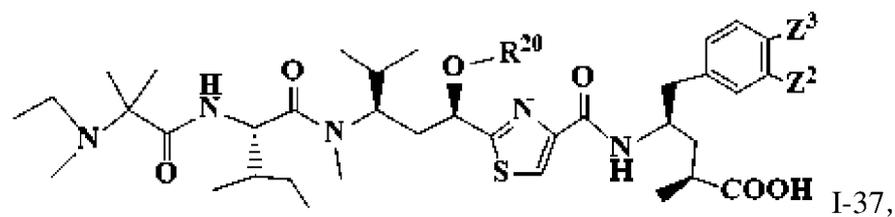
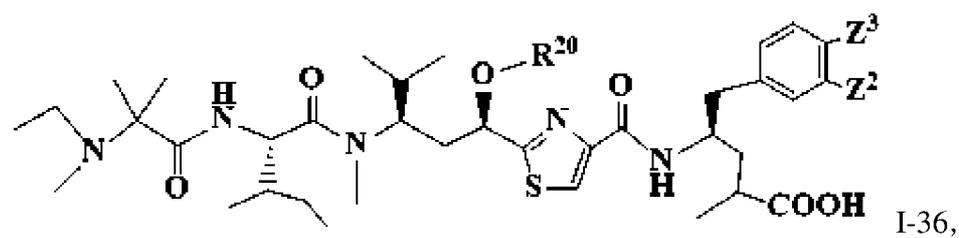
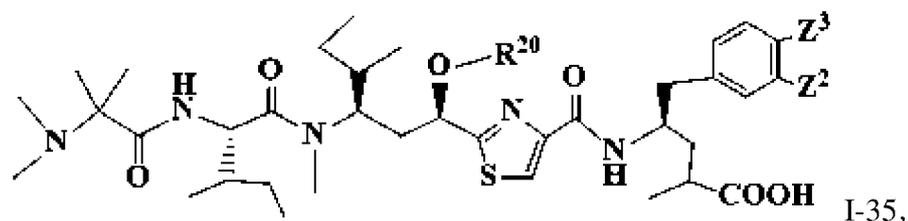
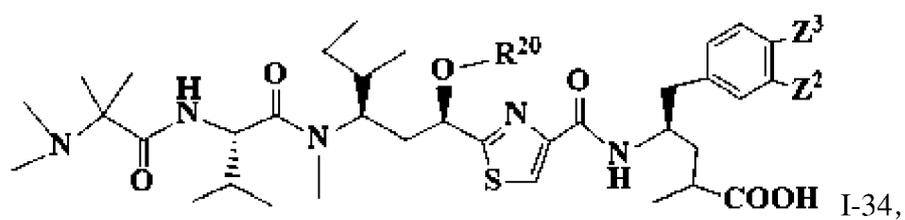


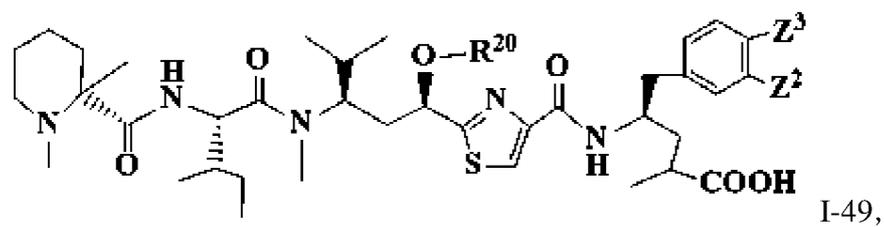
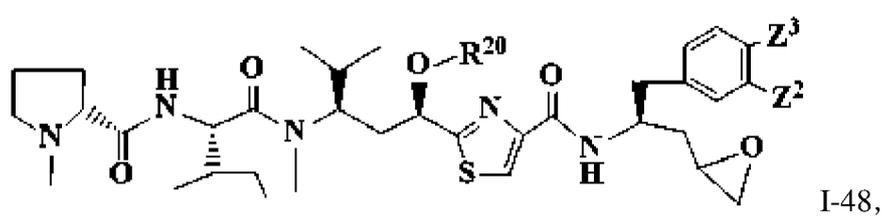
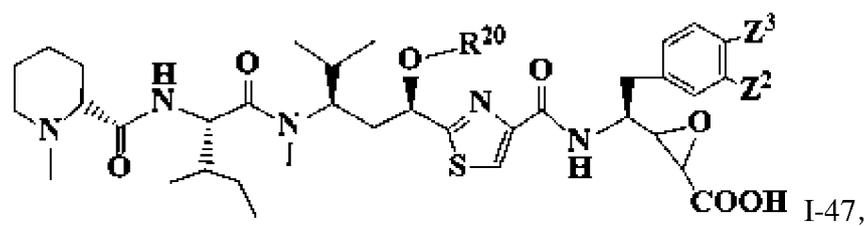
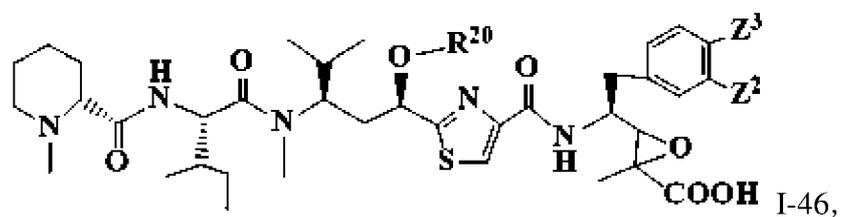
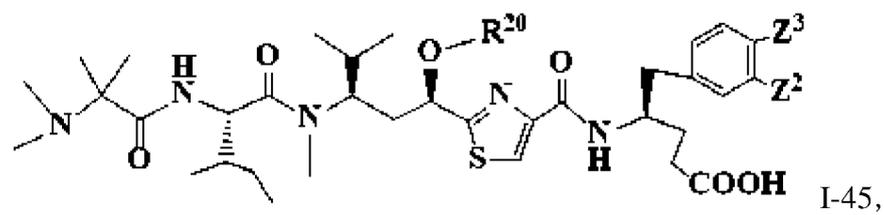
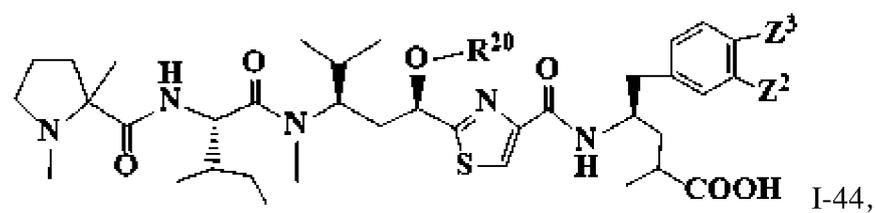
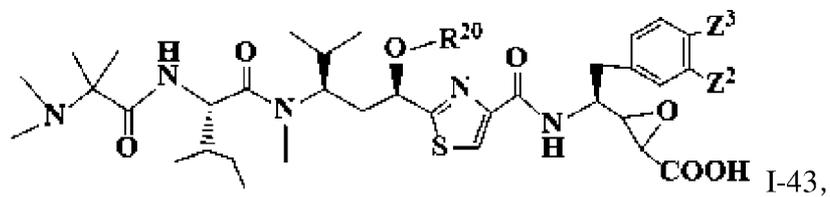
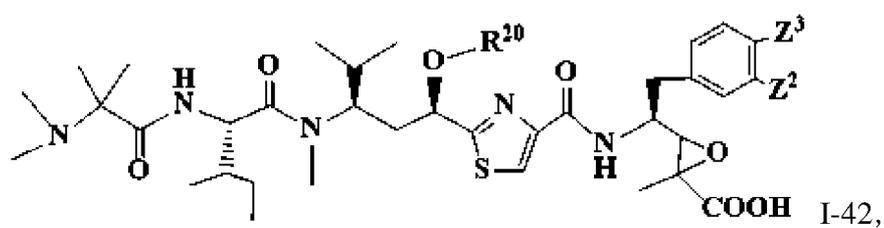


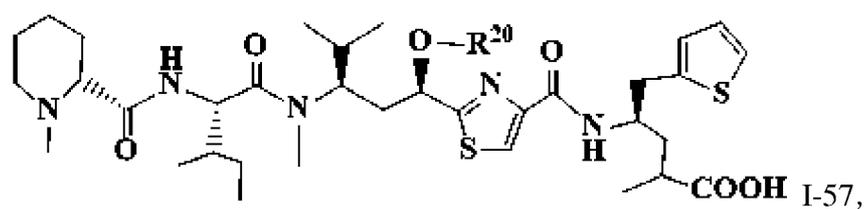
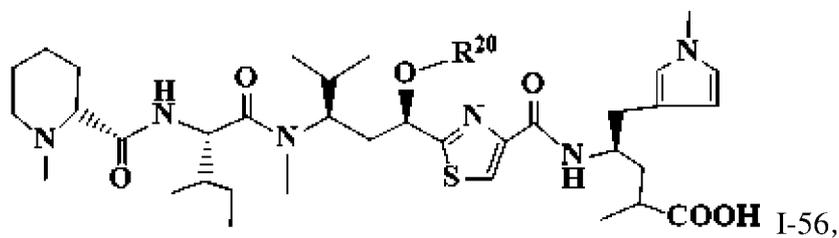
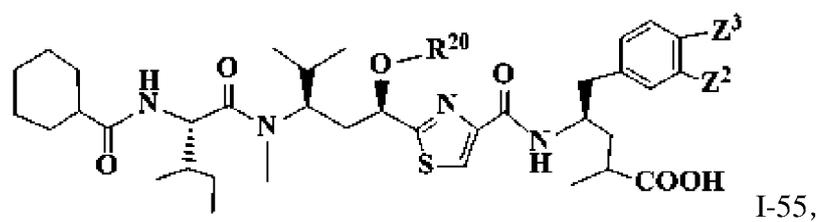
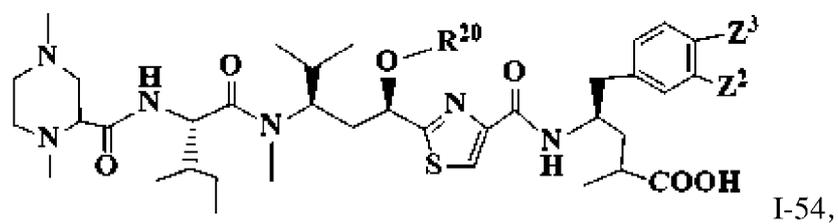
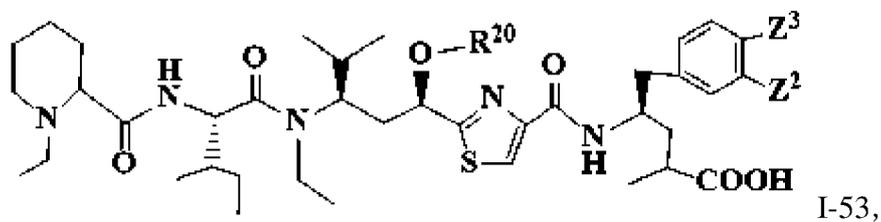
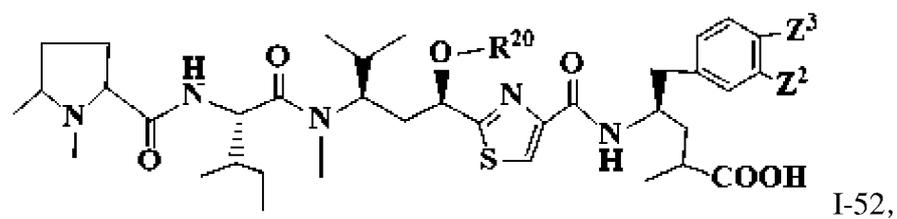
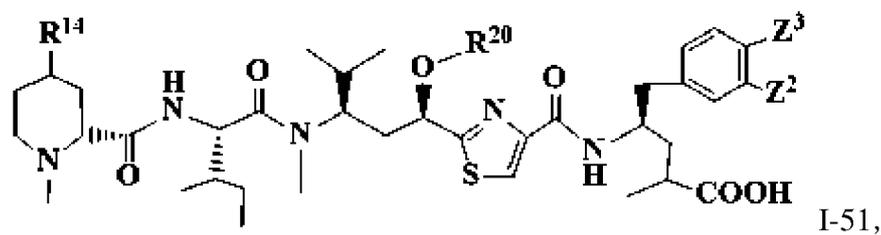
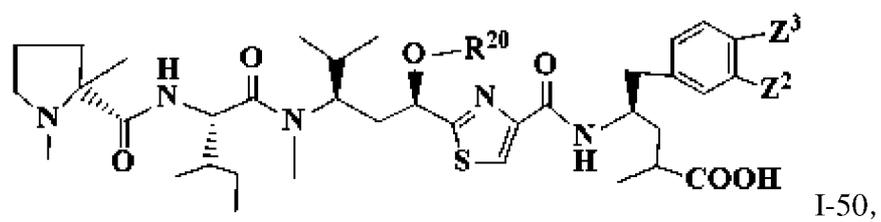


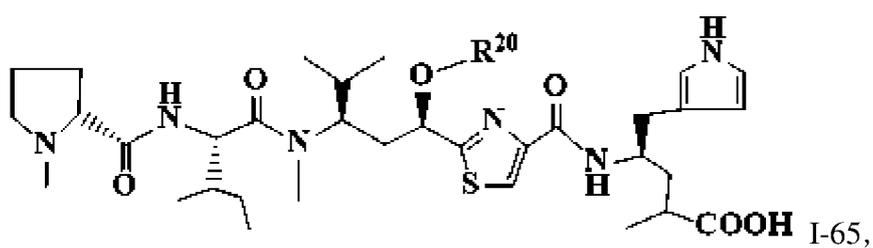
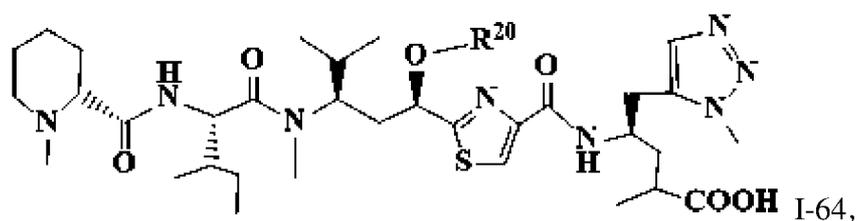
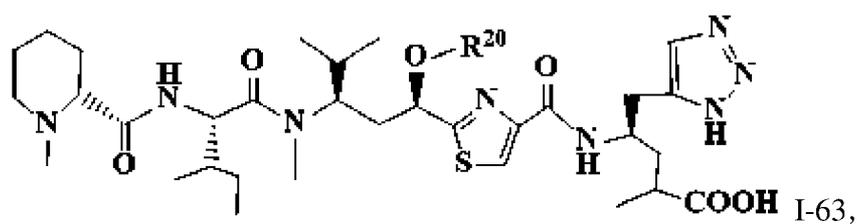
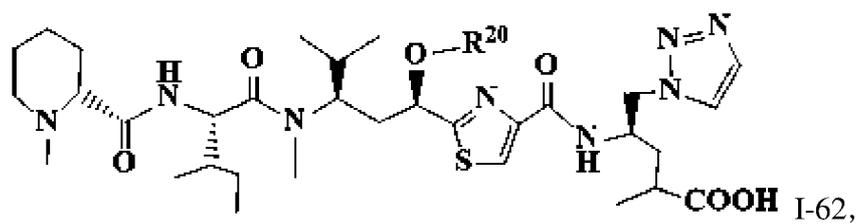
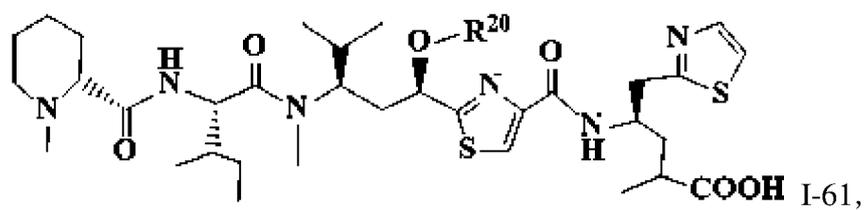
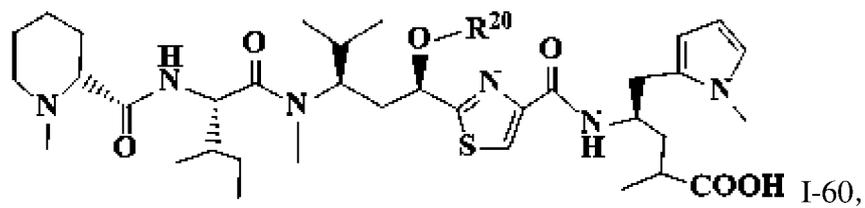
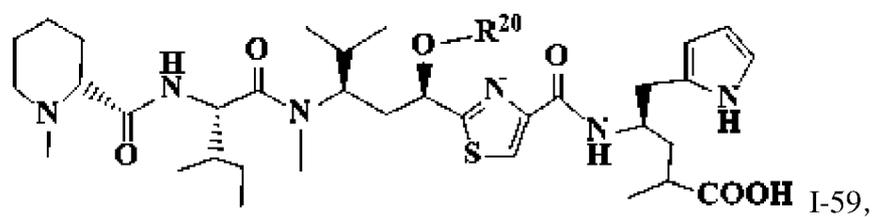
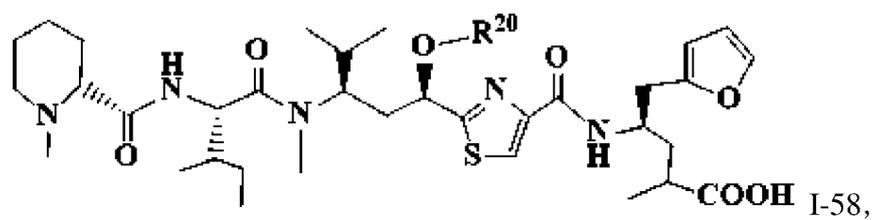


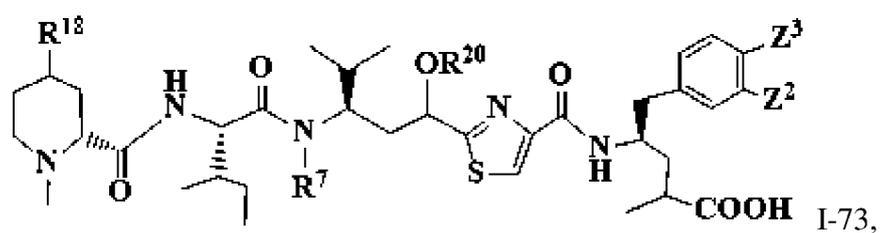
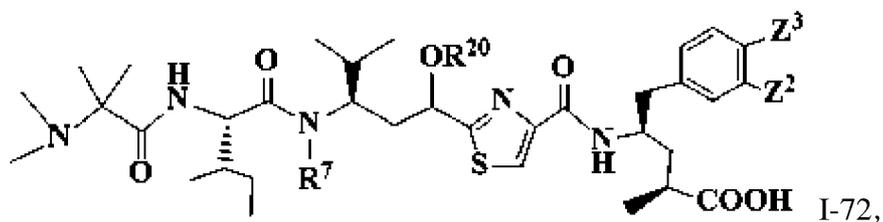
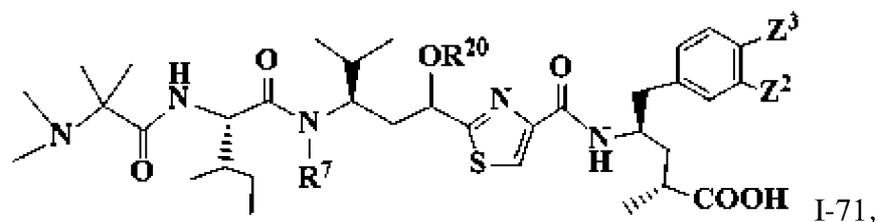
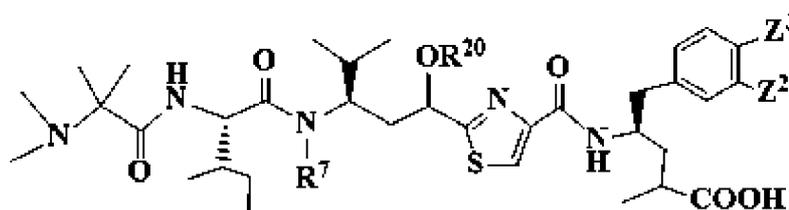
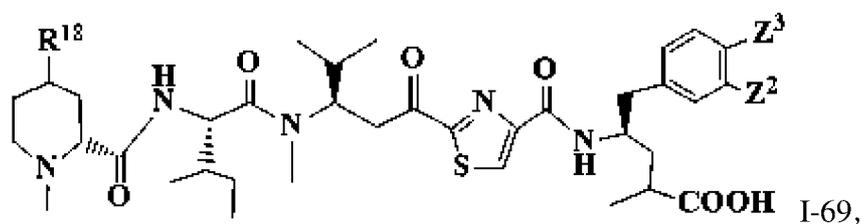
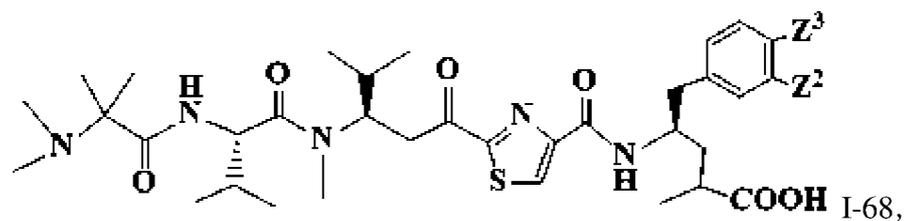
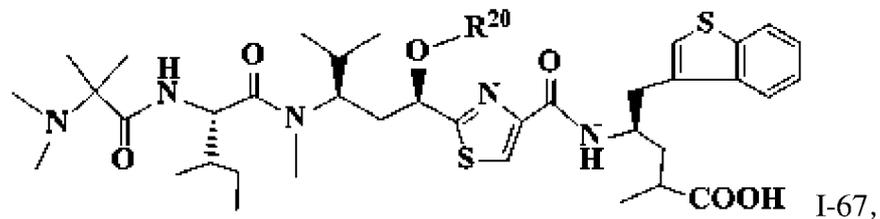
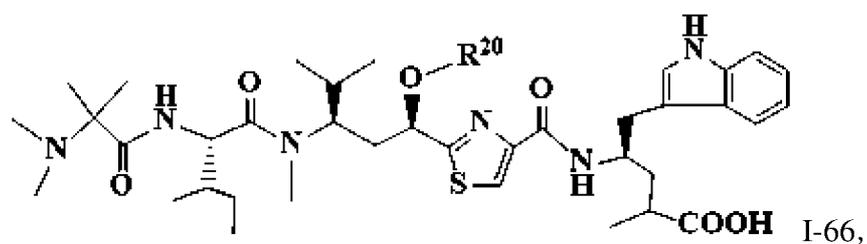


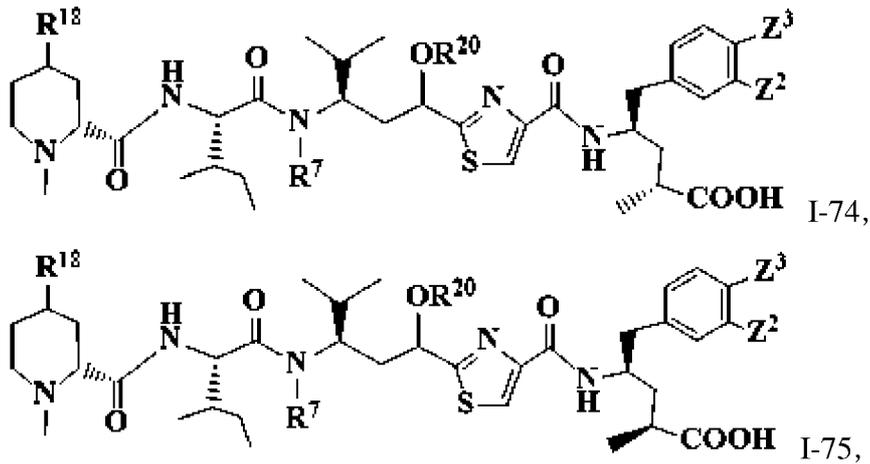








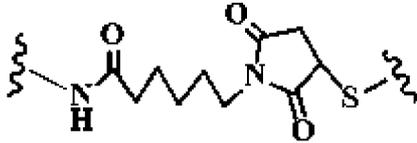




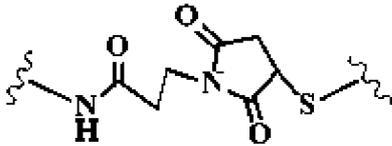
где  $R^{20}$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат ( $-C(O)OR^{17}$ ), карбамат ( $-C(O)NR^{17}R^{18}$ ); или 1-8 атомов углерода сложных эфиров, простого эфира или амида; или 1~8 аминокислот; или полиэтиленоксигруппы формулы  $(OCH_2CH_2)_p$  или  $(OCH_2CH(CH_3))_p$ , где  $p$  представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1000; или  $R^{20}$  отсутствует и кислород образует кетон, или комбинацию перечисленных выше групп;  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляют собой H, OH,  $NH_2$ , O, NH, COOH, COO, C(O), C(O), C(O)NH, C(O)NH $_2$ ,  $R^{18}$ ,  $OCH_2OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OC(O)OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OPO(OR^{18})_2$ ,  $NHPO(OR^{18})_2$ ,  $OP(O)(OR^{18})OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OC(O)R^{18}$ ,  $OC(O)NHR^{18}$ ,  $OSO_2(OR^{18})$ , O-( $C_4$ - $C_{12}$ -гликозид), линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат ( $-C(O)OR^{17}$ ), карбамат ( $-C(O)NR^{17}R^{18}$ );  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляют собой H, линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат ( $-C(O)OR^{17}$ ), карбамат ( $-C(O)NR^{17}R^{18}$ );  $R^{19}$  представляет собой H, OH,  $NH_2$ ,  $OSO_2(OR^{18})$ ,  $XCH_2OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $XPO(OR^{18})_2$ ,  $XC(O)OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $XC(O)R^{18}$ ,  $XC(O)NHR^{18}$ ,  $C_1$ - $C_8$  алкил или карбоксилат;  $C_2$ - $C_8$  алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  арил или алкилкарбонил; или фармацевтические соли; X представляет собой O, S, NH, NHHN или  $CH_2$ ;  $R^7$  соответствует определению, приведенному выше.

Кроме того, W,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $V_1$  и  $V_2$  могут независимо состоять из одного или более линкерных компонентов б-малеимидакапроила («MC»), малеимидапропаноила («MP»), валин-цитруллина («val-cit» или «vc»), аланин-фенилаланина («ala-phe» или «af»), п-аминобензилоксикарбонила («PAB»), 4-тиопентаноата («SPP»), 4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилата («MCC»), (4-ацетил)аминобензоата

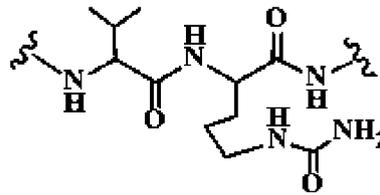
(«SIAB»), 4-тиобутирата (SPDB), 4-тио-2-гидросульфонила (2-сульфо-SPDB), как в показанных ниже структурах или природных или неприродных пептидах, содержащих 1-12 природных или неприродных аминокислотных звеньев. Природная аминокислота предпочтительно выбрана из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аргинина, гистидина, лизина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, цистеина, селеноцистеина, тирозина, фенилаланина, глицина, пролина, триптофана, аланина;



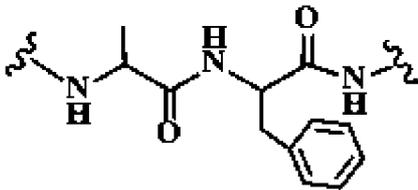
6-малеимидокапроила (MC),



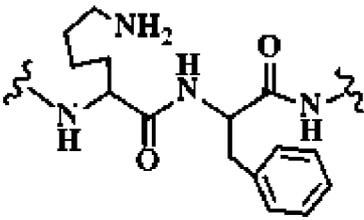
малеимидопропаноила (MP),



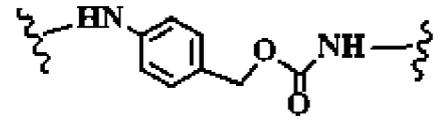
валин-цитруллина (val-cit),



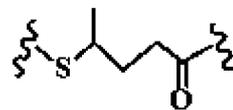
аланин-фенилаланина (ala-phe),



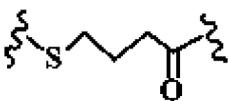
лизин-фенилаланина (lys-phe),



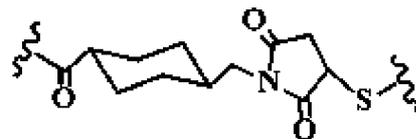
п-аминобензилоксикарбонила (PAB),



4-тиопентаноата (SPP),



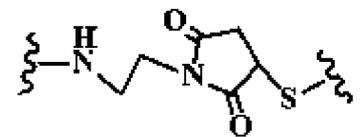
4-тиобутирата (SPDB),

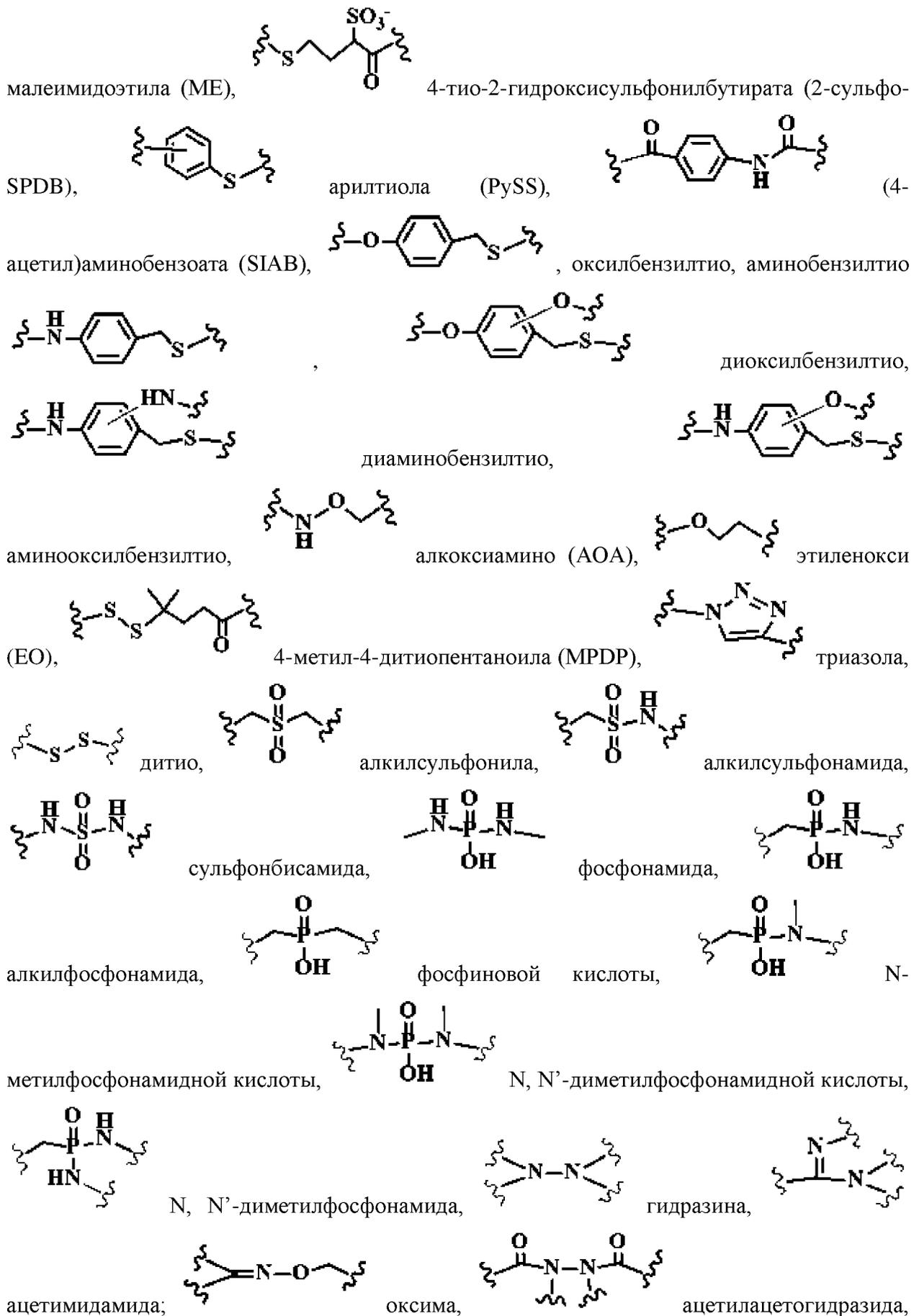


4-(N-

малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилата

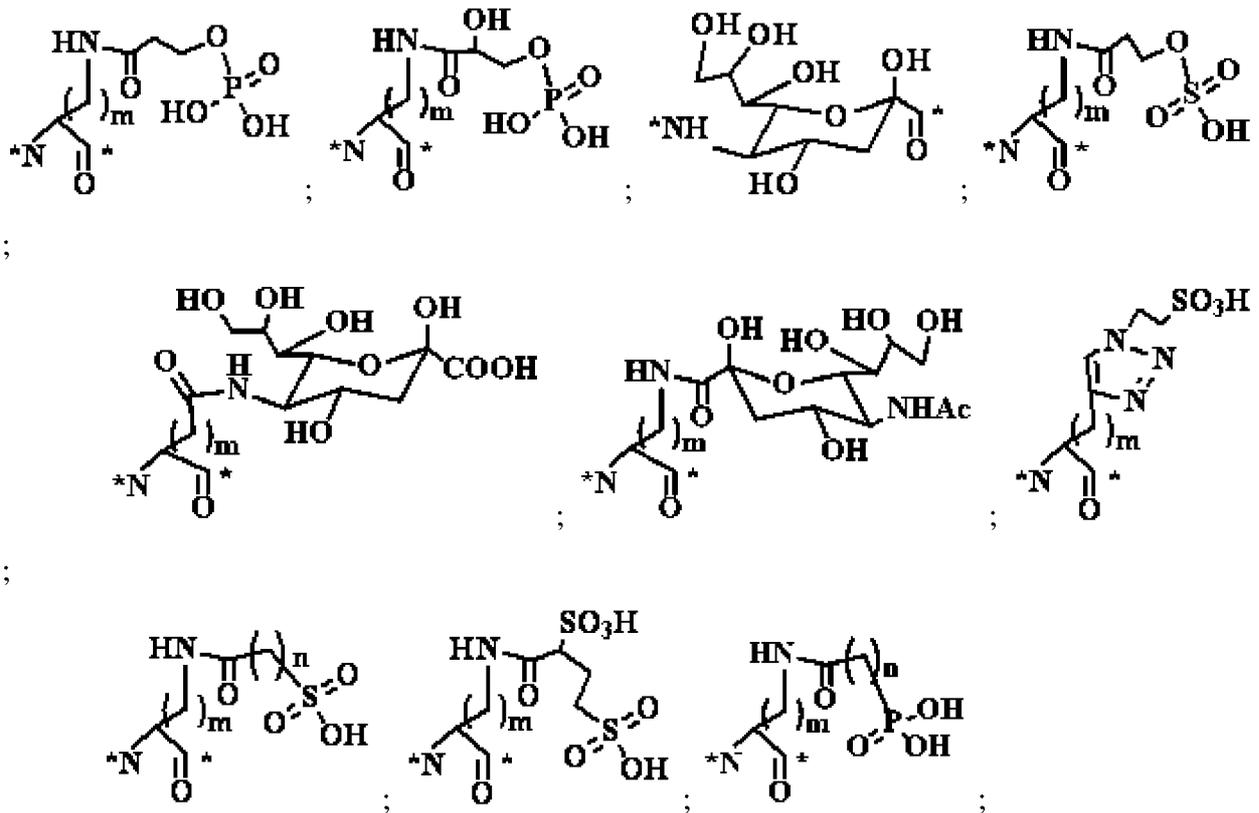
(MCC),







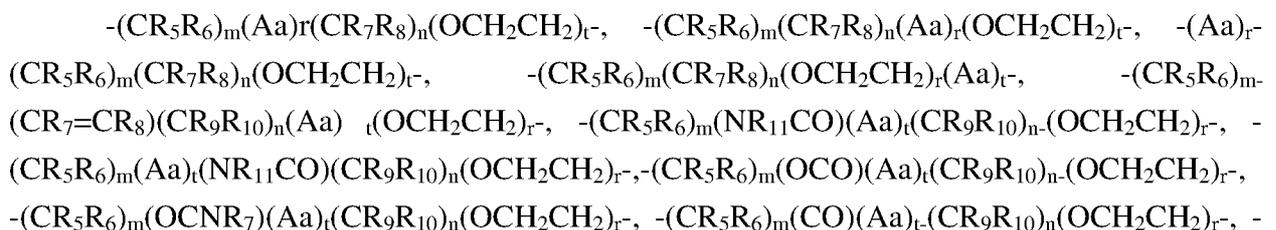




где (\*) атом представляет собой точку присоединения дополнительных спейсерных или высвобождаемых линкеров, цитотоксических агентов и/или связывающихся молекул;  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $U^1$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$  являются такими, как определено выше;  $r$  равен 0~100;  $m$  и  $n$  независимо равны 0~6;

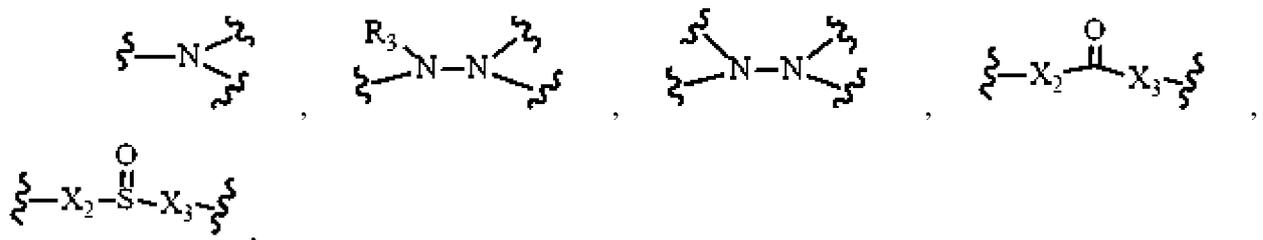
Кроме того, предпочтительно, чтобы  $W$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $V_1$  и  $V_2$  могли независимо представлять собой высвобождаемый линкерный компонент. Термин «высвобождаемый» относится к линкеру, который включает по меньшей мере одну связь, которая может быть разорвана в физиологических условиях, таких как рН-лабильная, кислотно-лабильная, щелочно-лабильная, окислительно-лабильная, метаболически лабильная, биохимически лабильная или фермент-лабильная связь. Понятно, что такие физиологические условия, приводящие к разрыву связи, необязательно включают биологический или метаболический процесс и вместо этого могут включать стандартную химическую реакцию, такую как реакция гидролиза или замещения, например, эндосома, имеющая более низкий рН, чем цитозольный рН и/или реакцию обмена дисульфидной связи с внутриклеточным тиолом, таким как миллимолярный диапазон избытка глутатиона внутри злокачественных клеток;

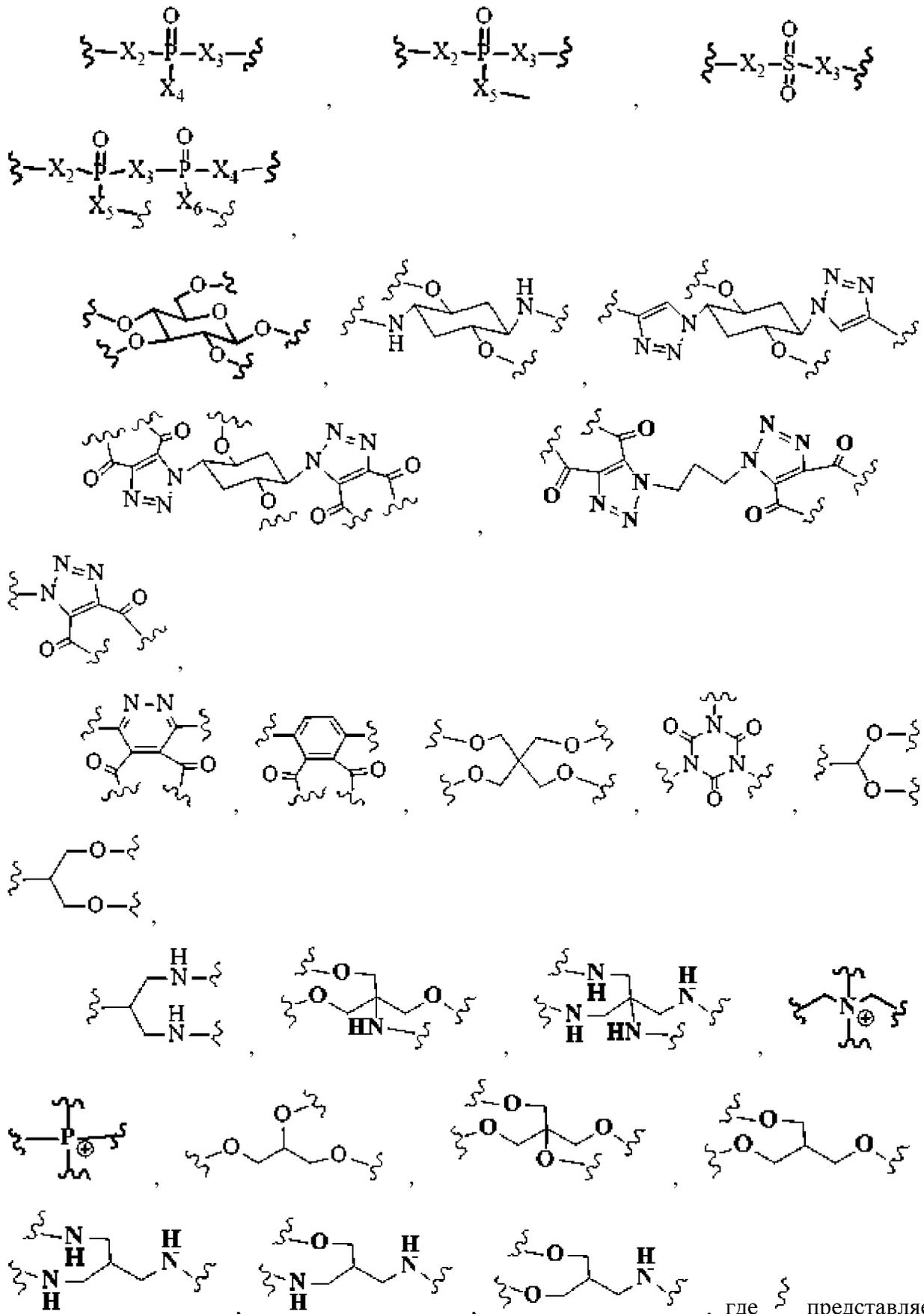
Примеры высвобождаемых компонентов  $W$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $V_1$  и  $V_2$  независимо включают, без ограничений:



$(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  
 $-(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  
 $(CR_5R_6)_m$ -фенил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -фурил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -  
оксазолил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -тиазолил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_t$ -тиенил-  
 $CO(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_t$ -имидазолил- $CO(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_t$ -морфолино- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  
 $-(CR_5R_6)_t$ -пиперазино- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-(CR_5R_6)_t$ -N-метилпиперазин- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  
 $(CR_5R)_m$ - $(Aa)_t$ фенил-,  $-(CR_5R_6)_m$ - $(Aa)_t$ фурил-,  $-(CR_5R_6)_m$ -оксазолил $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -  
тиазолил $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -тиенил- $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -имидазолил $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -  
морфолино- $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -пиперазино- $(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m$ -N-метилпиперазино- $(Aa)_t-$ ,  
 $K(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(Aa)_r-$   
 $(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m-$   
 $(CR_7=CR_8)-(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  
 $K(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n-$   
 $(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t-$   
 $(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m-$   
 $(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K-$   
 $(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -фенил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K-$   
 $(CR_5R_6)_m$ -фурил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -оксазолил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -  
тиазолил- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_t$ -тиенил- $CO(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_t$ -имидазолил- $CO-$   
 $(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_t$ -морфолино- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_t$ -пиперазино- $CO(Aa)_t-$   
 $(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R_6)_t$ -N-метилпиперазин- $CO(Aa)_t(CR_7R_8)_n-$ ,  $-K(CR_5R)_m(Aa)_t$ фенил-,  $-K-$   
 $(CR_5R_6)_m(Aa)_t$ фурил-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -оксазолил $(Aa)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -тиазолил $(Aa)_t-$ ,  
 $-K(CR_5R_6)_m$ -тиенил- $(Aa)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -имидазолил $(Aa)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -морфолино $(Aa)_t-$ ,  
 $-K(CR_5R_6)_m$ -пиперазино- $(Aa)_t$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -N-метилпиперазино $(Aa)_t-$ ; где m, Aa, n, R<sub>3</sub>,  
R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> описаны выше; t и r здесь независимо равны 0-100; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> независимо  
выбраны из H; галогенида; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, арила, алкенила, алкинила, простого эфира,  
сложного эфира, амина или амида, который необязательно замещен одним или более из  
галогенида, CN, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sub>1</sub>, арила, гетероцикла, S(O)R<sub>1</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OR<sub>1</sub>,  
-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -CONR<sub>1</sub>, -PO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H или P(O)R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; K представляет собой NR<sub>1</sub>, -SS-,  
C(=O)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -C=NH-O-, -C=N-NH-, -C(=O)NH-NH-, O, S, Se, B, Het  
(гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, имеющее C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), или пептиды,  
содержащие 1-20 аминокислот;

Кроме того, компоненты W, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub> могут независимо содержать одну из  
следующих гидрофильных структур:





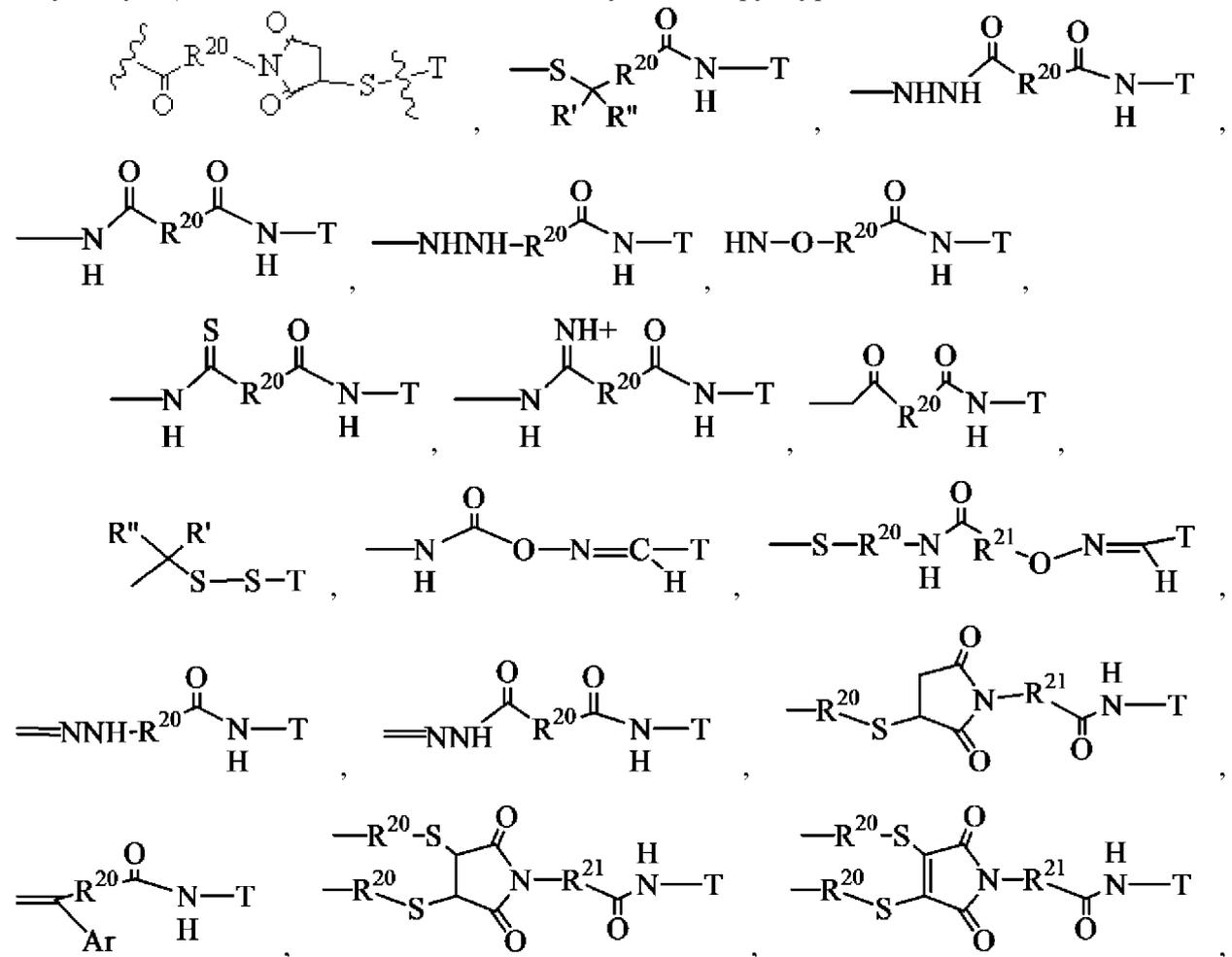
где  $\sim$  представляет собой участок связывания; X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, или X<sub>6</sub> независимо выбраны из NH; NHNH; N(R<sub>3</sub>); N(R<sub>3</sub>)N(R<sub>3</sub>); O; S; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, алкилциклоалкила или гетероциклоалкила; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила,

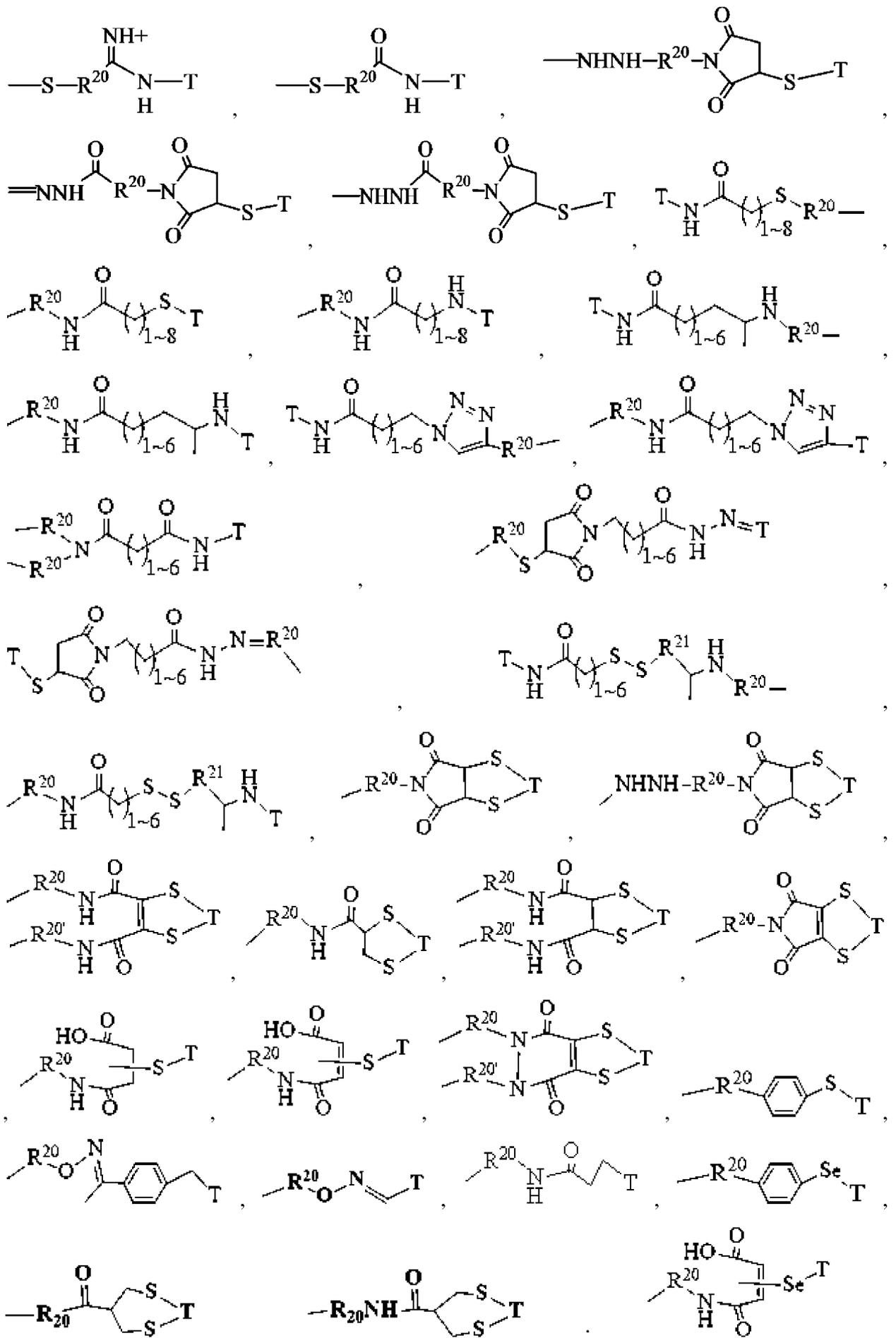
гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; или 1~8 аминокислот; где  $R_3$  и  $R_3$  независимо представляют собой H;  $C_1$ - $C_8$  алкила;  $C_2$ - $C_8$  гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила;  $C_3$ - $C_8$  арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; или 1-8 углеродных атомов сложных эфиров, простого эфира или амида; или полиэтиленоксигрупп, имеющих формулу  $(OCH_2CH_2)_p$  или  $(OCH_2CH(CH_3))_p$ , где  $p$  равно целому числу от 0 до приблизительно 1000, или их комбинации.

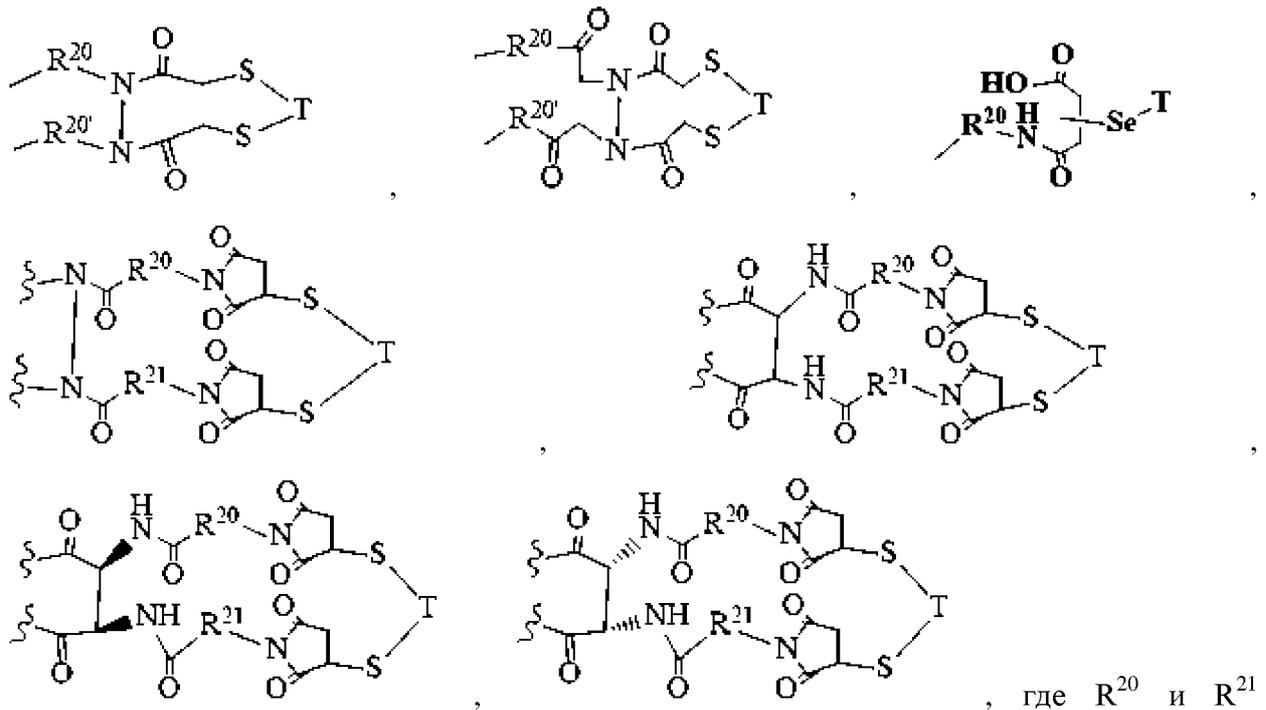
Более предпочтительно, компоненты  $W$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $V_1$  и  $V_2$  независимо представляют собой линейный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или полиэтиленоксигруппу формулы  $(OCH_2CH_2)_p$ ,  $p=1\sim 5000$ , или пептид, содержащий 1~4 аминокислотных звеньев (L или D форма) или вышеуказанную комбинацию.

Альтернативно, один или более из  $W$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $V_1$ , или  $V_2$ , может независимо отсутствовать, но  $Q_1$ , и  $Q_2$  не отсутствуют одновременно.

Говоря в общем, в другом аспекте, когда  $V_1$  и/или  $V_2$  связаны со связывающейся с клеткой молекулой  $T$ , или когда  $L_1$  и/или  $L_2$  непосредственно связаны с  $T$  (где  $V_1$  и  $V_2$  отсутствуют), возможна одна или более следующих структур связи:





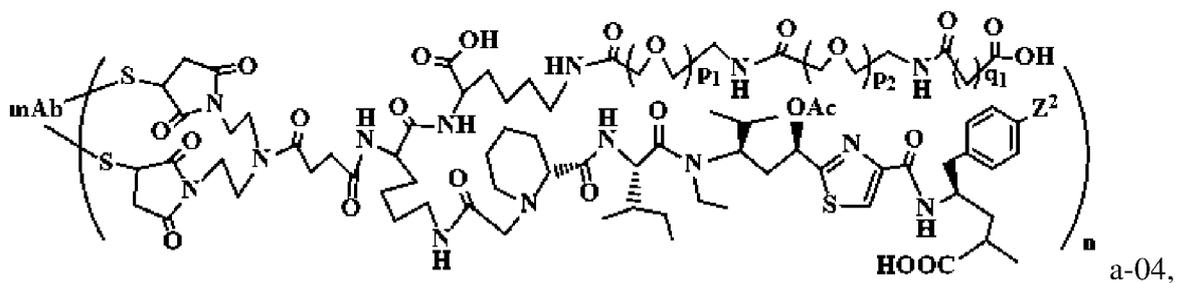
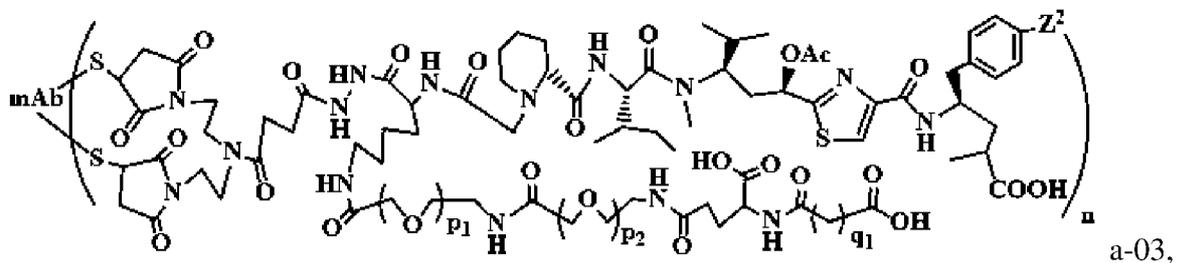
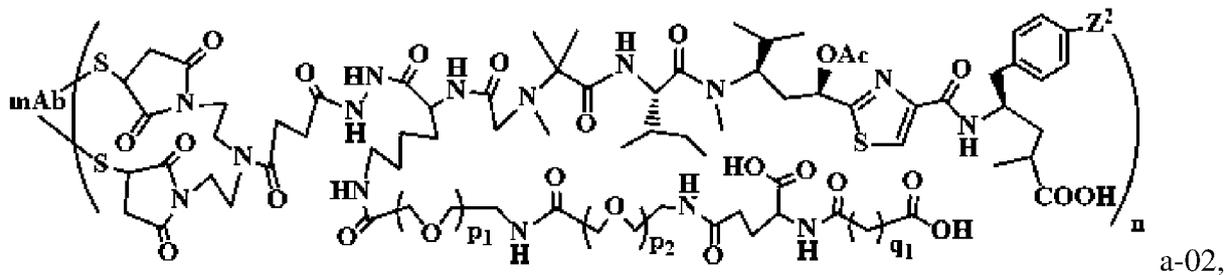
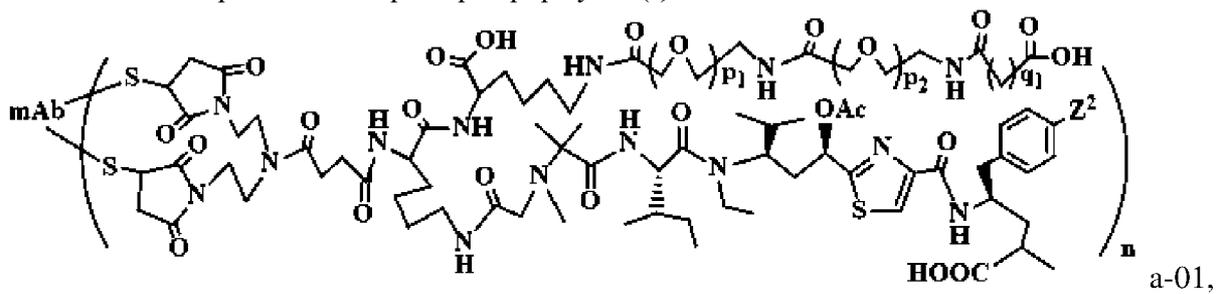


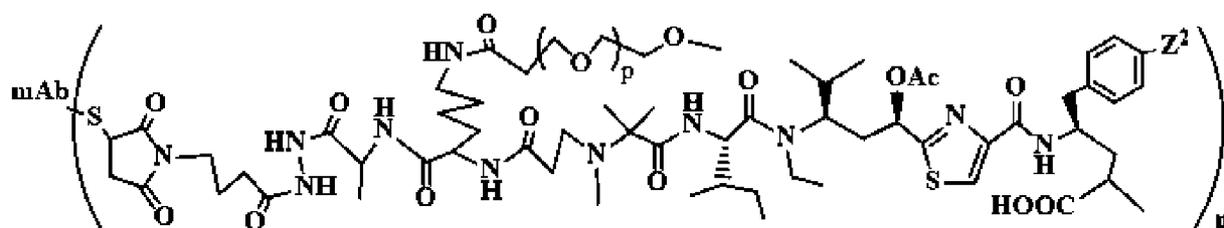
независимо представляют собой  $C_1\sim C_8$  алкил;  $C_2\sim C_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $C_3\sim C_8$  арил, Ag-алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил; или  $C_2\text{-}C_{100}$  ролиэтиленгликоль, имеющий формулу  $(CH_2CH_2O)_p$ , где  $p$  определен выше.

В другом дополнительном аспекте  $Q_1$  и  $Q_2$  преимущественно выбраны из полиалкиленгликоля, содержащего  $C_2\text{-}C_{18}$  липид, или  $C_2\text{-}C_{18}$  жирную кислоту, или  $C_2\text{-}C_{18}$  жирный аммониевый липид. Полиалкиленгликолевая цепь не только помогает конъюгату быть более гидрофильным во время получения, но также предотвращает гидролиз конъюгатного линкера посредством гидролазы, например, протеиназы или эстеразы. Липид может способствовать связыванию конъюгата с альбумином в крови млекопитающих, а затем приводит к медленной диссоциации конъюгата из этого комплекса во время циркуляции в кровотоке. Таким образом, линкер боковой цепи по настоящей патентной заявке делает конъюгат более стабильным при циркуляции. Полиалкиленгликоли, описанные в настоящем документе включают, без ограничений, поли(этиленгликоли) (ПЭГ), поли(пропиленгликоль) и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; особенно предпочтительными являются ПЭГ, и более особенно предпочтительными являются монофункционально активированные гидроксиПЭГ (например, гидроксильные ПЭГ, активированные на одном конце, включая реакционноспособные сложные эфиры гидроксиПЭГ-монокарбоновых кислот, гидроксиПЭГ-моноальдегиды, гидроксиПЭГ-моноамины, гидроксиПЭГ-моногидразиды, гидроксиПЭГ-монокарбазаты, гидроксиПЭГ-моноиодоацетамида, гидроксиПЭГ-мономалеимиды, гидроксиПЭГ-моноортопиридилдисульфиды, гидроксиПЭГ-монооксимы, гидроксиПЭГ-монофенилкарбонаты, гидроксиПЭГ-монофенилглиоксали, гидроксиПЭГ-монотиазолидин-2-оны, гидроксиПЭГ-монотиосложные эфиры,

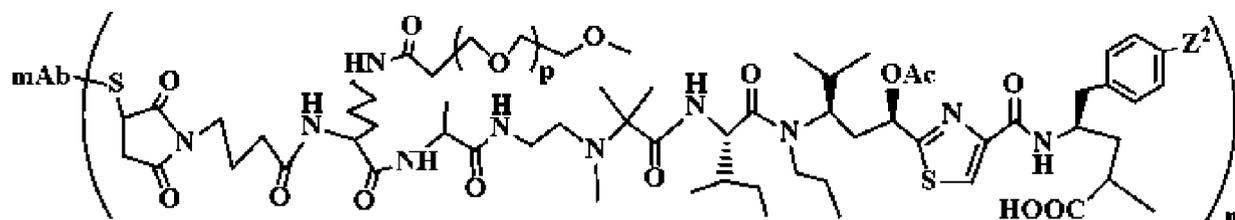
гидроксиПЭГ-монотиолы, гидроксиПЭГ-монотриазины и гидроксиПЭГ-моновинилсульфоны). Полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу от около 10 Да до около 200 кДа, предпочтительно от около 88 Да до около 40 кДа; две разветвленные цепи, каждая с молекулярной массой от около 88 Да до около 40 кДа; и более предпочтительно две ветви, каждая от около 88 Да до около 20 кДа. В одном конкретном варианте осуществления полиалкиленгликоль представляет собой поли(этилен)гликоль и имеет молекулярную массу около 10 кДа; около 20 кДа или около 40 кДа. В конкретных вариантах осуществления ПЭГ представляет собой ПЭГ массой 10 кДа (линейный или разветвленный), ПЭГ 20 кДа (линейный или разветвленный) или ПЭГ 40 кДа (линейный или разветвленный). В ряде патентов США раскрыто получение линейных или разветвленных «неантигенных» ПЭГ полимеров и их производных или конъюгатов, например, в патентах США № 5,428,128; 5,621,039; 5,622,986; 5,643,575; 5,728,560; 5,730,990; 5,738,846; 5,811,076; 5,824,701; 5,840,900; 5,880,131; 5,900,402; 5,902,588; 5,919,455; 5,951,974; 5,965,119; 5,965,566; 5,969,040; 5,981,709; 6,011,042; 6,042,822; 6,113,906; 6,127,355; 6,132,713; 6,177,087 и 6,180,095.

Ниже перечислены примеры формулы (I):

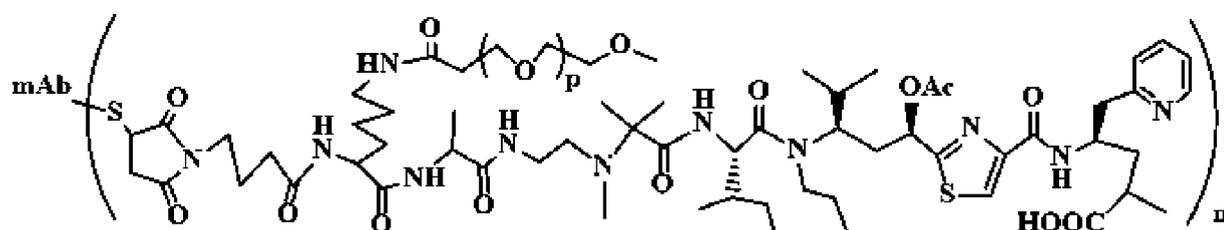




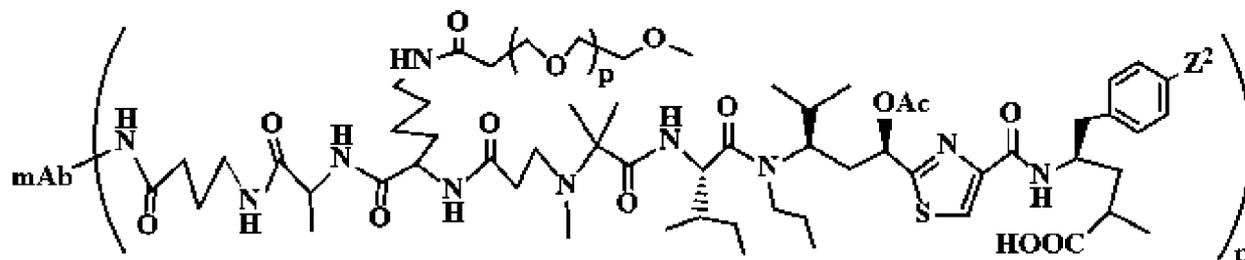
a-05,



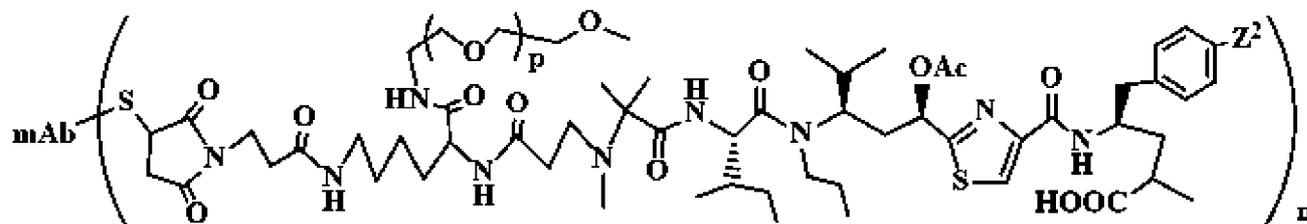
a-06,



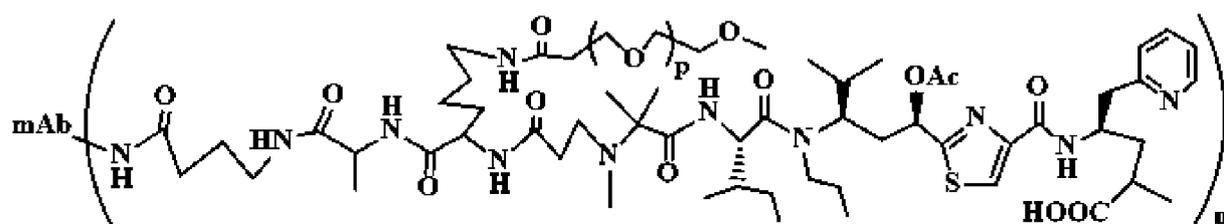
a-07,



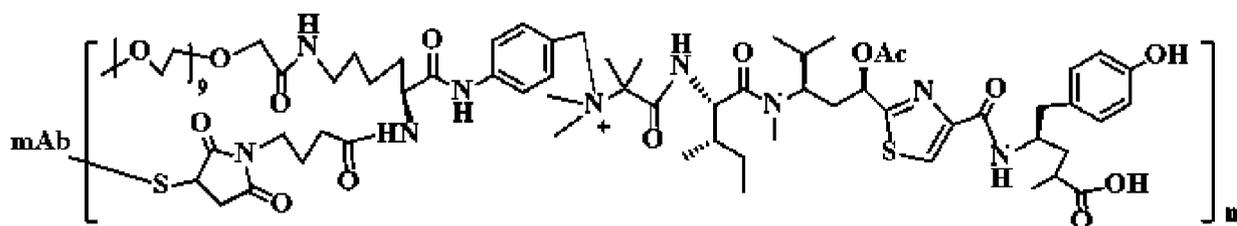
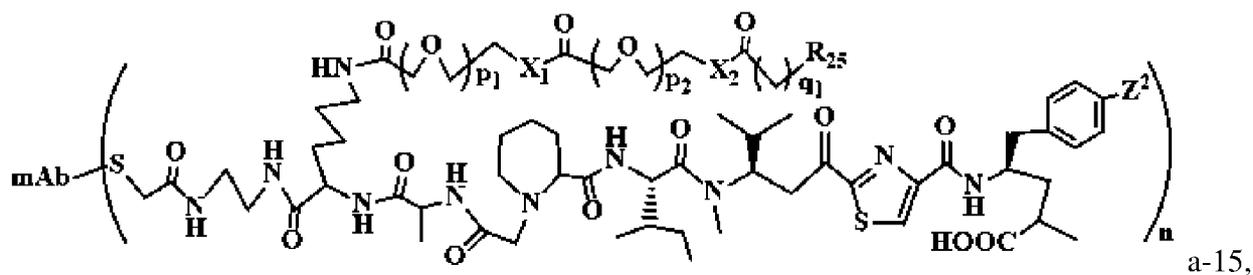
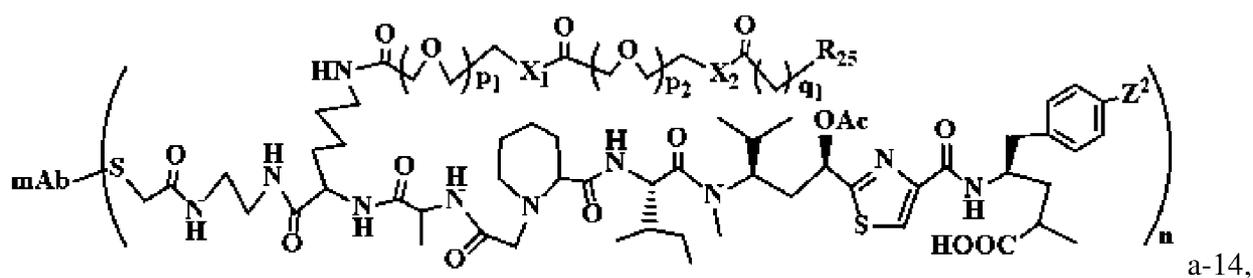
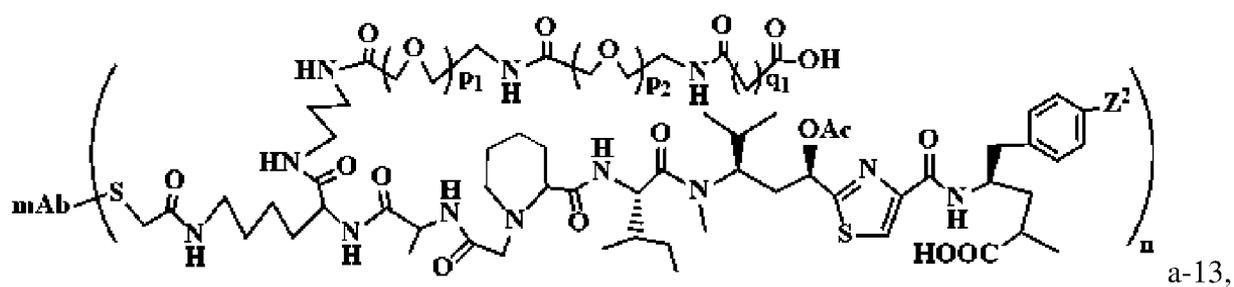
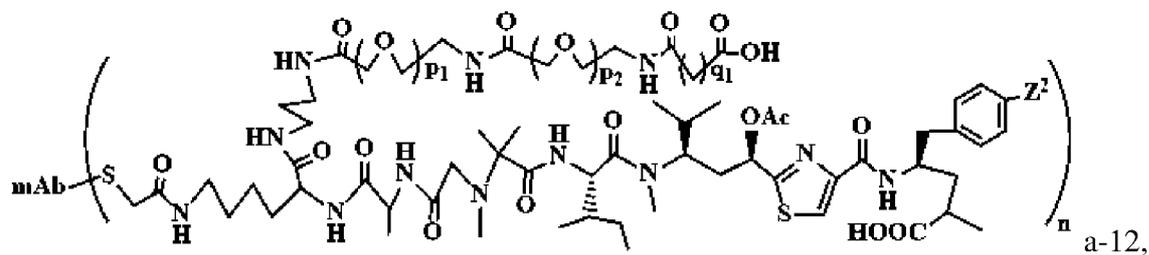
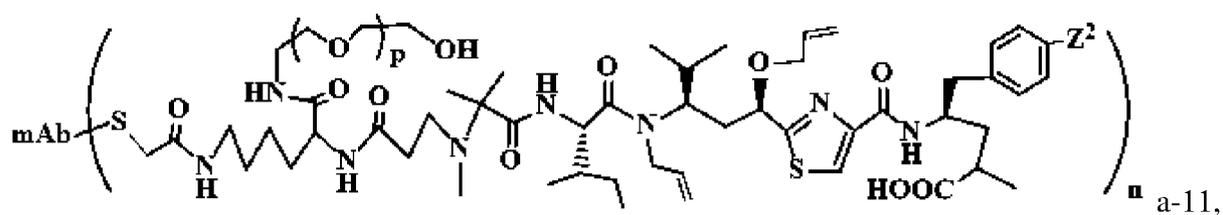
a-08,

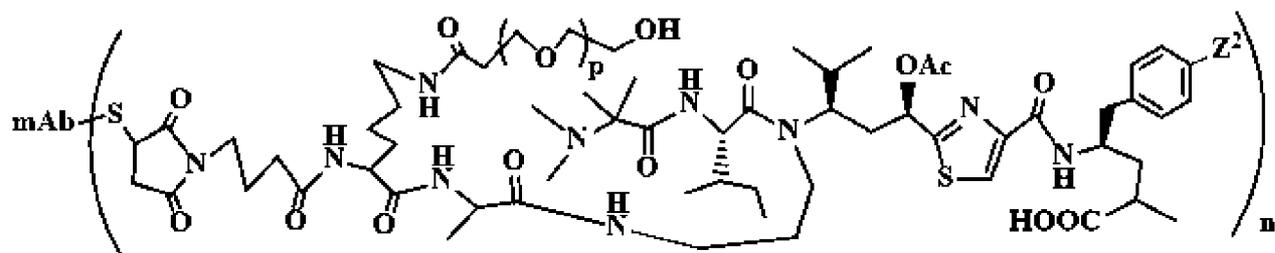


a-09,

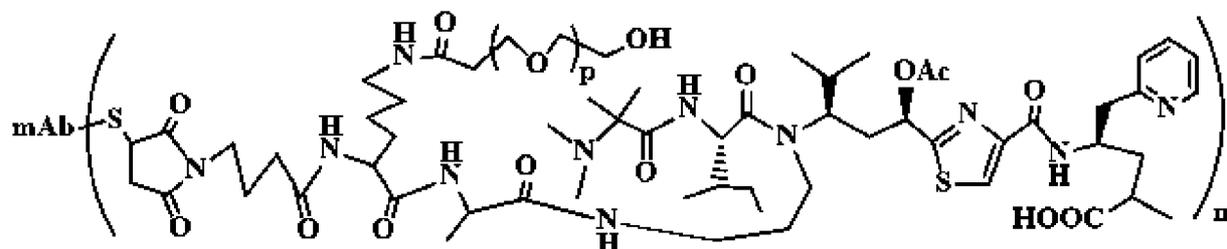


a-10,

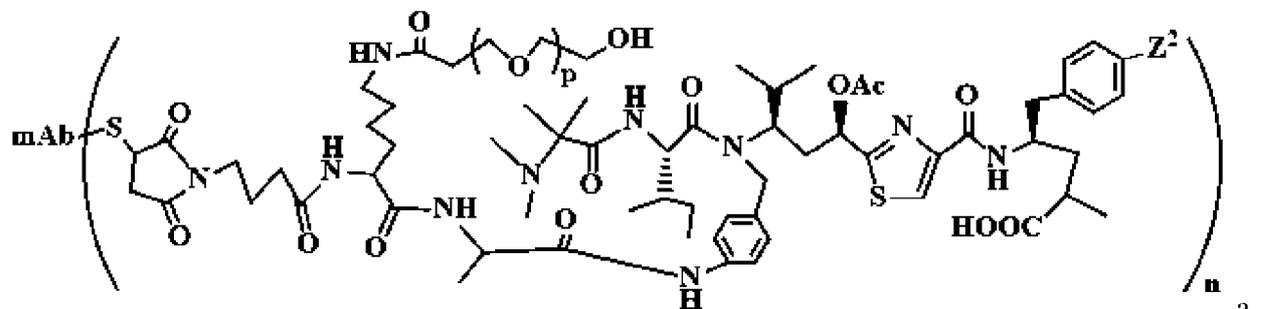




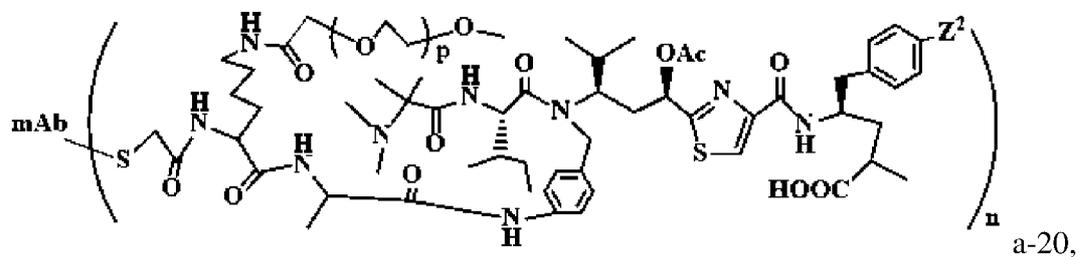
a-17,



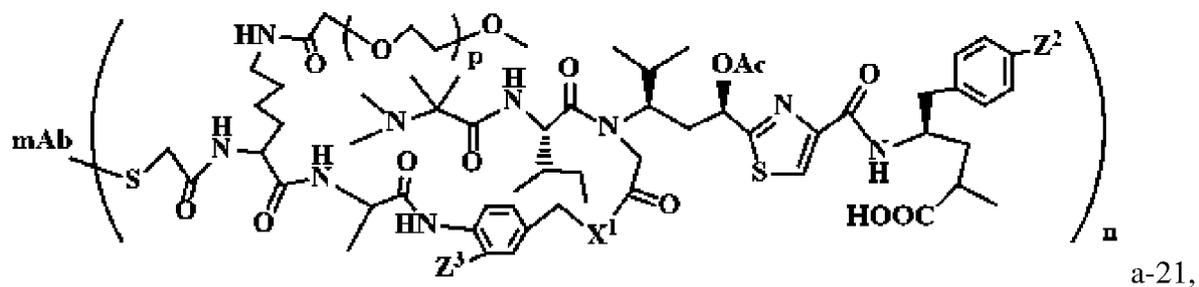
a-18



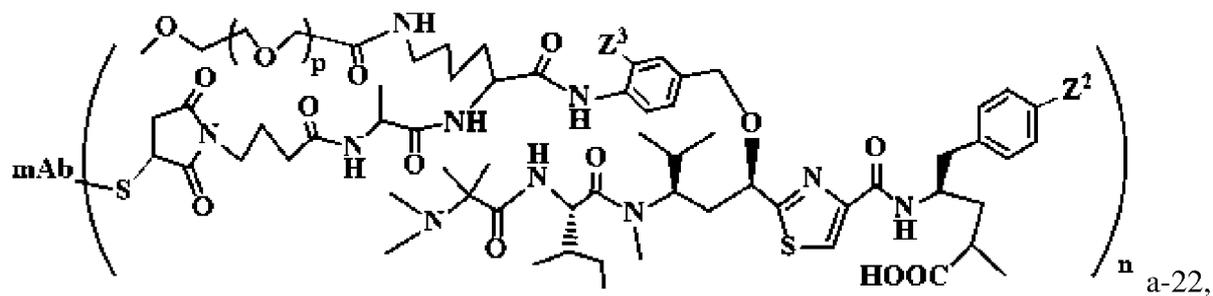
19,



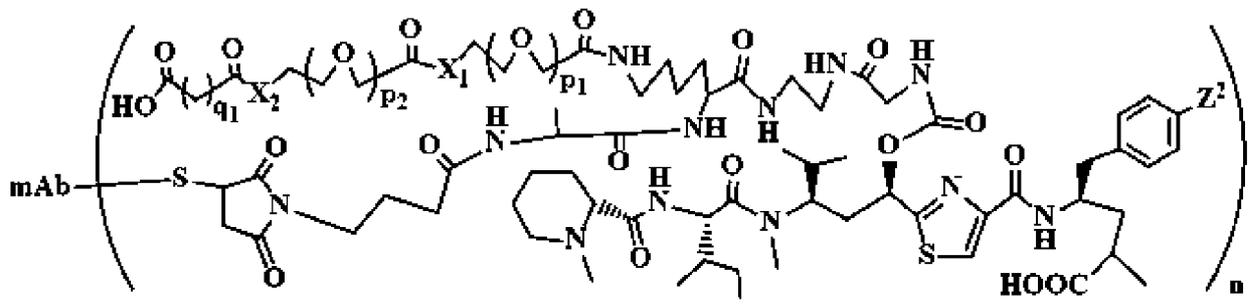
a-20,



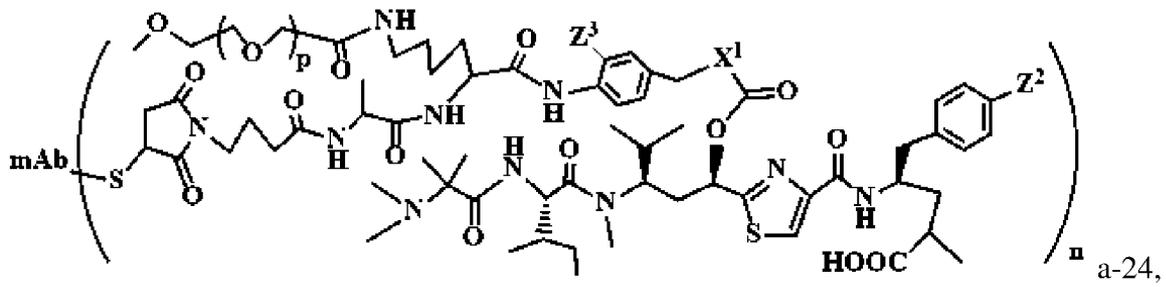
a-21,



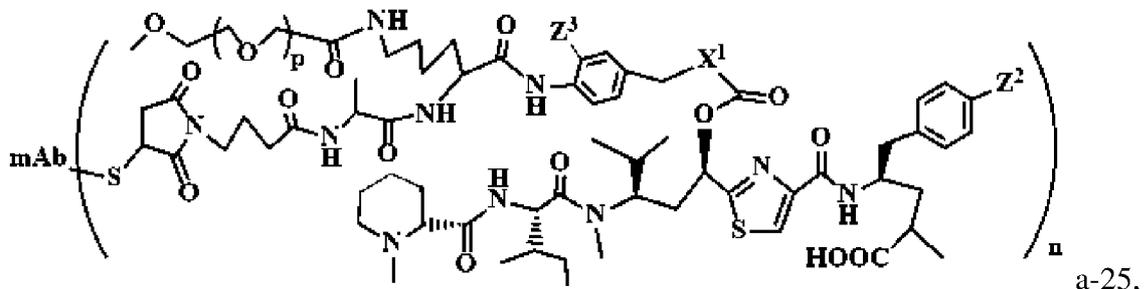
a-22,



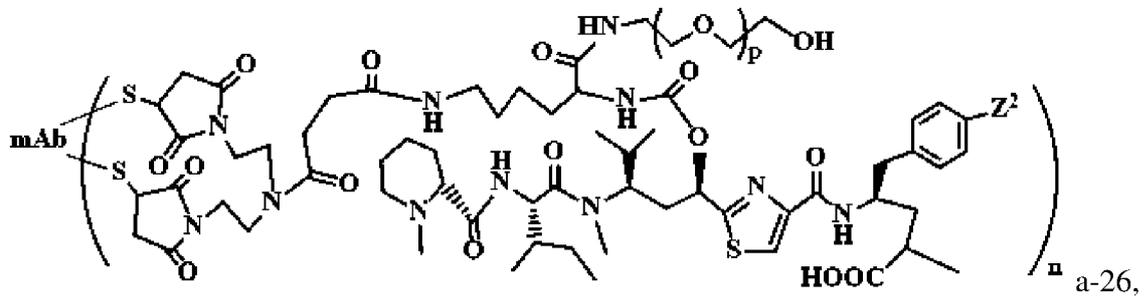
a-23,



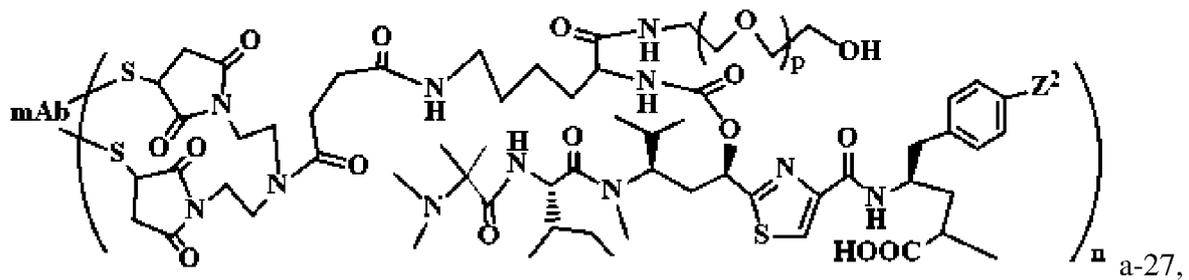
a-24,



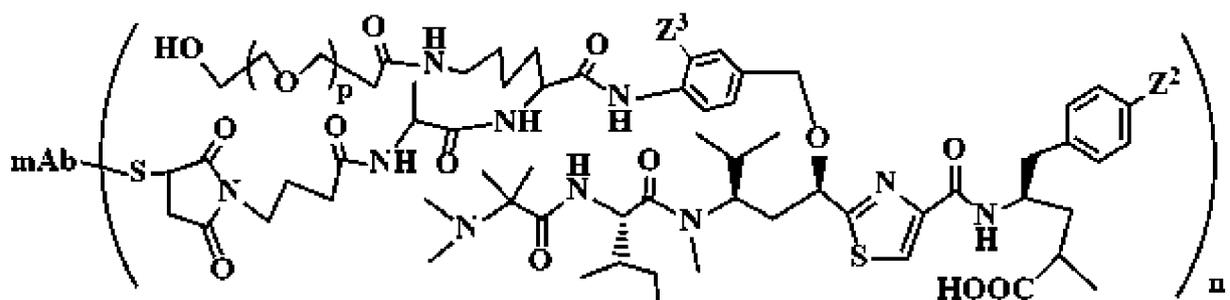
a-25,



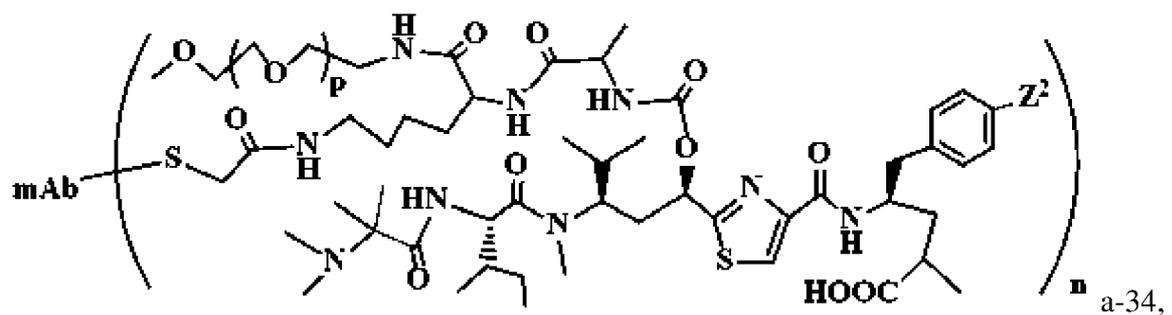
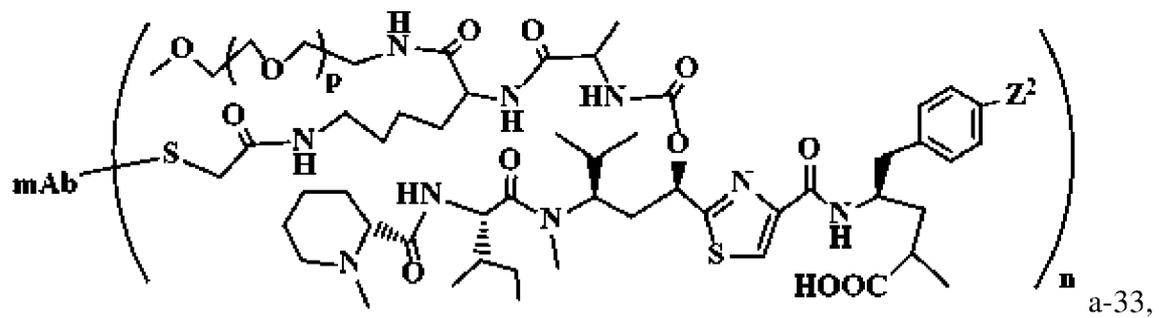
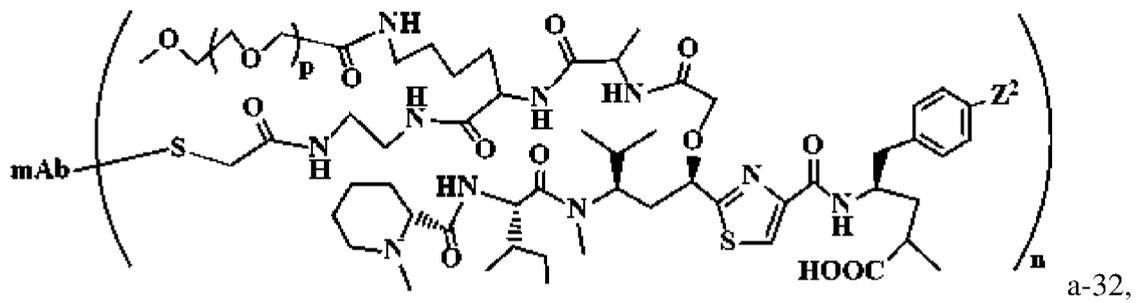
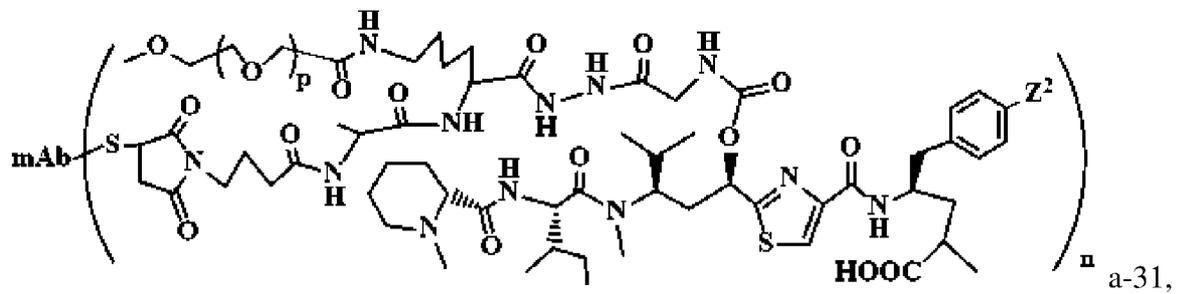
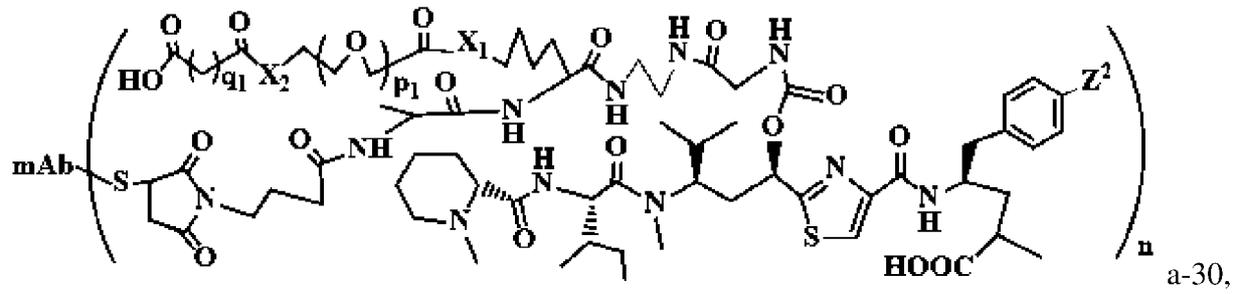
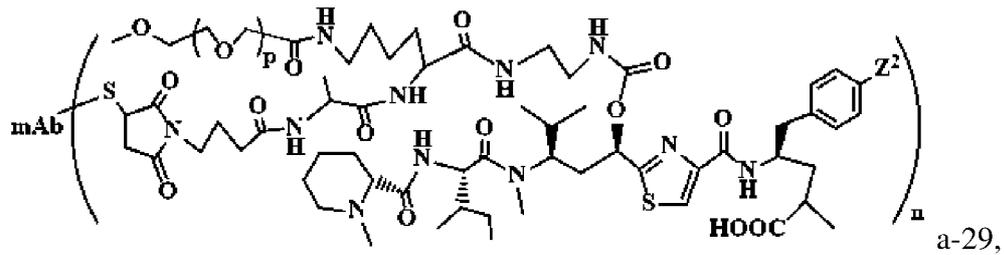
a-26,

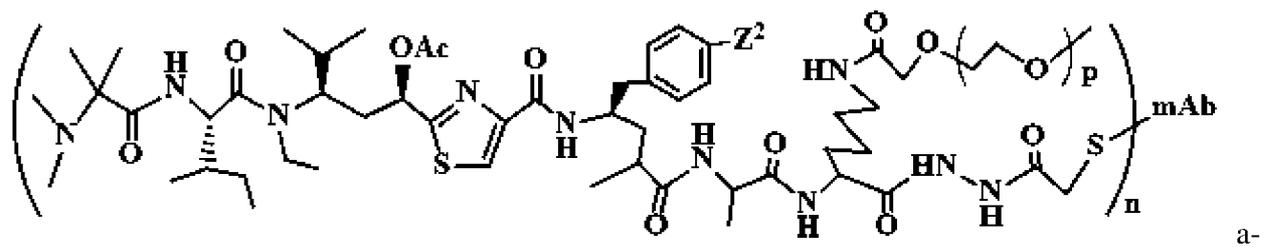
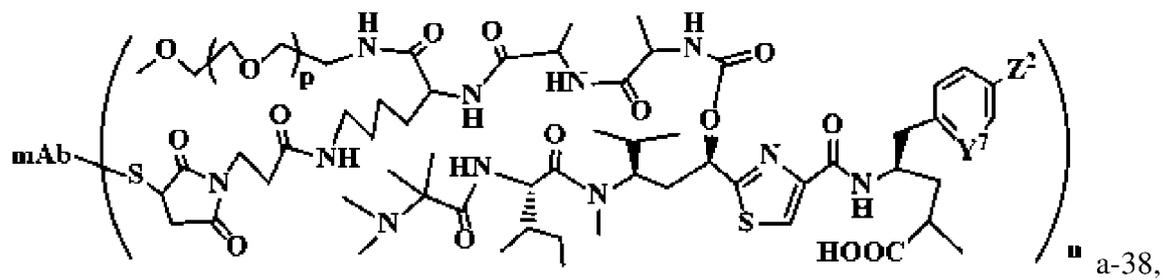
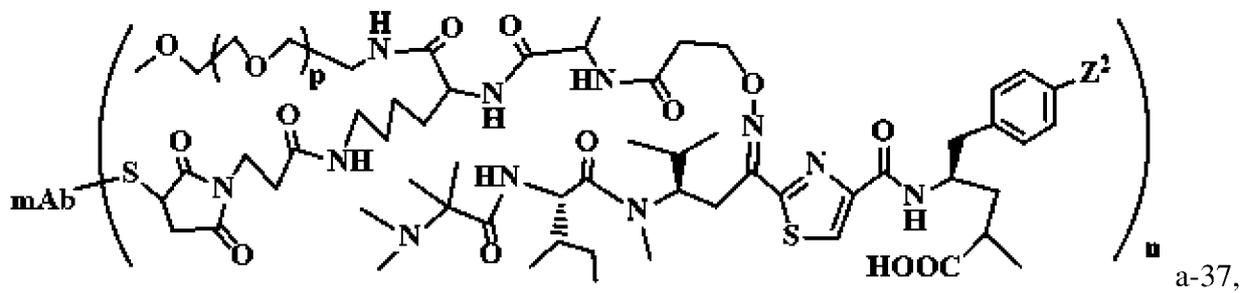
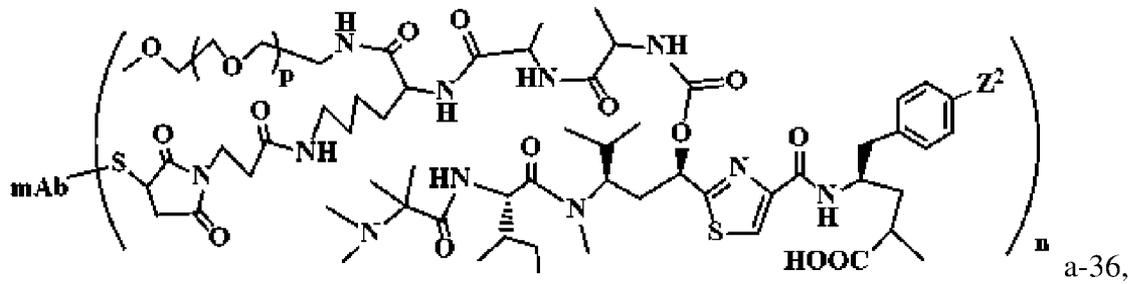
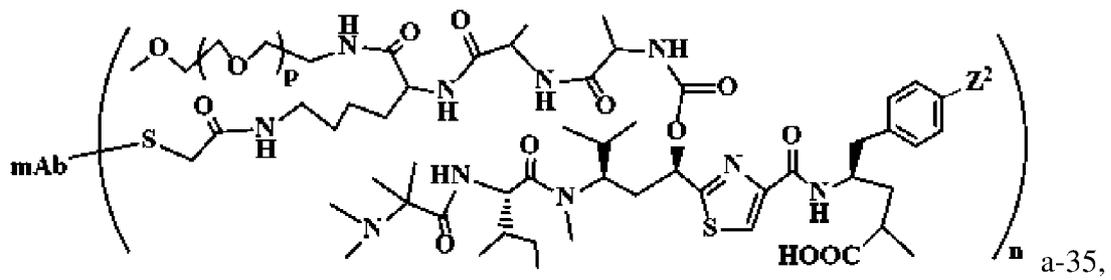


a-27,

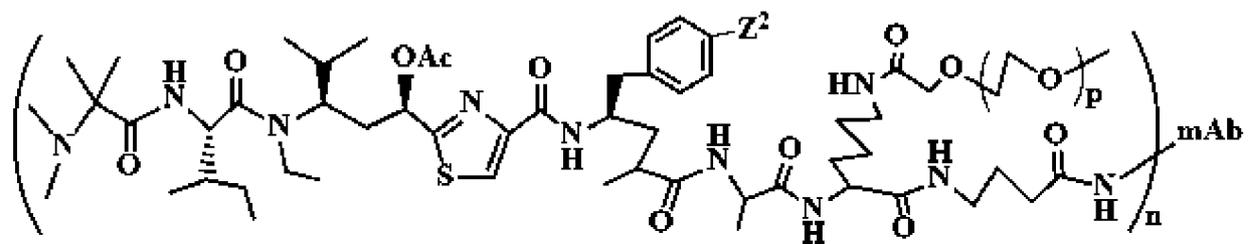


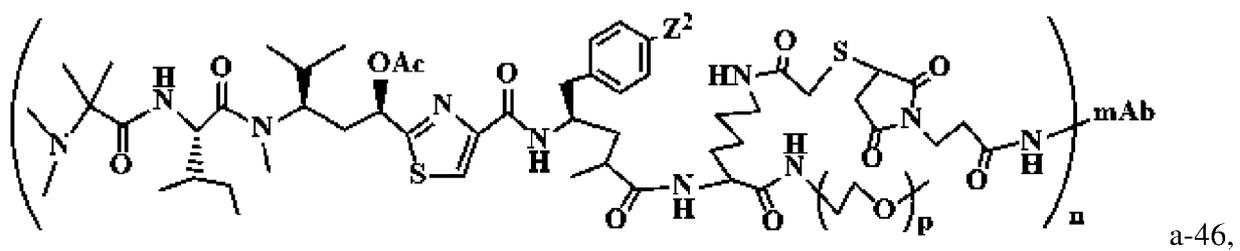
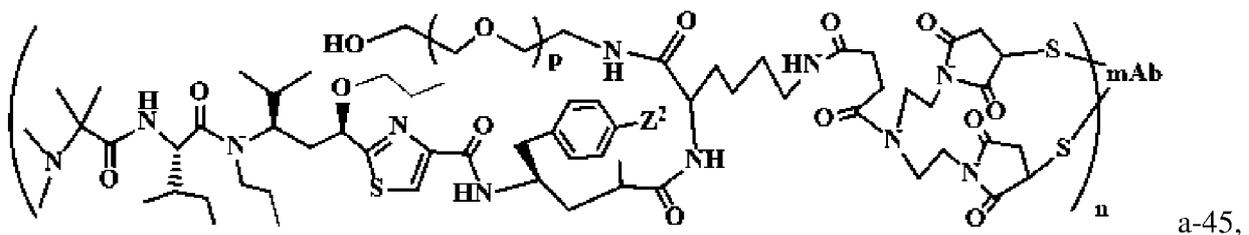
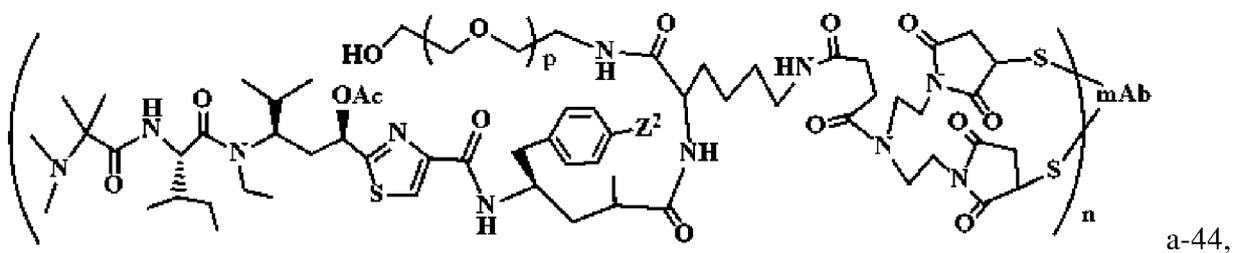
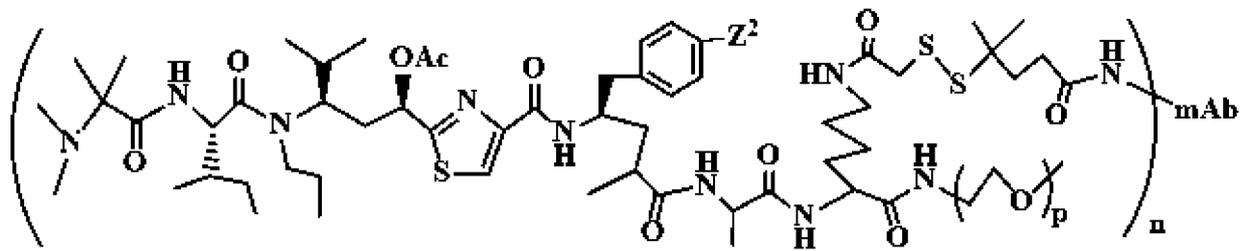
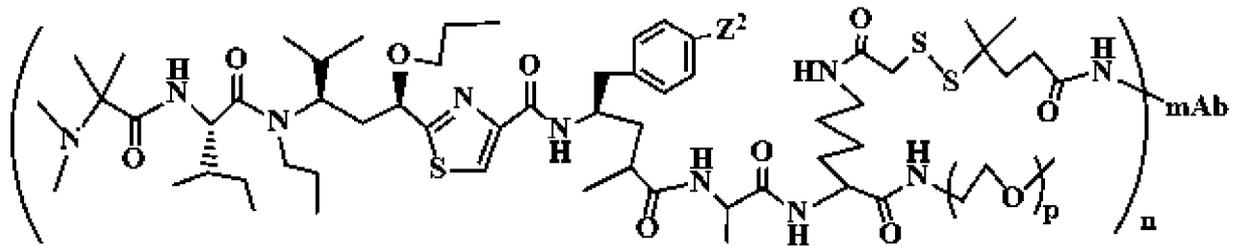
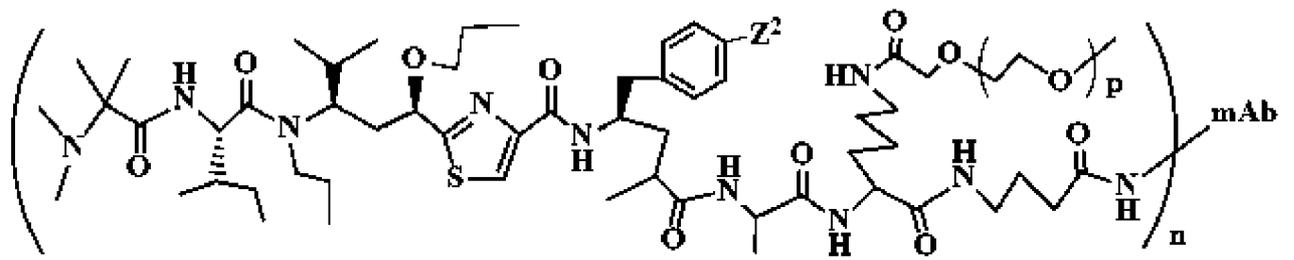
a-28,

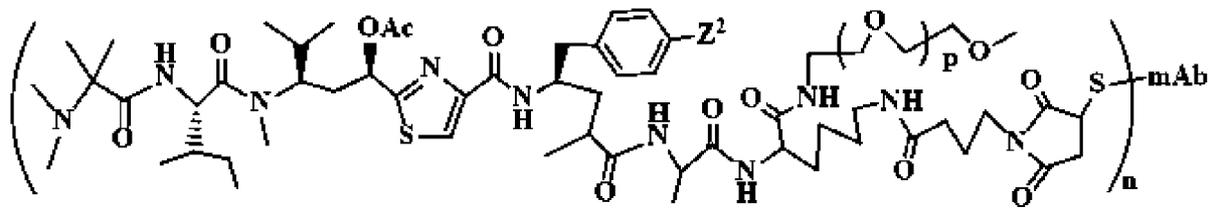




39,

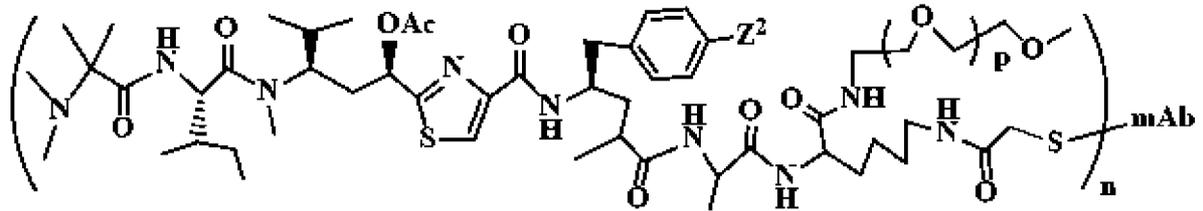






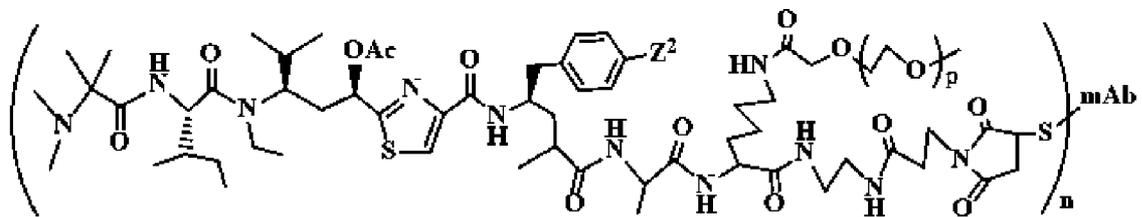
47,

a-

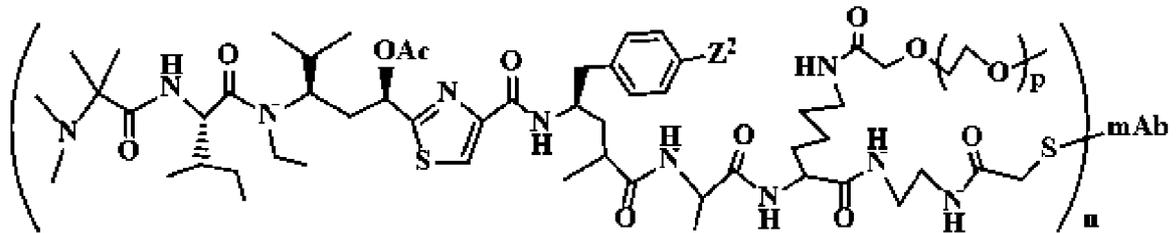


48,

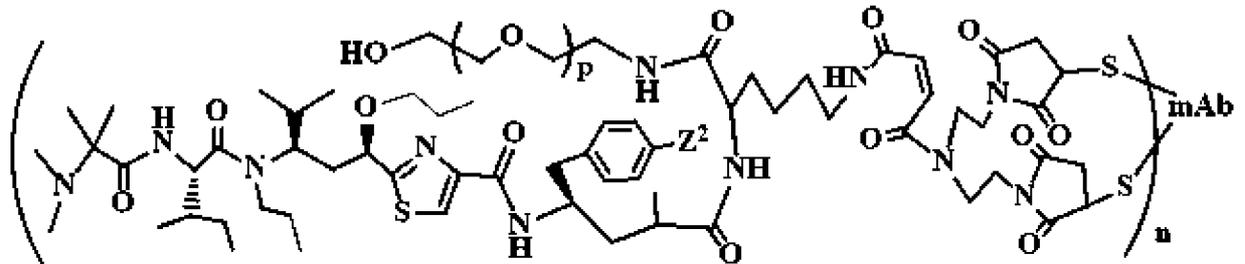
a-



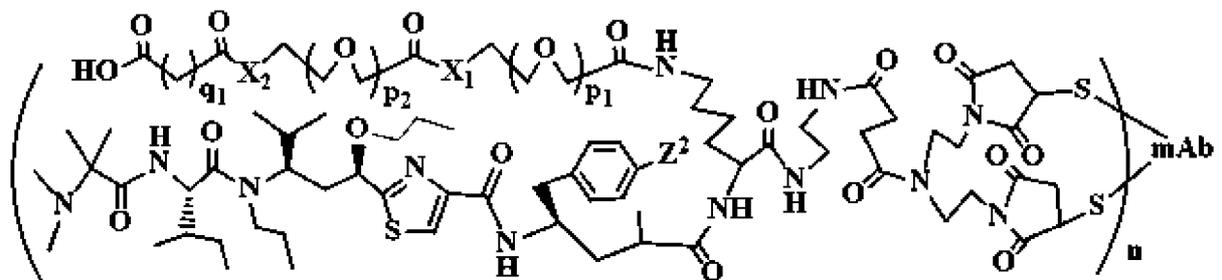
a-49,



a-50,

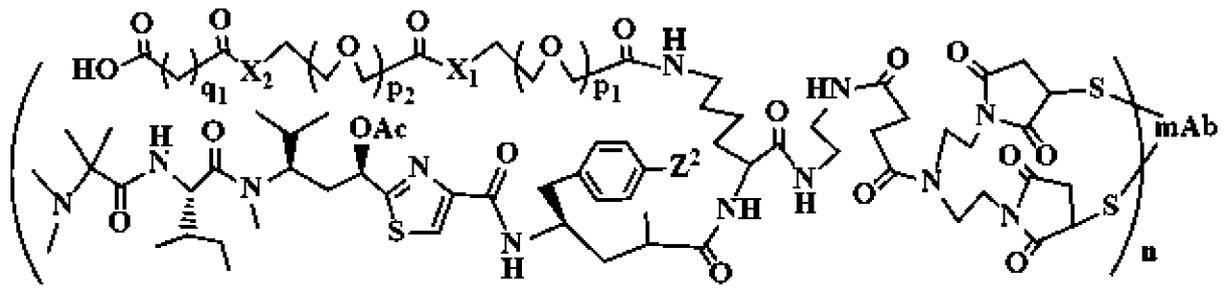


a-51,

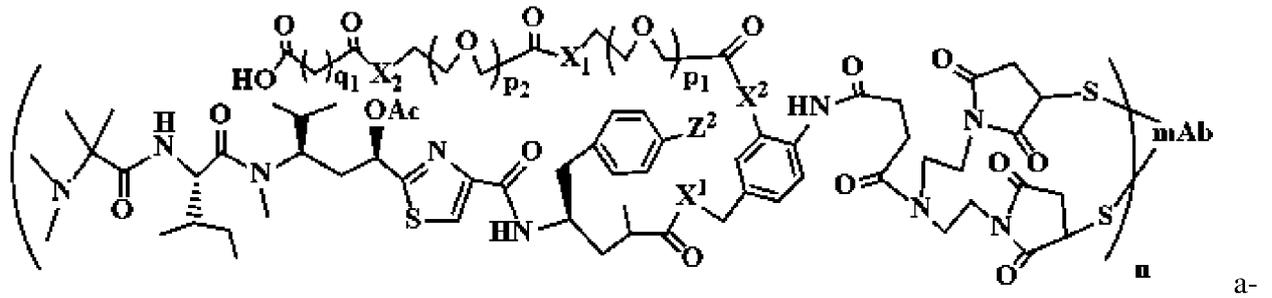


52,

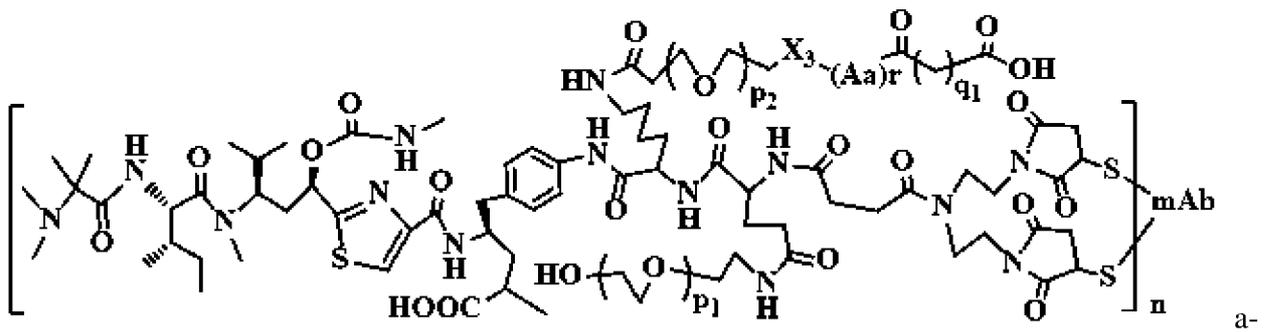
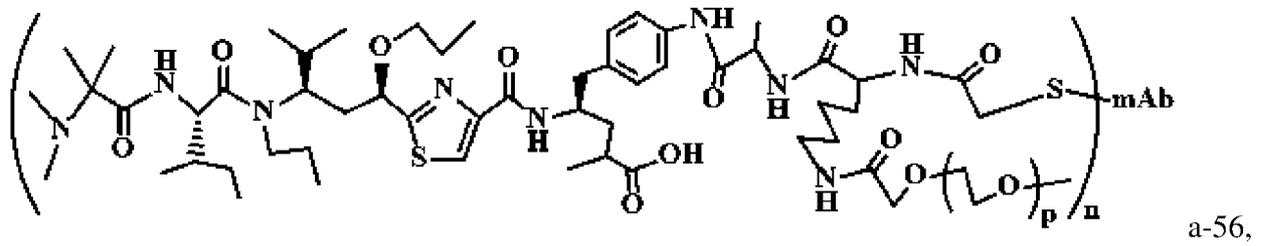
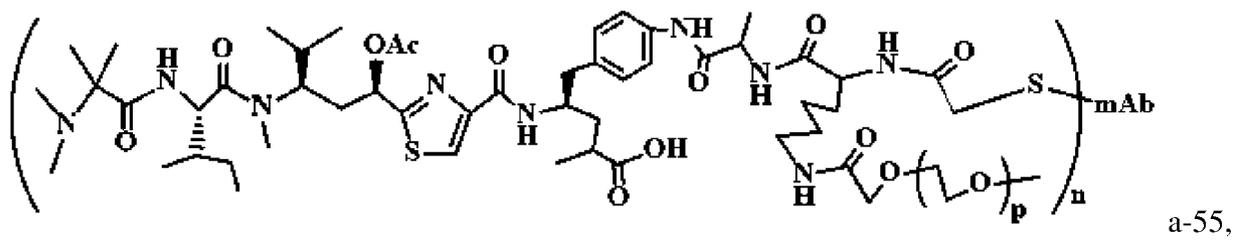
a-



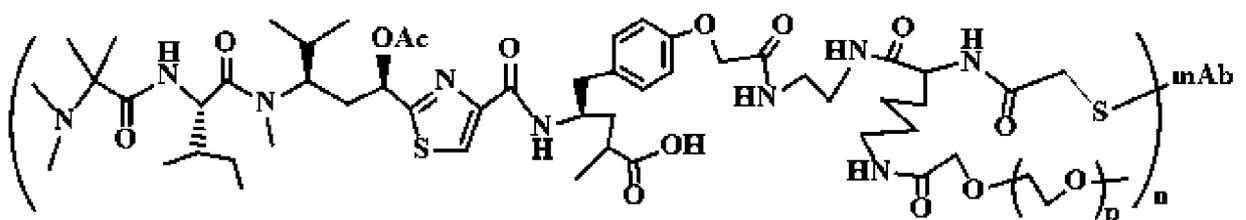
53,



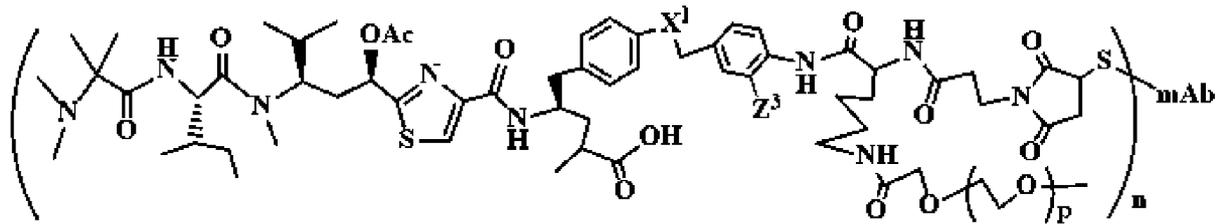
54,



57,

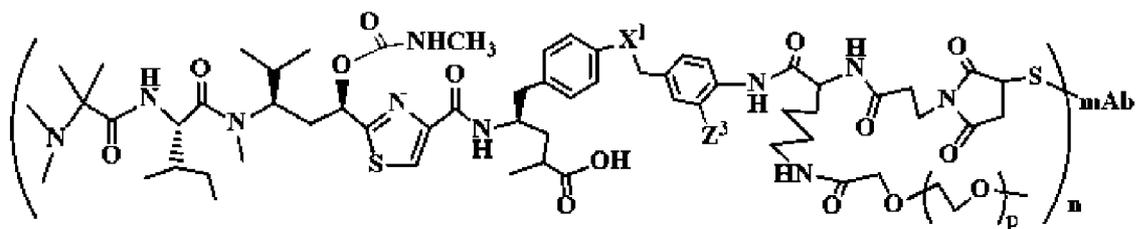


a-58,

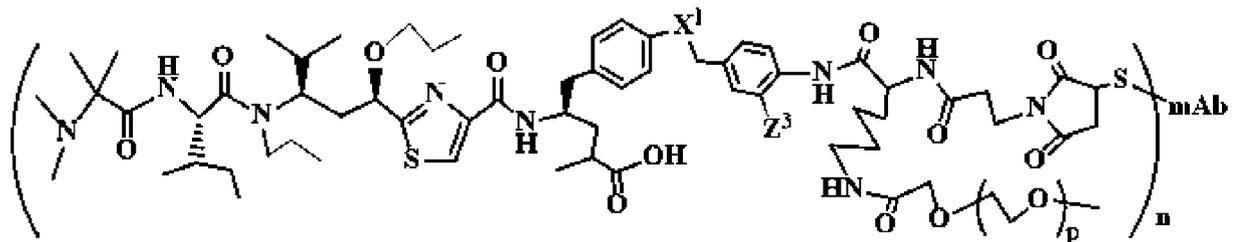


a-

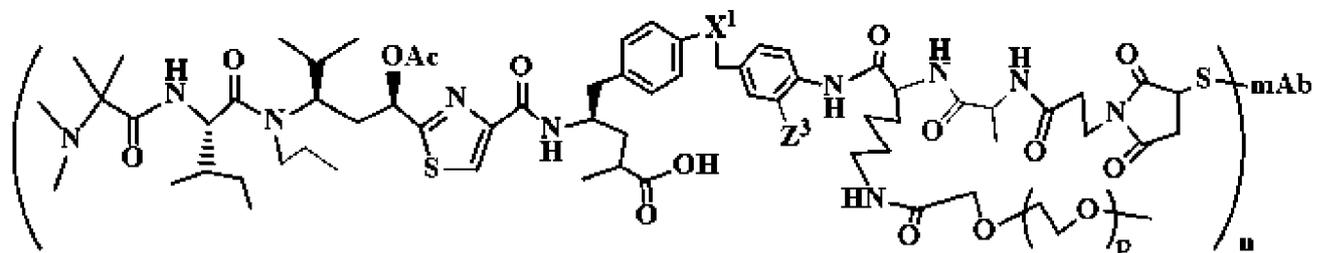
59,



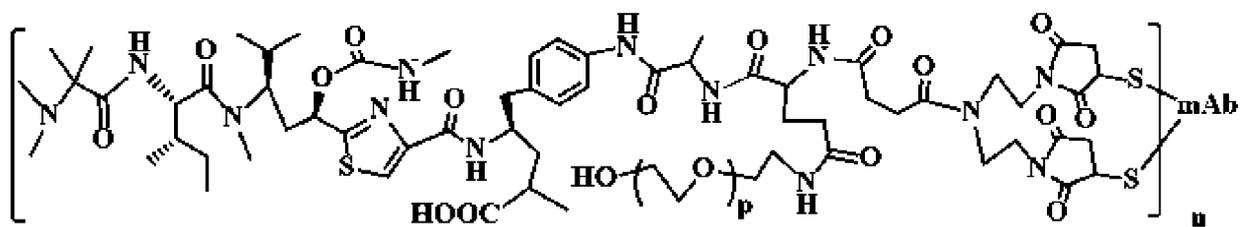
a-60,



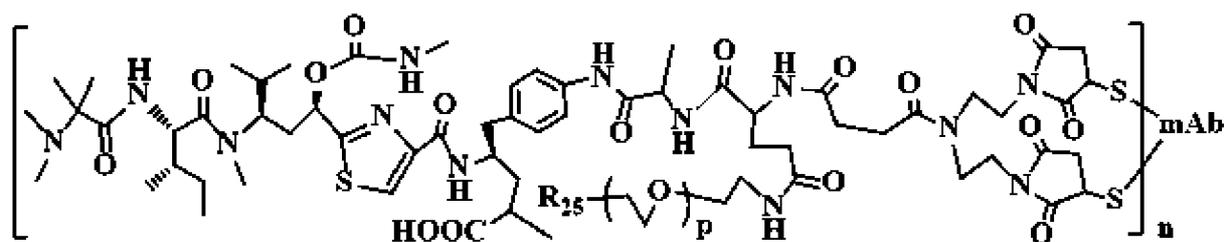
a-61,



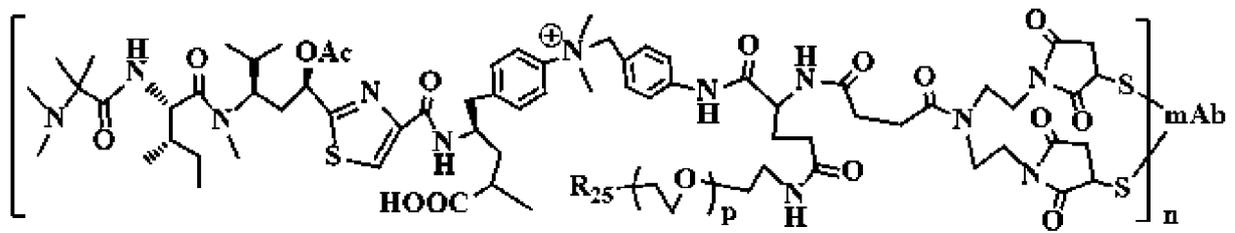
a-62,



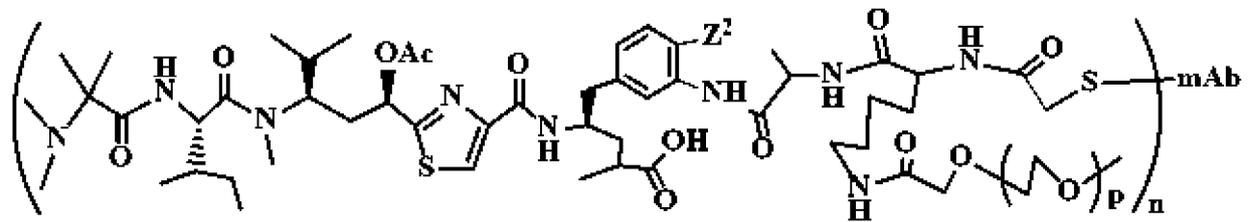
a-63,



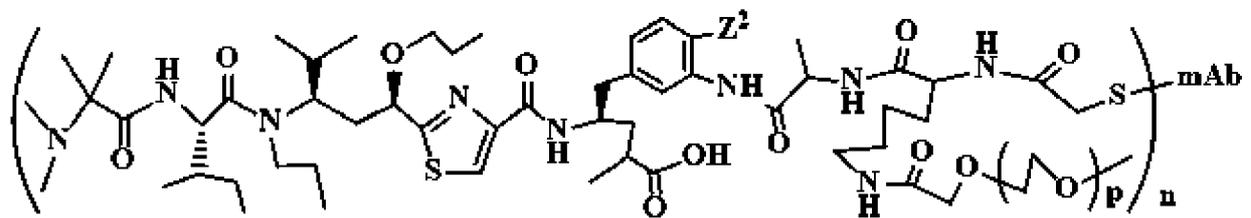
a-64,



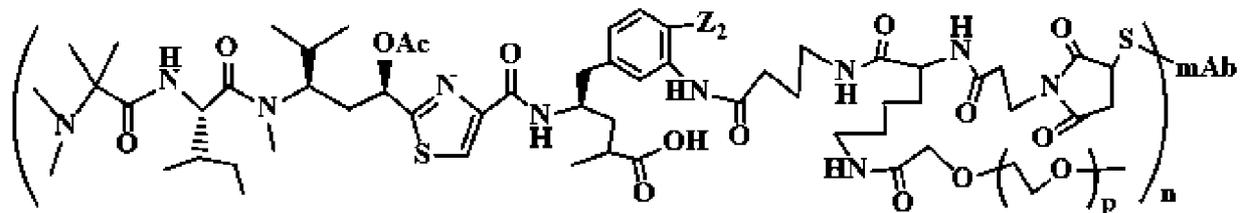
a-65,



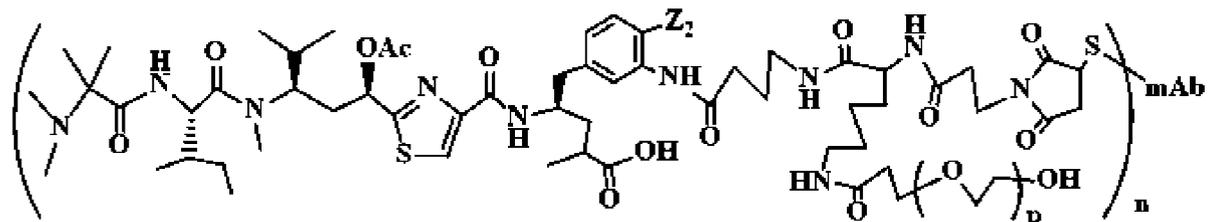
a-66,



a-67,

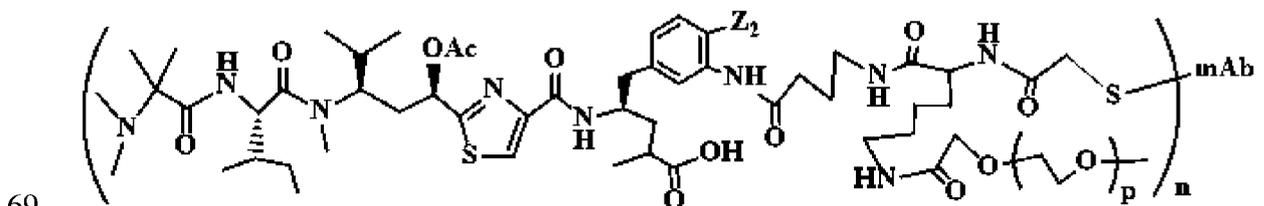


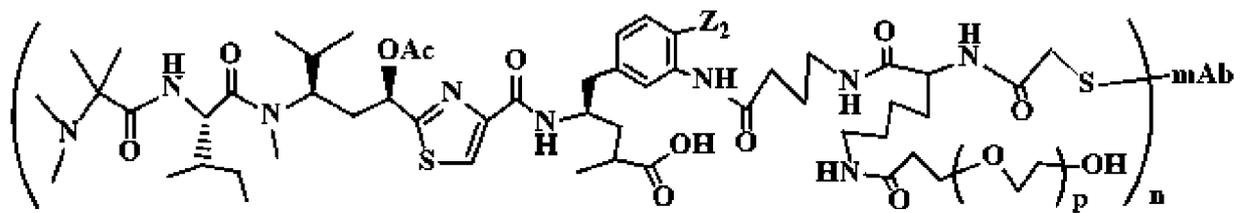
a-68,



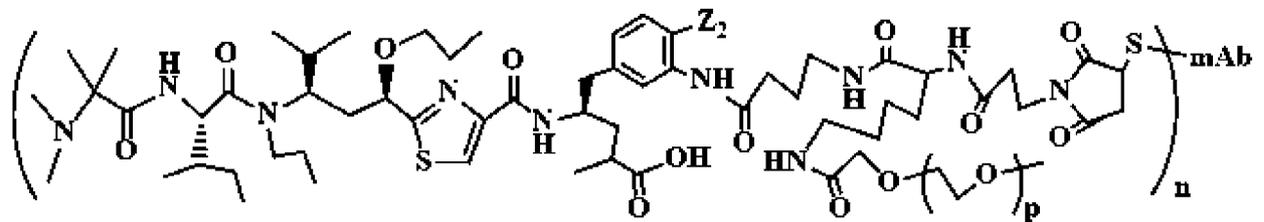
69,

a-70,

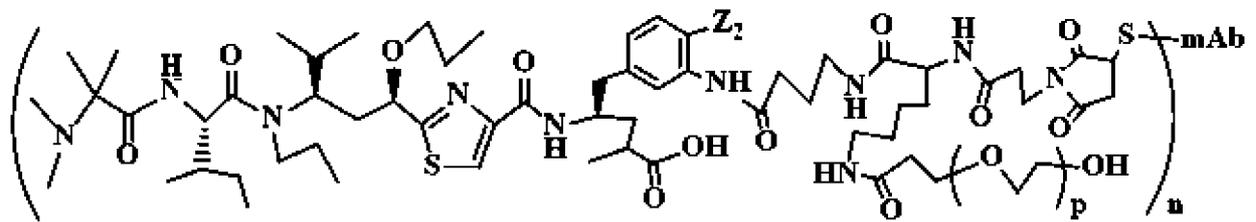




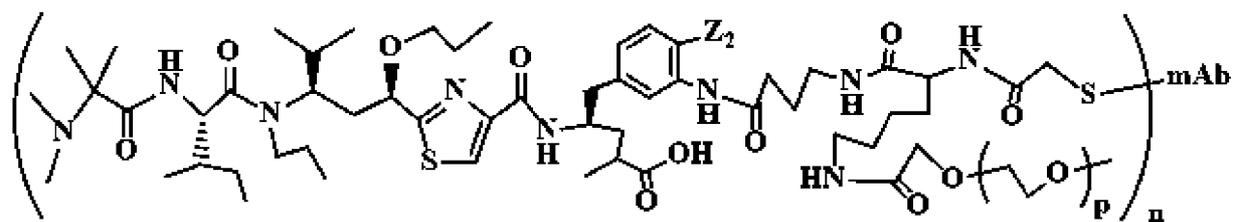
a-71,



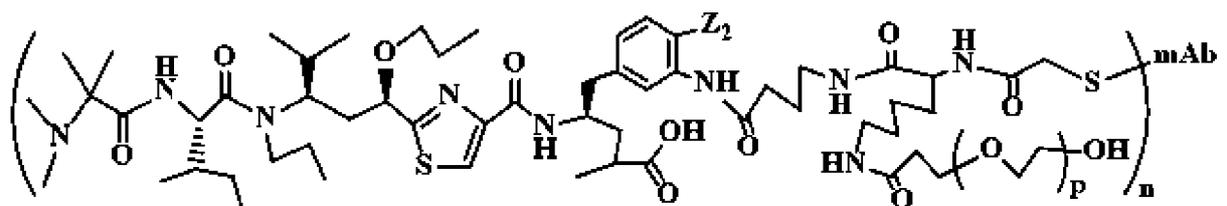
a-72,



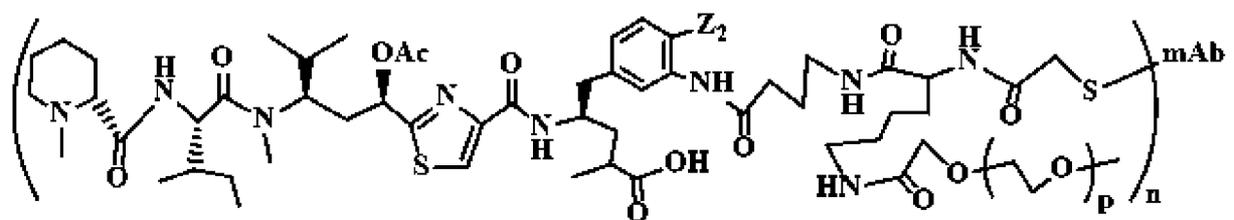
a-73,



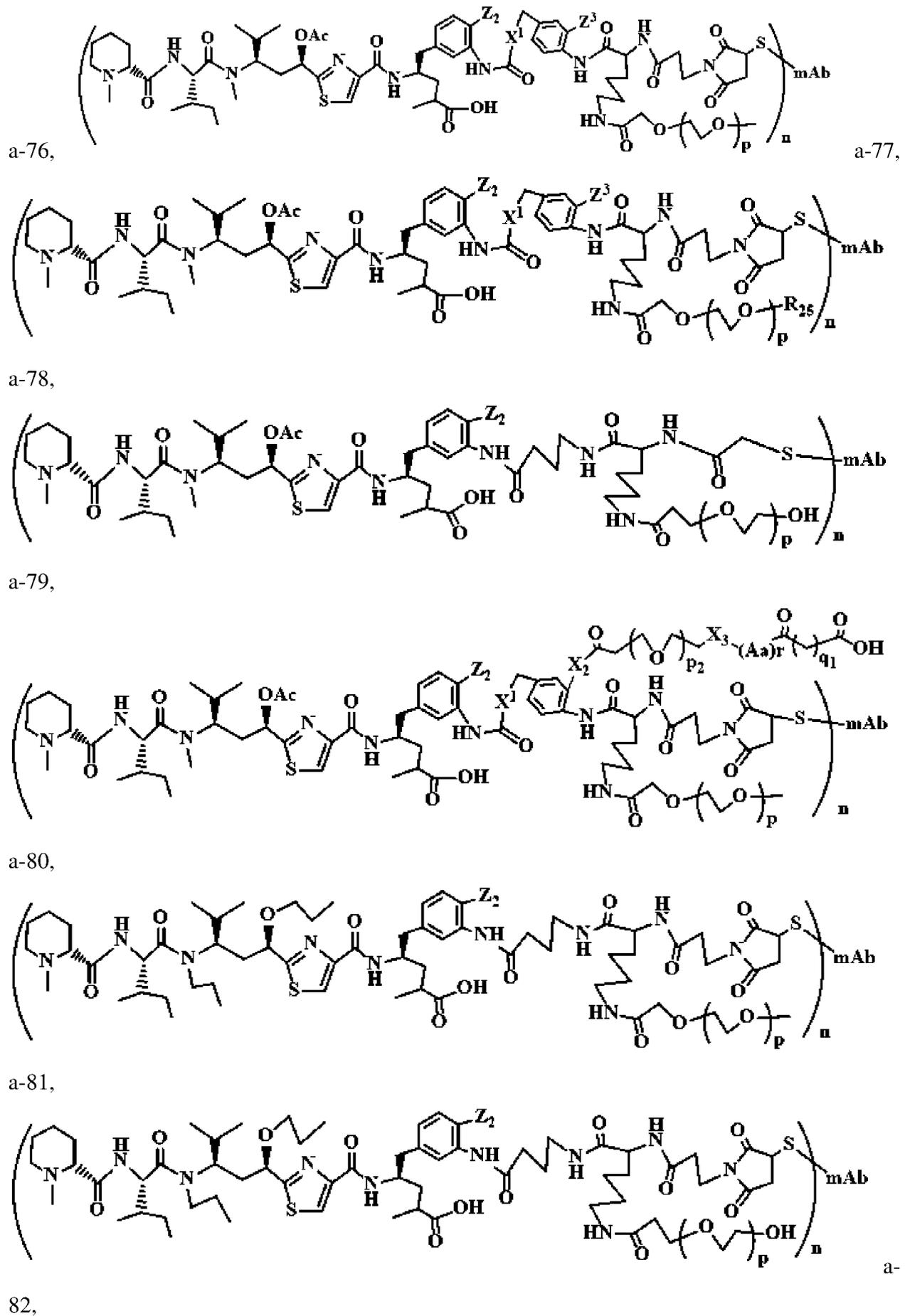
a-74,

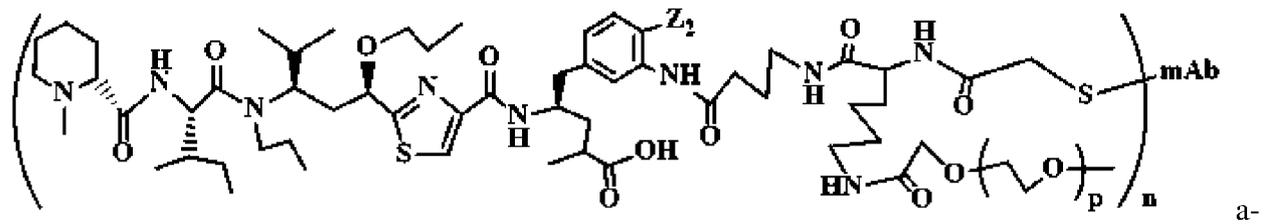


75,

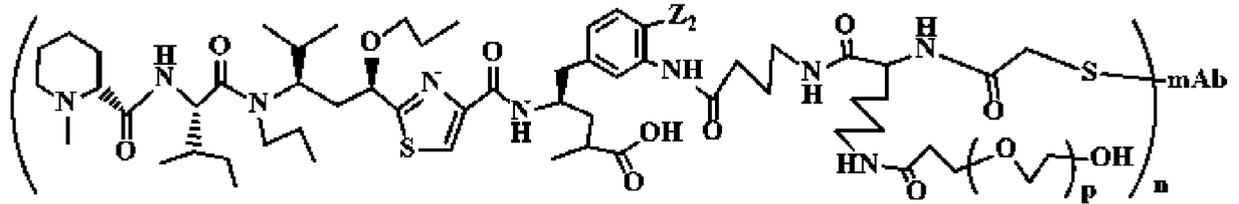


a-

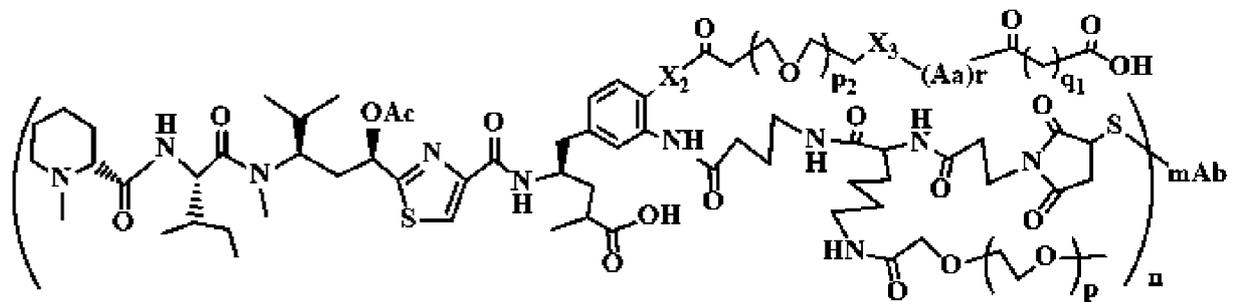




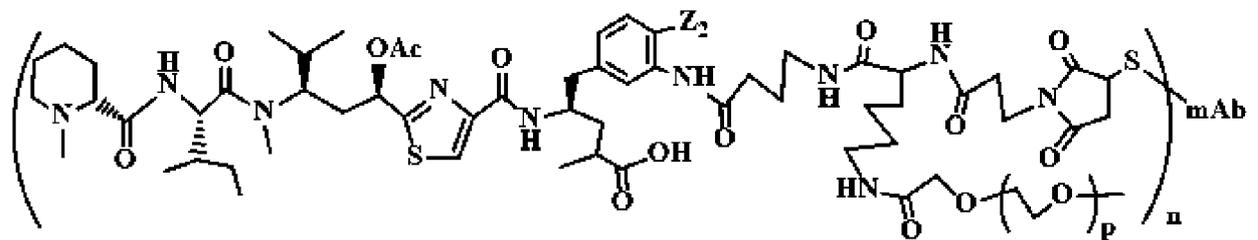
83,



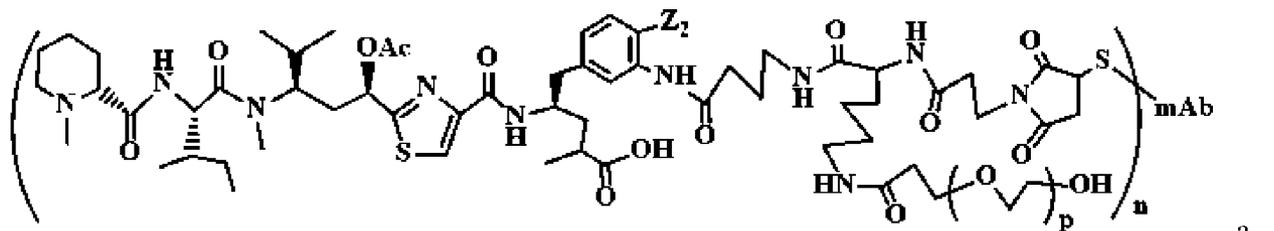
a-84,



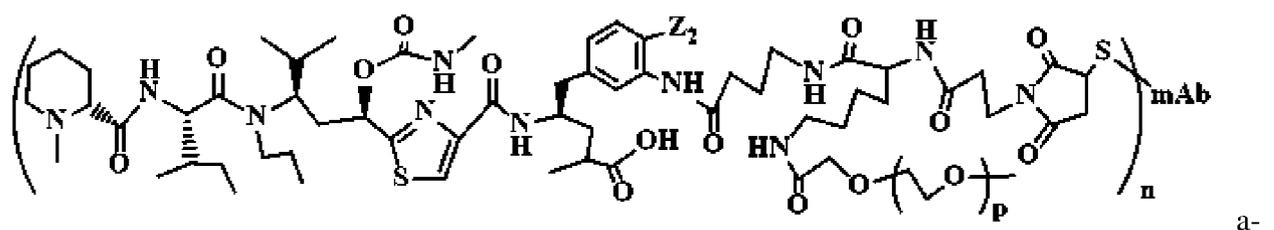
a-85,



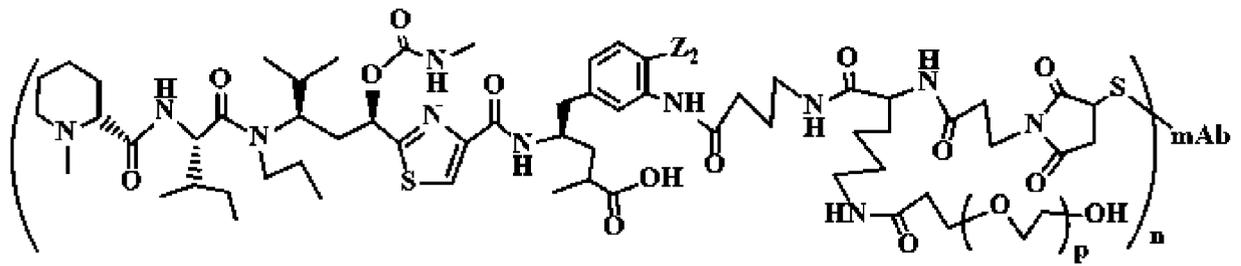
a-86,



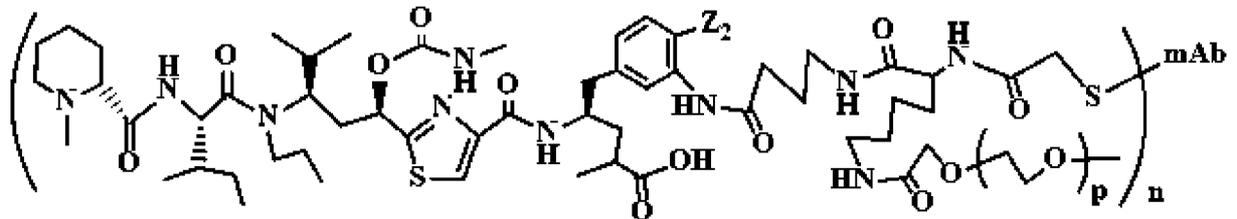
87,



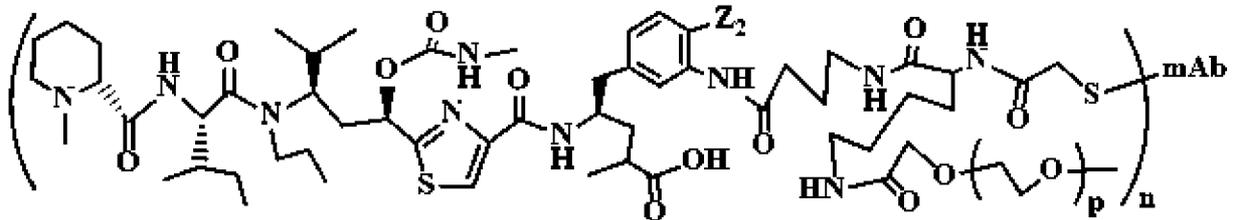
88,



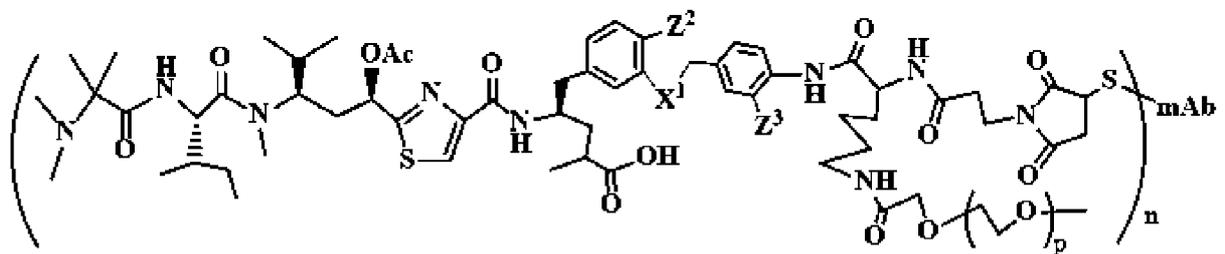
a-89,



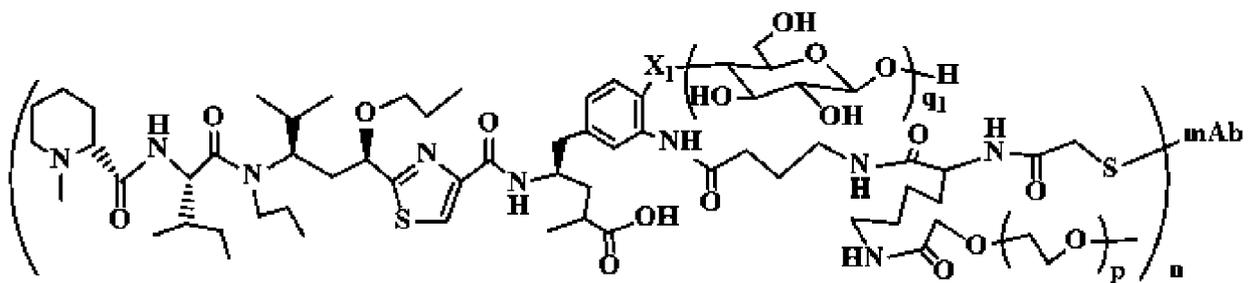
a-90,



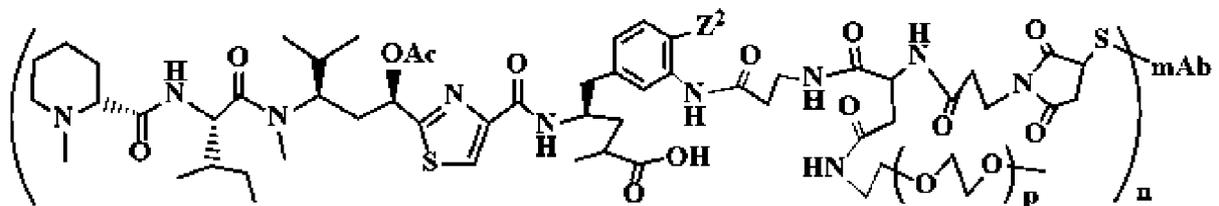
a-91,



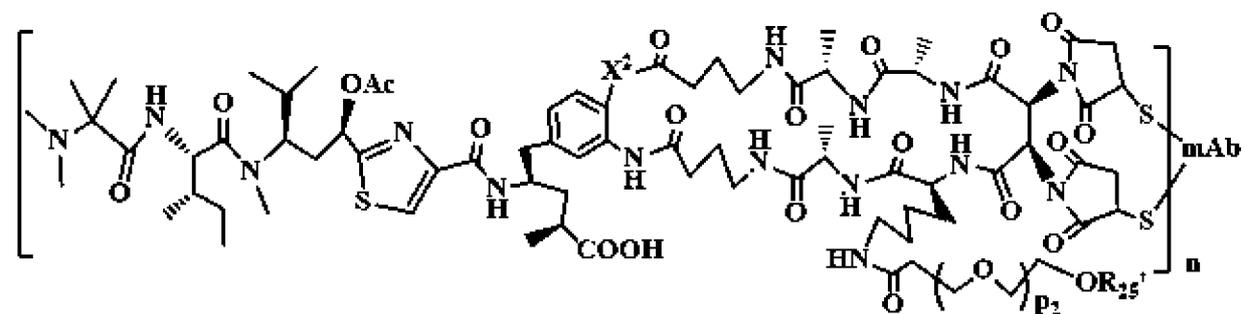
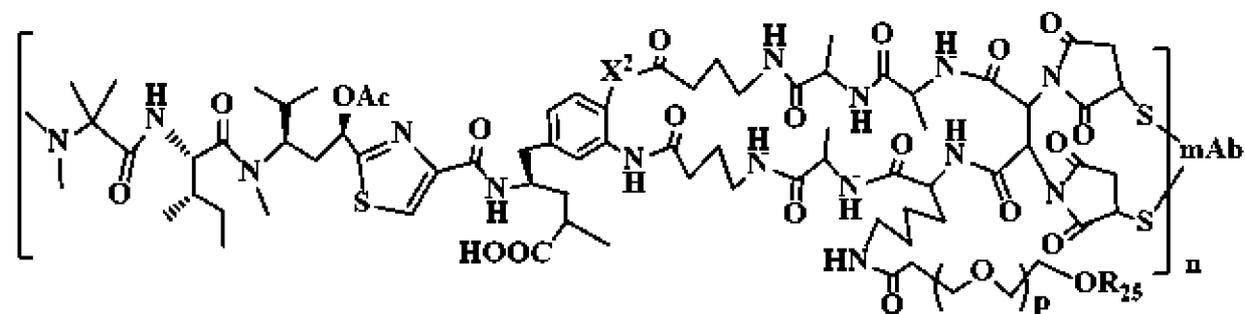
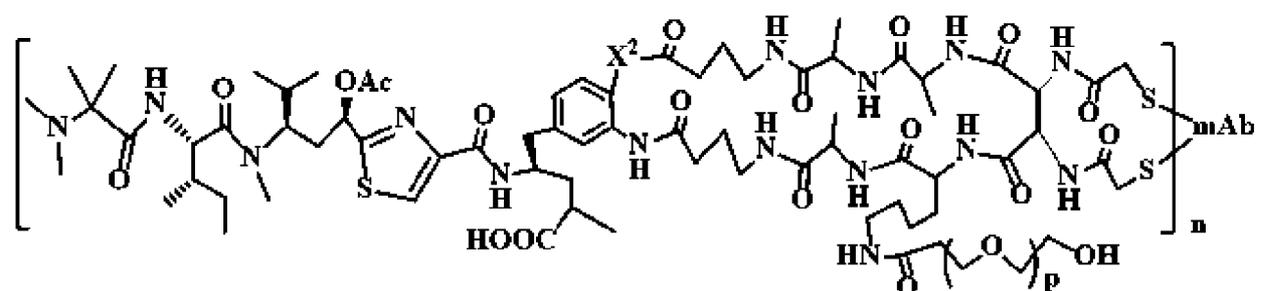
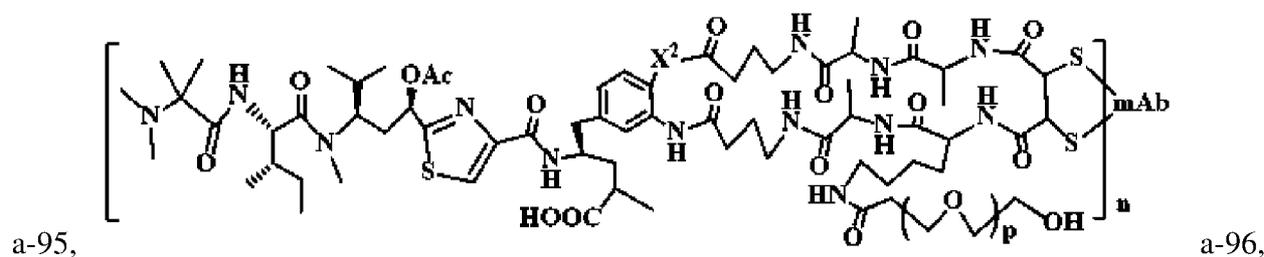
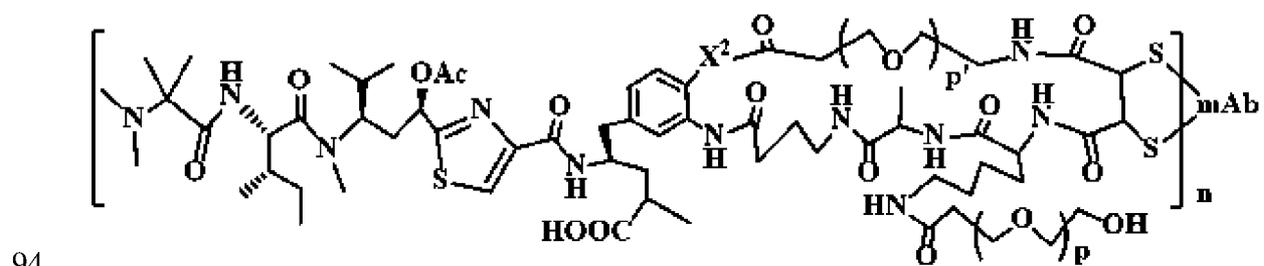
92,

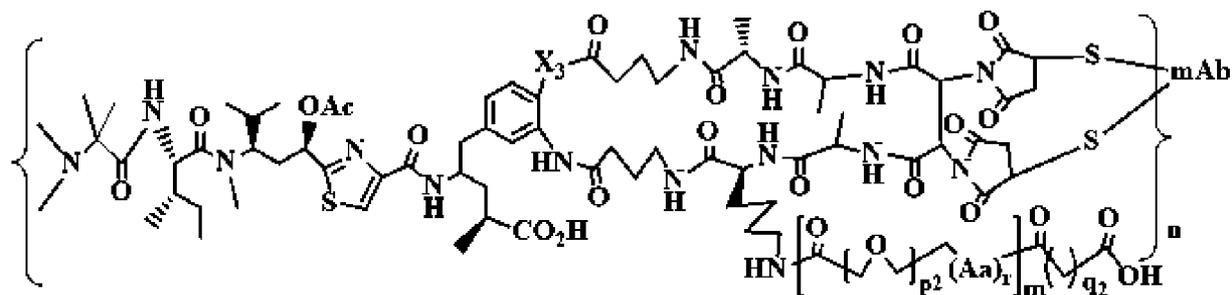


a-93,



a-

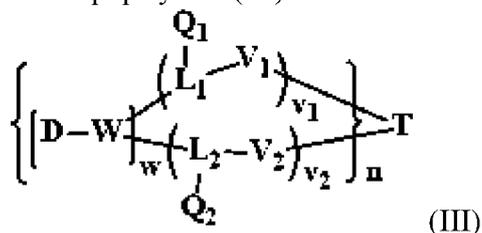




a-100,

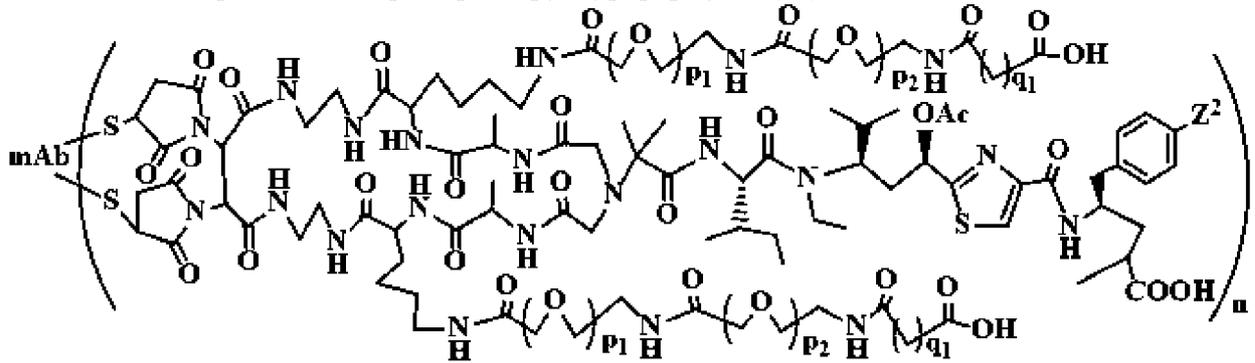
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где  $Z^3$  и  $Z^3$  независимо представляют собой H, OH, NH<sub>2</sub>, O, NH, COOH, COO, C(O), C(O), C(O)NH, C(O)NH<sub>2</sub>, R<sup>18</sup>, OCH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, OPO(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, NHPO(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, OP(O)(OR<sup>18</sup>)OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>18</sup>, OC(O)NHR<sup>18</sup>, OSO<sub>2</sub>(OR<sup>18</sup>), O-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-гликозид), линейный или разветвленный алкил или гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> линейный или разветвленный арил, Ag-алкил, гетероцикл, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат (-C(O)OR<sup>17</sup>), карбамат (-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>); или полиалкиленгликоли с молекулярной массой от около 88 Да до около 20 кДа; R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо представляют собой H, линейный или разветвленный алкил или гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> линейный или разветвленный арил, Ag-алкил, гетероцикл, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат (-C(O)OR<sup>17</sup>), карбамат (-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>); R<sup>19</sup> представляет собой H, OH, NH<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>(OR<sup>18</sup>), XCH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XPO(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XC(O)OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XC(O)R<sup>18</sup>, XC(O)NHR<sup>18</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил или карбоксилат; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил или алкилкарбонил; или фармацевтические соли; X, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> независимо представляют собой O, S, NH, NHNH или CH<sub>2</sub>; q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub> и q<sub>3</sub> независимо выбраны из 0-24; p, r<sub>1</sub> и r<sub>2</sub> независимо равны 1-100; R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' и R<sub>4</sub>' независимо выбраны из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; Aa представляет собой природную или неприродную аминокислоту; r равен 0-12; (Aa)<sub>r</sub> представляет собой пептид, содержащий одинаковые или разные последовательности природных или неприродных аминокислот, когда r > 2; r=0 означает отсутствие (Aa)<sub>r</sub>; m и n независимо равны 1-30.

В другом аспекте настоящего изобретения конъюгат со связью на боковой цепи представлен формулой (III):

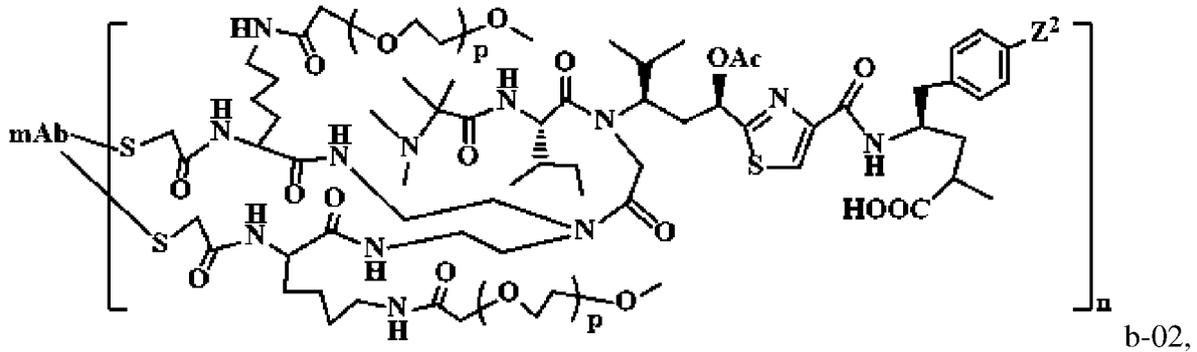


где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub>, n, T имеют такие же определения, как в формуле (I).

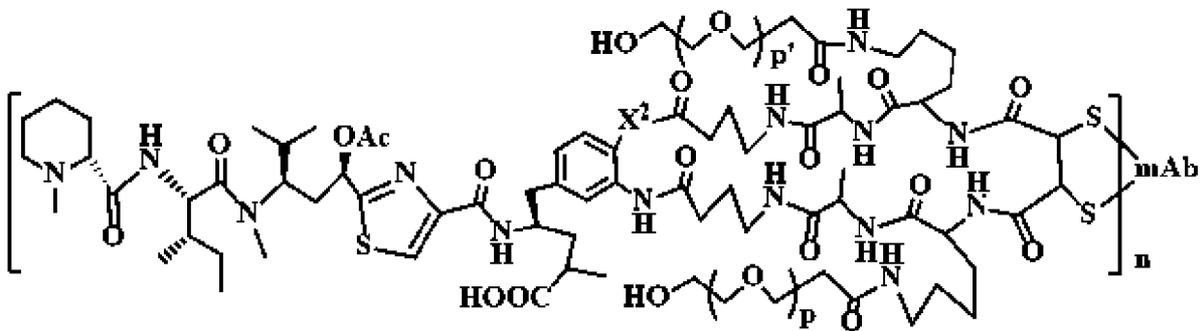
Ниже перечислены примеры структур формулы (III):



b-01,

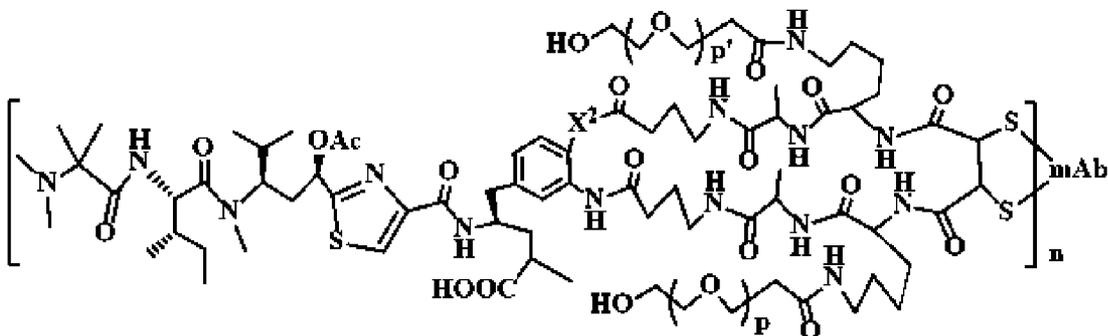


b-02,

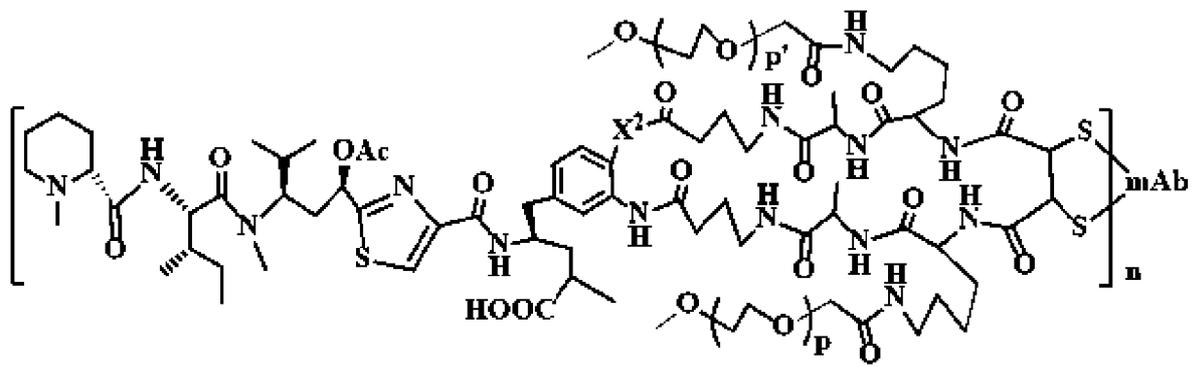


b-

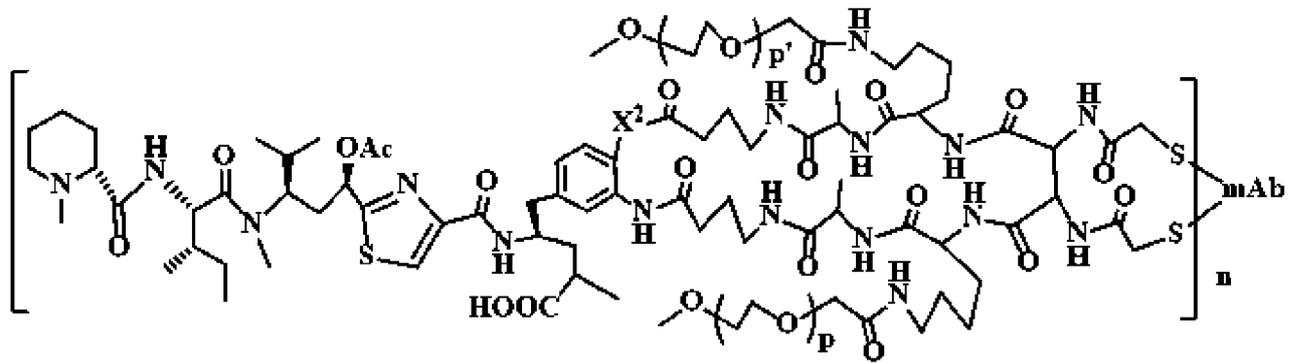
03,



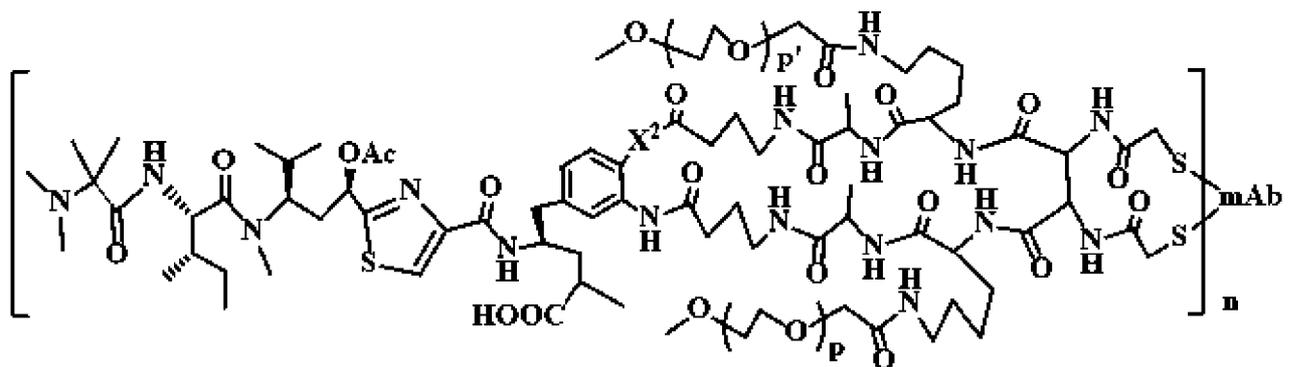
b-04,



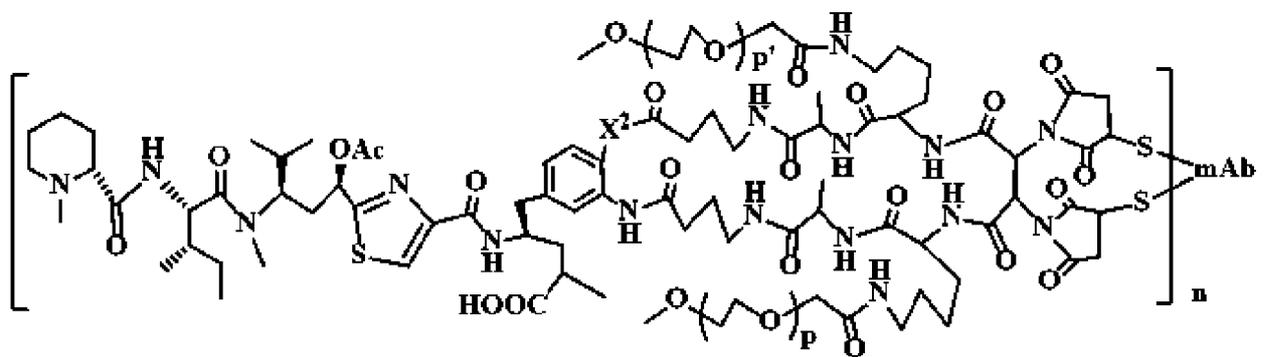
05,



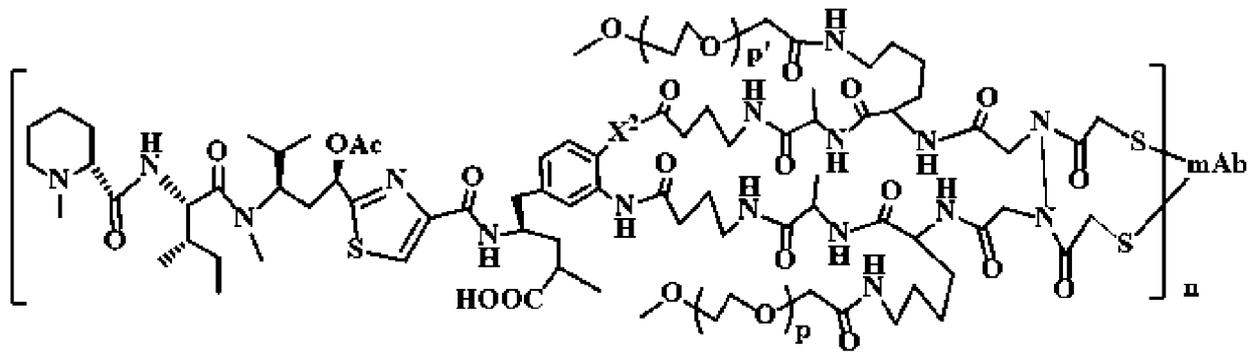
b-06,



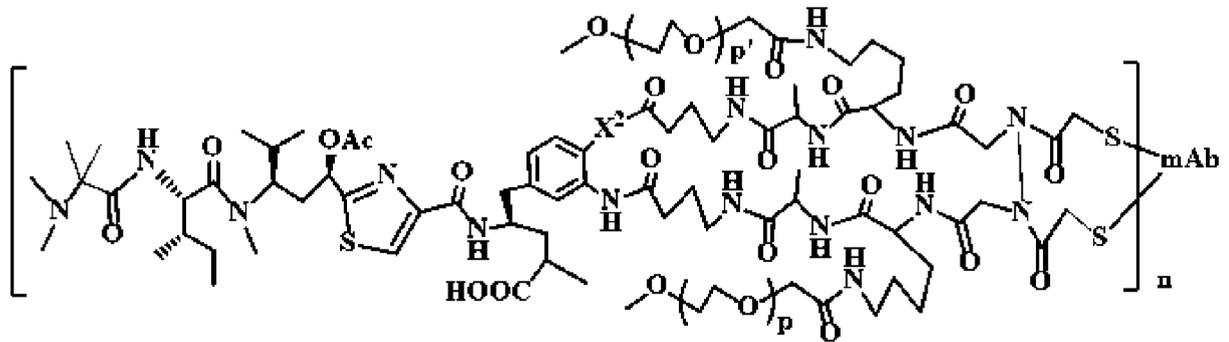
b-07,



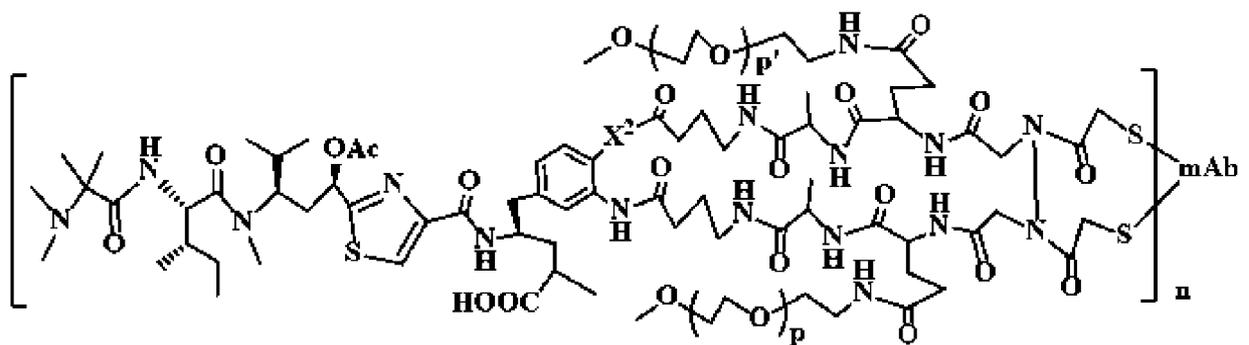
b-08,



b-09,



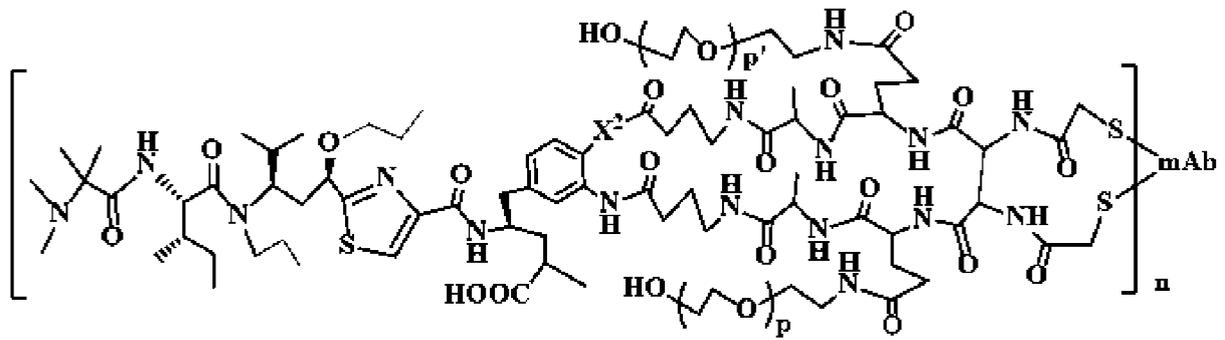
b-10,



b-11,

12,

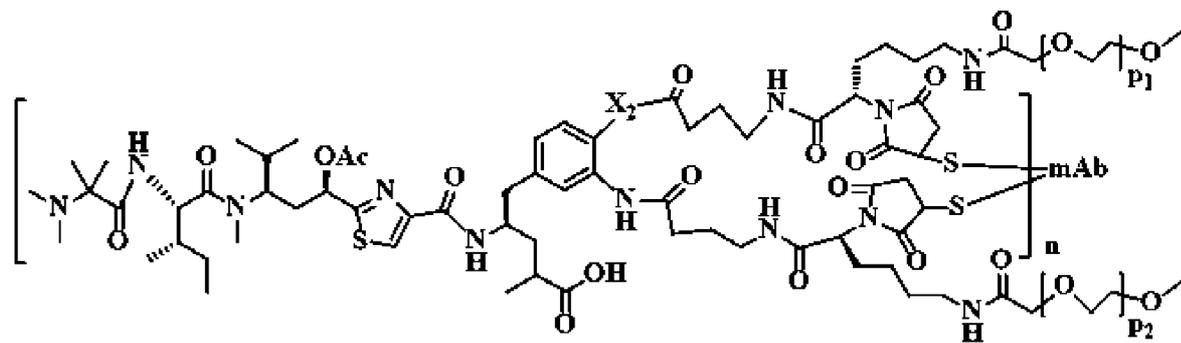
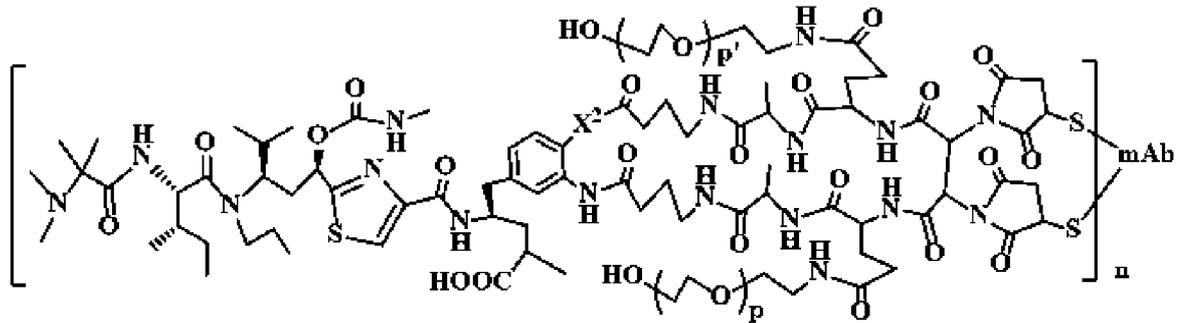
b-



b-

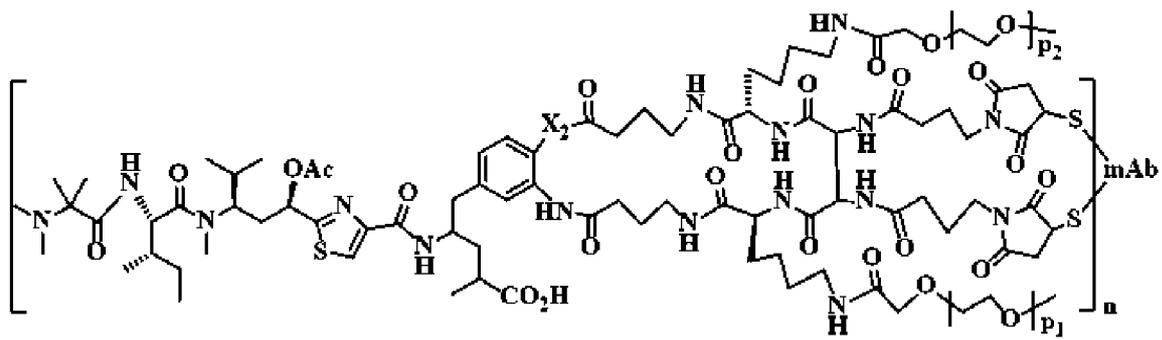
13,

b-14,

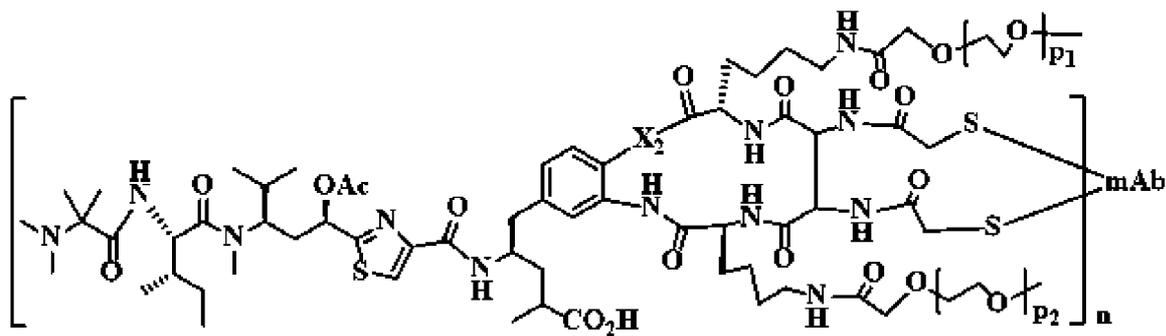


b-

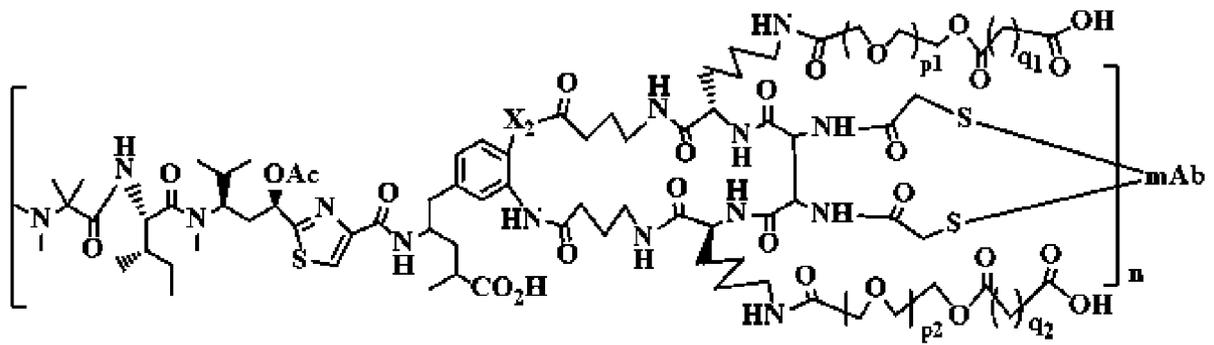
15,



b-16,

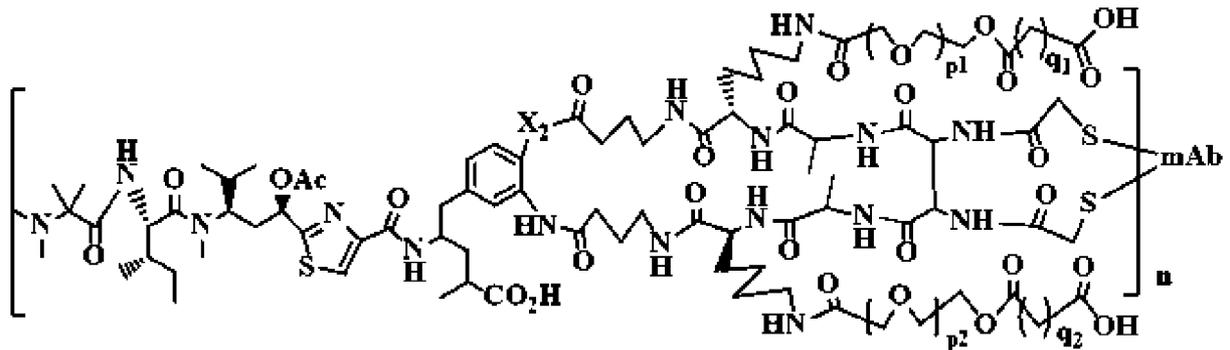


b-17,

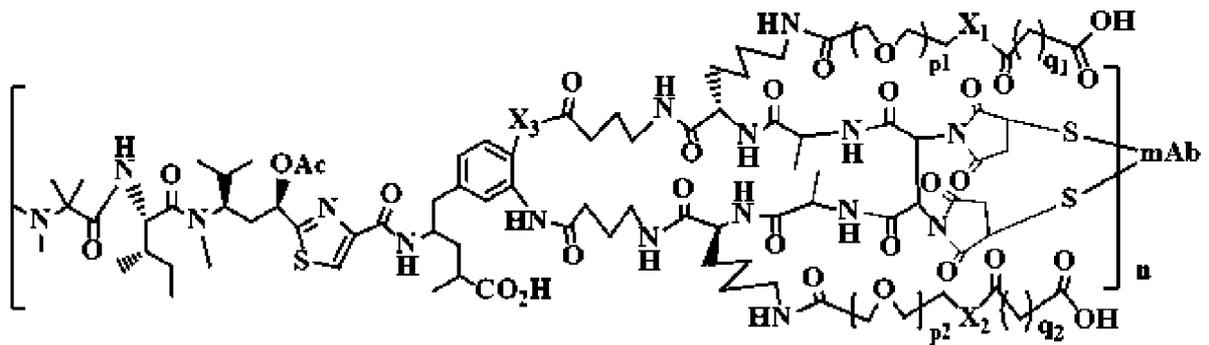


b-

18,

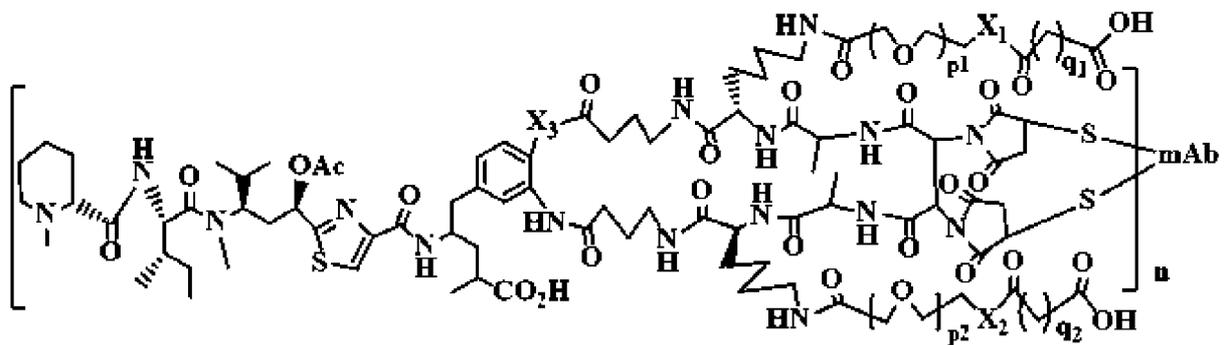


b-19,

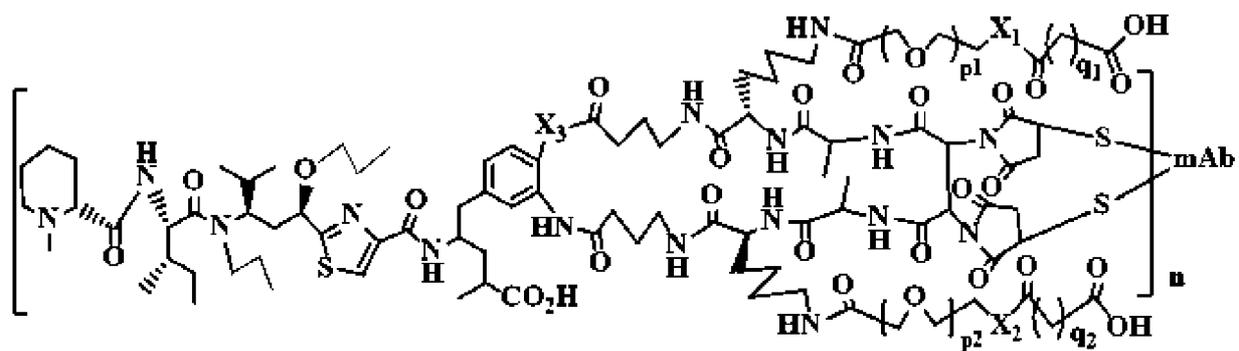


b-

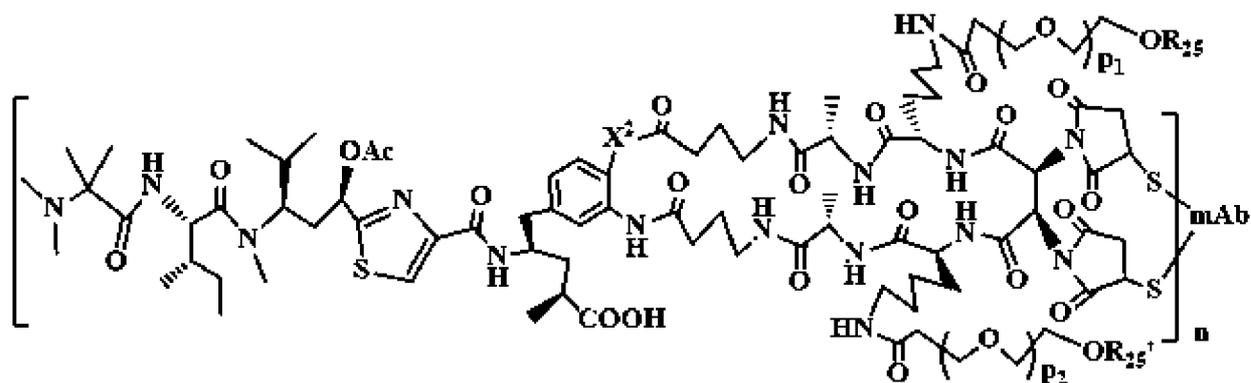
20,



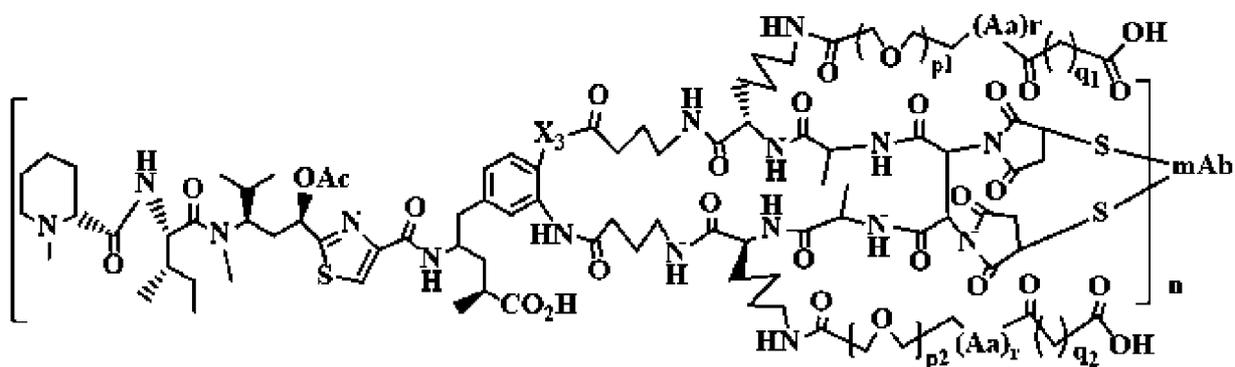
b-21,



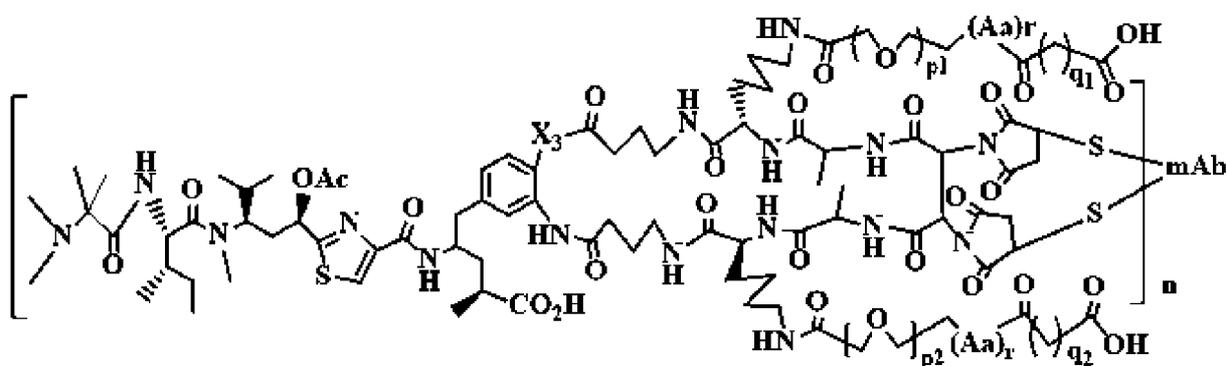
b-22,



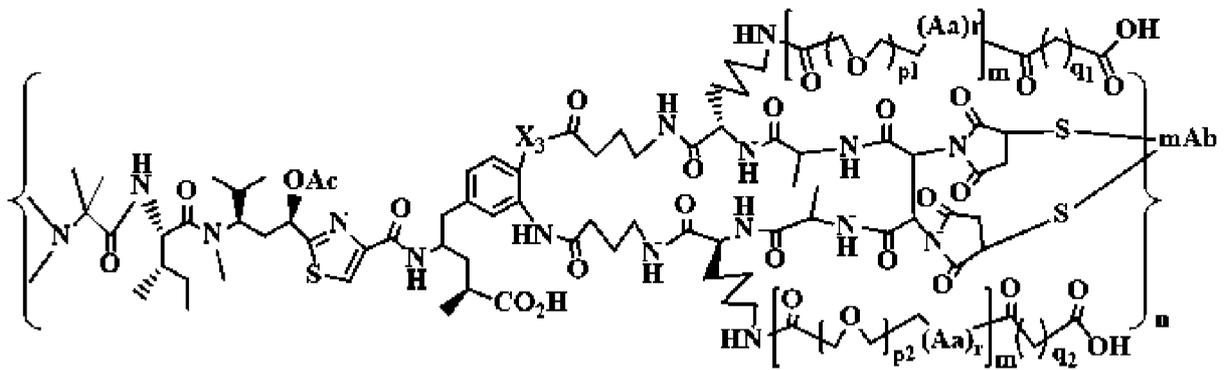
b-23,



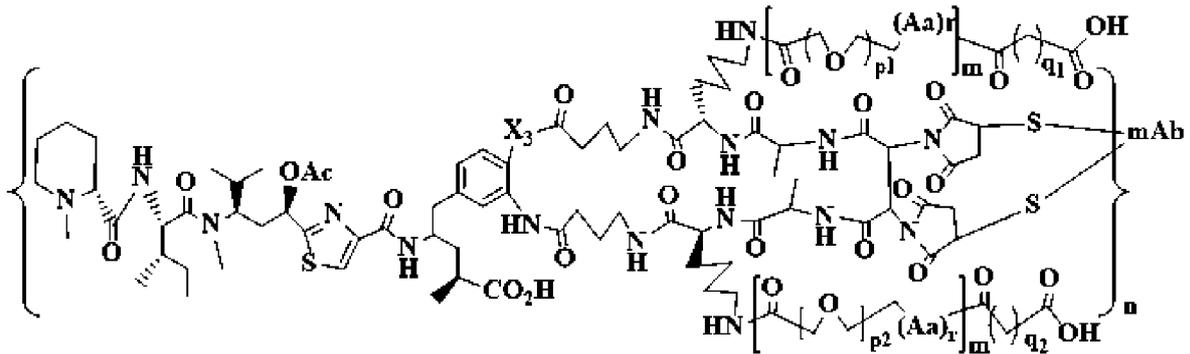
b-24,



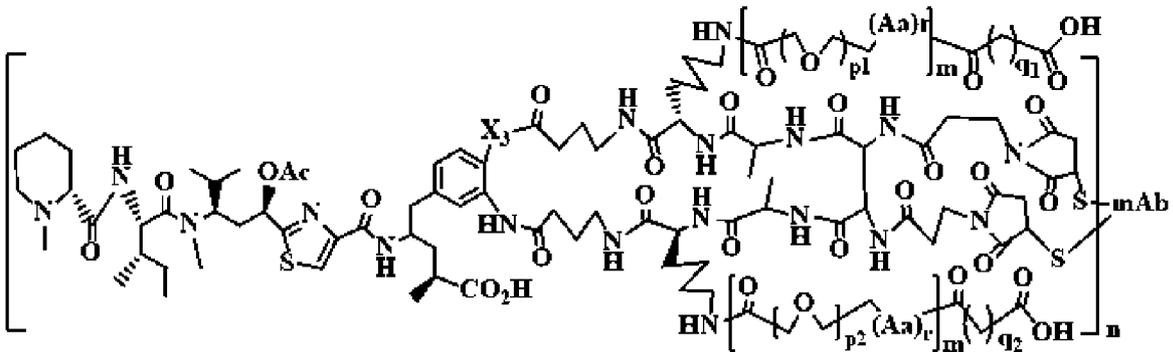
b-25,



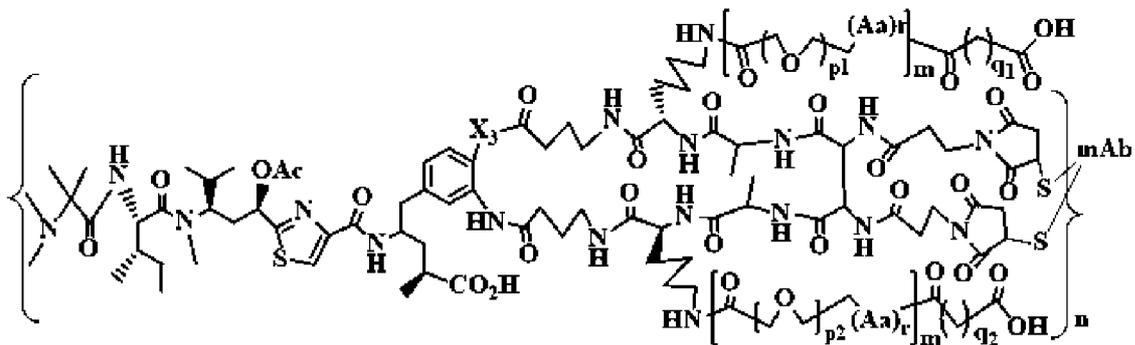
b-26,



27,



b-28

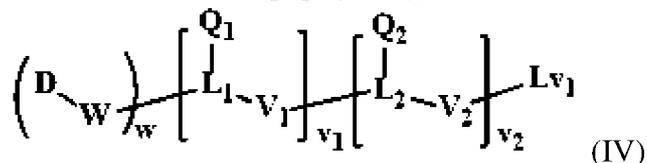


b-29

или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры, где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $(Aa)_r$ ,  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $q_1$ ,  $q_2$  описаны выше.

В другом аспекте настоящего изобретения соединение со связью на боковой цепи

представлено формулой (IV) и может легко вступать в реакцию со связывающейся с клеткой молекулой T или с модифицированной связывающейся с клеткой молекулой T с образованием конъюгата формулы (I):

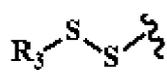


где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub> и n имеют такие же определения, как в формуле (I);

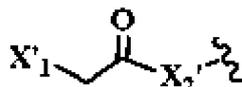
Lv<sub>1</sub> представляет собой реакционноспособную группу, которая может реагировать с тиолом, амином, карбоновой кислотой, селенолом, фенолом или гидроксильной группой в связывающейся с клеткой молекуле. Такие реакционноспособные группы представляют собой, без ограничений, галогенид (например, фторид, хлорид, бромид и йодид), метансульфонил (мезил), толуолсульфонил (тозил), трифторметилсульфонил (трифлат), трифторметилсульфонат, нитрофеноксил, N-сукцинимидилгидроксил (NHS) феноксил; динитрофеноксил; пентафторфеноксил, тетрафторфеноксил, трифторфеноксил, дифторфеноксил, монофторфеноксил, пентахлорфеноксил, 1H-имидазол-1-ил, хлорфеноксил, дихлорфеноксил, трихлорфеноксил, тетрахлорфеноксил, N-(бензотриазол-ил)оксил, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонил, фенилоксадиазолсульфонил (-сульфон-ODA), 2-этил-5-фенилизоксазолий-ил, фенилоксадиазолил (ODA), оксадиазолил, ненасыщенный атом углерода (двойная или тройная связь между атомами углерод-углерод, углерод-азот, углерод-сера, углерод-фосфор, сера-азот, фосфор-азот, кислород-азот или углерод-кислород) или промежуточное соединение, полученное с помощью реагента конденсации реакций Мицунобу. Примерами реагентов конденсации являются: EDC (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид), DCC (дициклогексилкарбодиимид), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)карбодиимид мезо п-толуолсульфонат (CMC или CME-CDI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), TBTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), N, N,N',N'-тетраметил-O- (1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат(BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBOP), диэтилцианофосфонат (DEPC), хлор-N, N,N',N'-тетраметилформадинийгексафторфосфат, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (HATU), 1-[(диметиламино)(морфолино)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий 3-оксид гексафторфосфат (HDMA), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния гексафторфосфат (ClP), хлортрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyClOP), фтор-N, N,N',N'-бис(тетраметилен)формадиния гексафторфосфат (BTFFH), N, N,N',N'-тетраметил-S-(1-оксидо-2-пиридил)тиурония гексафторфосфат, O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат

(TPTU), S-(1-оксидо-2-пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилтиуроний тетрафторборат, O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилурунийгексафторфосфат (HOTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминокси)диметиламиноморфолинокарбений гексафторфосфат (COMU), O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-бис(тетраметилен)уруний гексафторфосфат (HBrYuU), N-бензил-N'-циклогексилкарбодиимид (связанный или нет с полимером), дипирролидино (N-сукцинимилокси)карбений гексафторфосфат (HSPYuU), хлордипирролидинокарбения гексафторфосфат (PyClU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидин тетрафторбират (ClB), (бензотриазол-1-илокси)дипиперидинокарбений гексафторфосфат (HBrPipU), O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TCTU), бромтрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BrOP) пропилфосфоновый ангидрид (PPACA, ТЗР<sup>®</sup>), 2-морфолиноэтилизоцианид (MEI), N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимилокси)уруний гексафторфосфат (HSTU), 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторборат (BrP) , O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TOTU), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (MMTM, DMTMM) , N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимилокси)уруний тетрафторборат (TSTU), O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TDBTU), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (ADD), ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (DBAD), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД). Кроме того, Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub> могут представлять собой ангидрид, образованный самой кислотой, или образованный с ангидридами других C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> кислот.

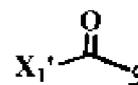
Предпочтительно, Lv<sub>1</sub> выбирают из галогенида (например, фторида, хлорида, бромида и йодида), метансульфонила (мезила), толуолсульфонила (тозила), трифторметилсульфонила (трифлата), трифторметилсульфоната, нитрофеноксила, N-сукцинимилокси)гидроксила (NHS) феноксила; динитрофеноксила; пентафторфеноксила, тетрафторфеноксила, трифторфеноксила, дифторфеноксила, монофторфеноксила, пентахлорфеноксила, 1H-имидазол-1-ила, хлорфеноксила, дихлорфеноксила, трихлорфеноксила, тетрахлорфеноксила, N-(бензотриазол-ил)оксила, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонила, фенилоксадиазолсульфонила (-сульфон-ODA), 2-этил-5-фенилизоксазолий-ила, фенилоксадиазолила (ODA), оксадиазолила, ненасыщенного атома углерода (двойная или тройная связь между атомами углерод-углерод, углерод-азот, углерод-сера, углерод-фосфор, сера-азот, фосфор-азот, кислород-азот или углерод-кислород) или одной из следующих структур:



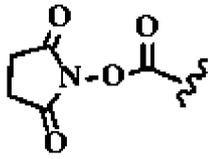
дисульфид;



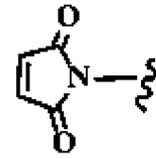
галогенацетил;



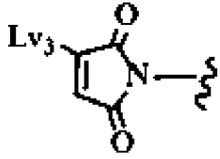
ацилгалогенид (галогенангидрид);



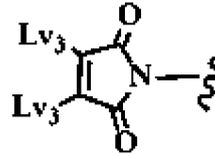
сложный эфир N-гидроксисукцинимида;



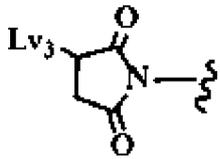
малеимид;



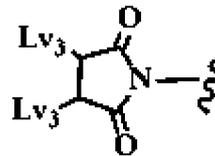
монозамещенный малеимид;



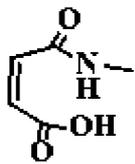
дизамещенный малеимид;



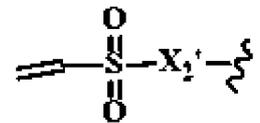
монозамещенный сукцинимид;



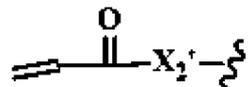
дизамещенный сукцинимид;



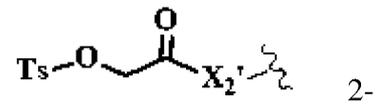
замещенная малеиновая кислота; -CHO альдегид;



этенсульфонил;

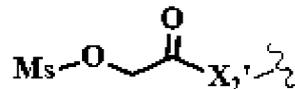


акрил (акрилоил);

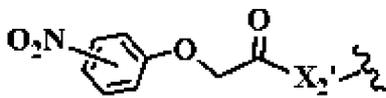


2-

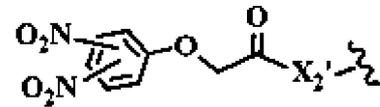
(тозилокси)ацетил;



2-(мезилокси)ацетил;

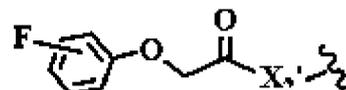


2-(нитрофенокси)ацетил;

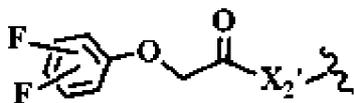


2-

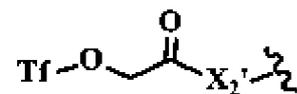
(динитрофенокси)ацетил;



2-(фторфенокси)ацетил;

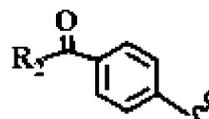


2-(дифторфенокси)ацетил;

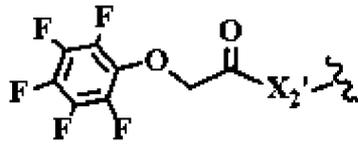


2-

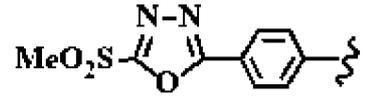
(((трифторметил)-сульфонил)окси)ацетил;



кетон или альдегид,



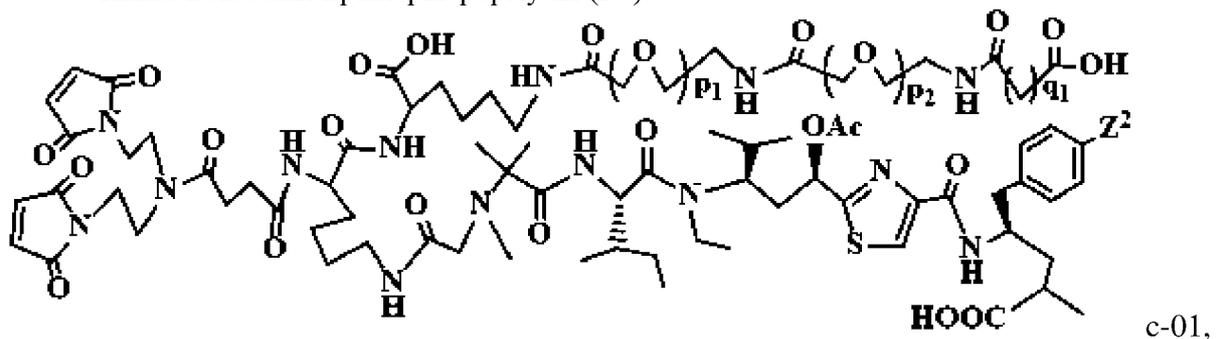
2-(пентафторфенокси)ацетил;



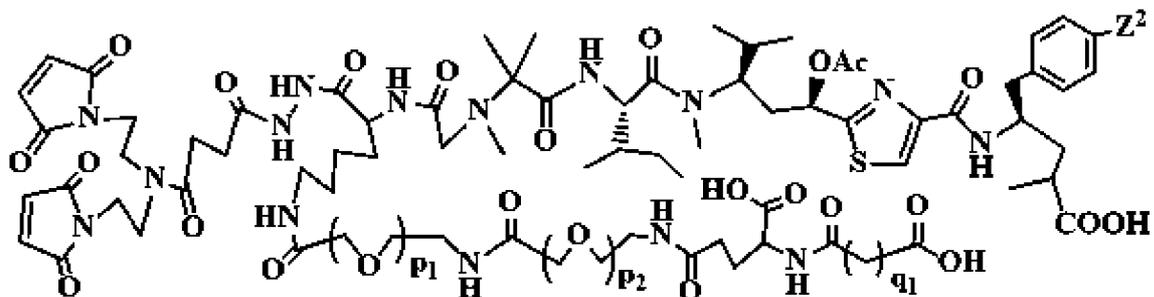
метилсульфонфенилоксиадиазол (ODA);  $\text{O} \left( \text{C}(=\text{O}) \text{X}_2' \text{Lv}_3 \right)_2$ ,  $\text{R}_2 \text{C}(=\text{O}) \text{O} \text{C}(=\text{O}) \text{X}_2' \text{Lv}_3$  ангидрид  
кислоты,  $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{Lv}_3$  алкилоксиамино;  $\text{N}_3-\text{Lv}_3$  азидо,  $\text{R}_3-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Lv}_3$  алкинил или

$\text{H}_2\text{NHN}-\text{C}(=\text{O})-\text{Lv}_3$  гидразид ; где  $\text{X}_1'$  представляет собой F, Cl, Br, I или  $\text{Lv}_3$ ;  $\text{X}_2'$  представляет собой O, NH,  $\text{N}(\text{R}_1)$  или  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}_3$  независимо представляет собой H, ароматическую, гетероароматическую или ароматическую группу, где один или более атомов H независимо заменены на  $-\text{R}_1$ , -галоген,  $-\text{OR}_1$ ,  $-\text{SR}_1$ ,  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_1$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_1$ , или  $-\text{COOR}_1$ ;  $\text{Lv}_3$  представляет собой уходящую группу, выбранную из F, Cl, Br, I, нитрофенола; N-гидроксисукцинимид (NHS); фенола; динитрофенола; пентафторфенола, тетрафторфенола, дифторфенола, монофторфенола, пентахлорфенола, трифлата; имидазола; дихлорфенола, тетрахлорфенола, 1-гидроксибензотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, простых и смешанных ангидридов, например, уксусного ангидрида, формил ангидрида; или интермедиата, полученного с помощью реагента конденсации для реакций пептидного сочетания или для реакций Мицунобу.

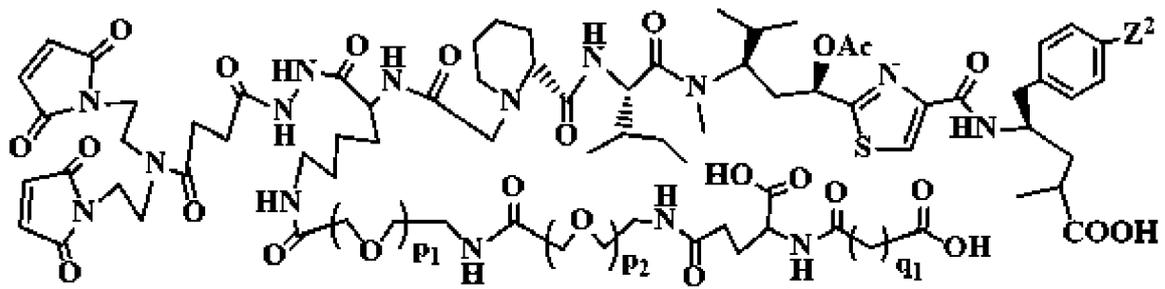
Ниже показаны примеры формулы (IV):



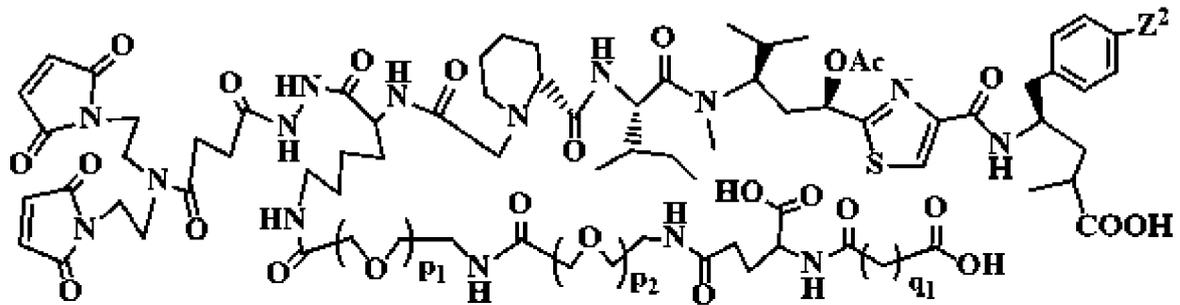
c-01,



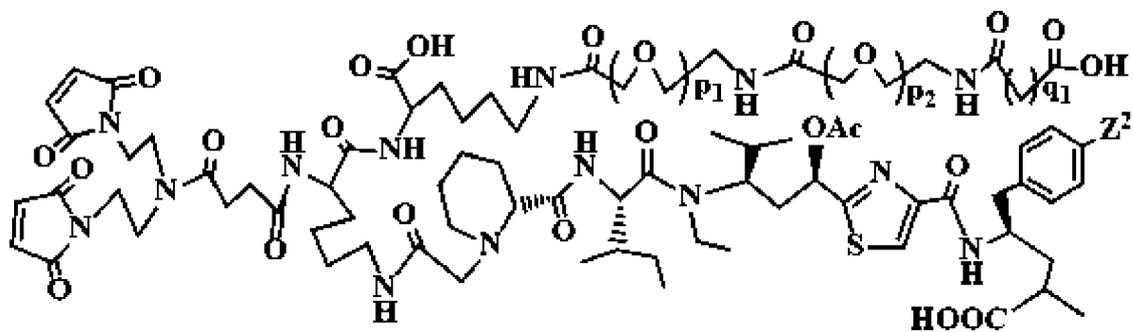
c-02,



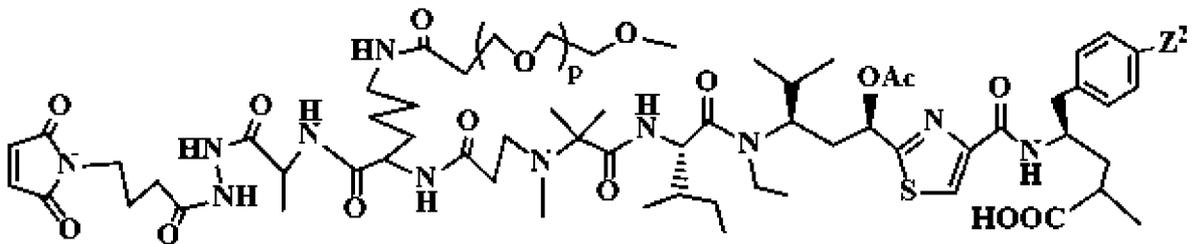
c-03,



c-04,

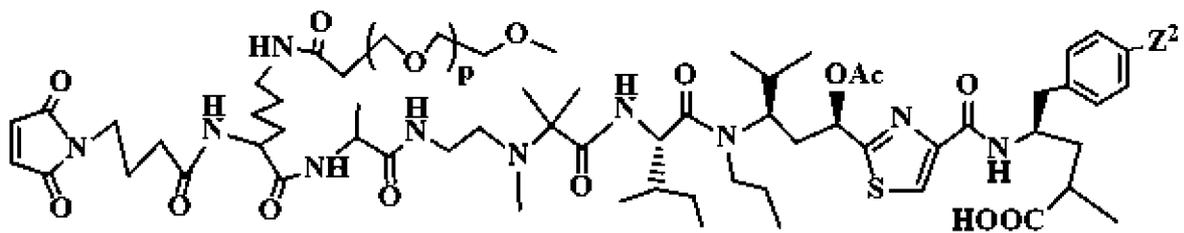


c-05,

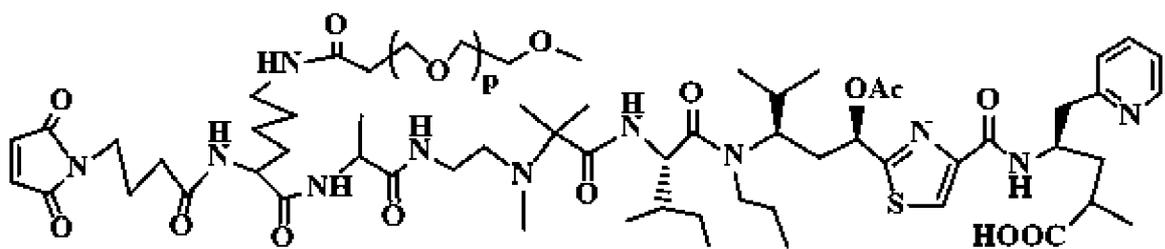


c-

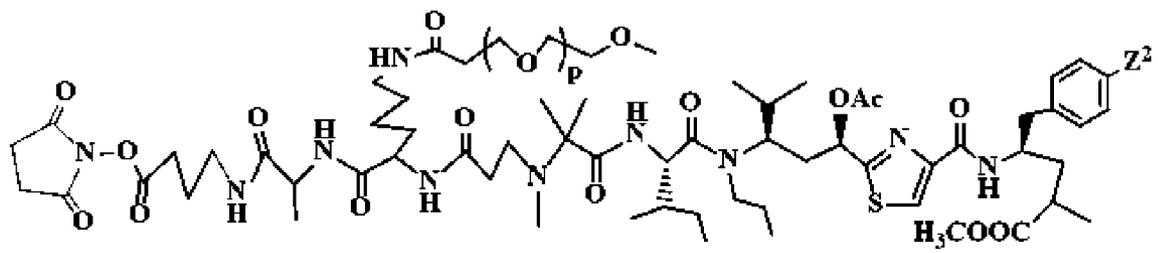
06,



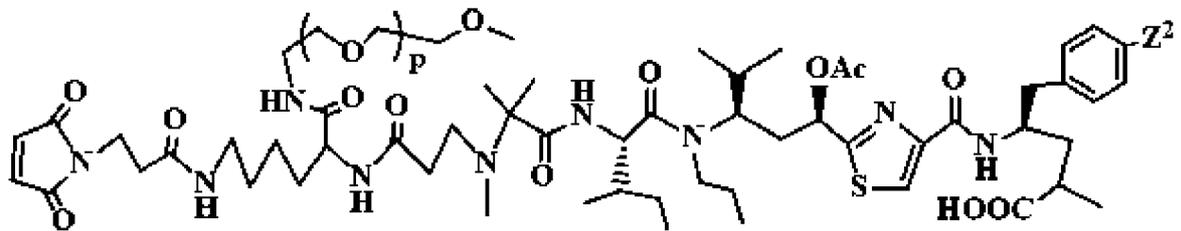
c-07



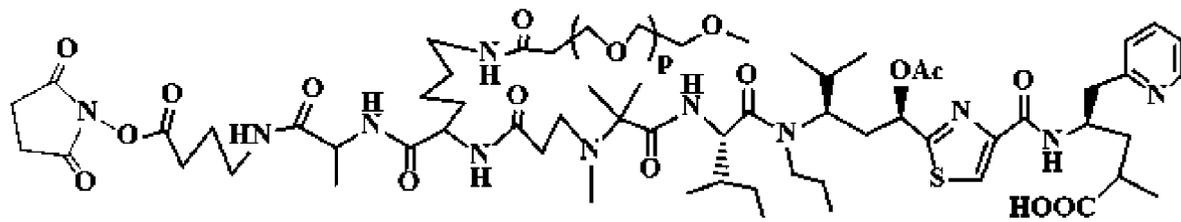
c-08,



c-09,

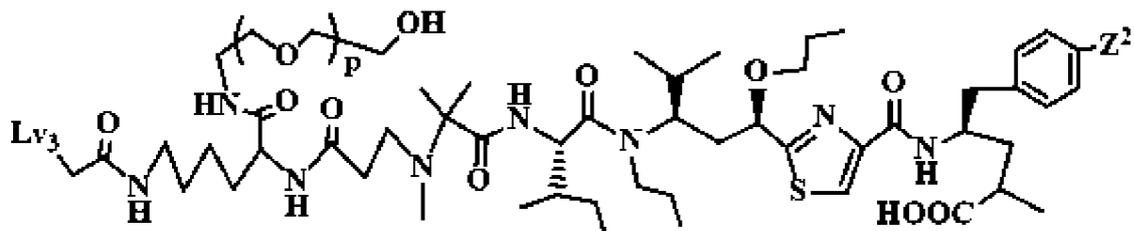


c-10,

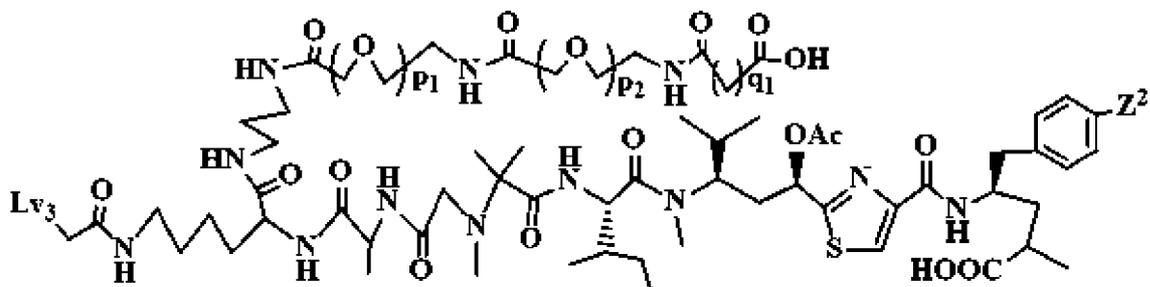


c-

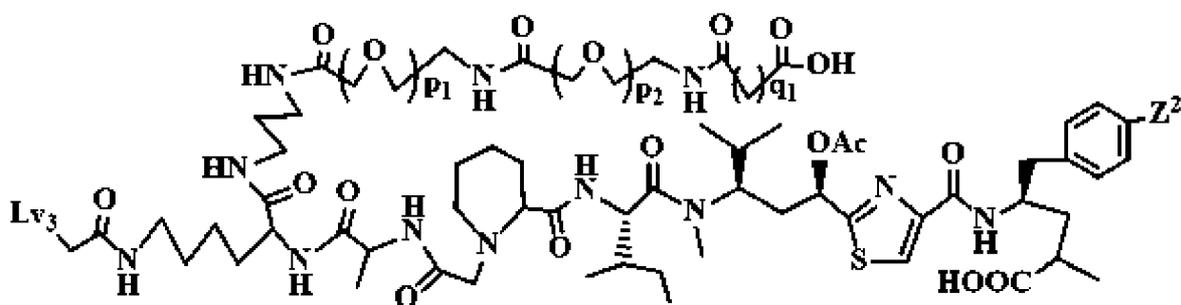
11,



c-12,

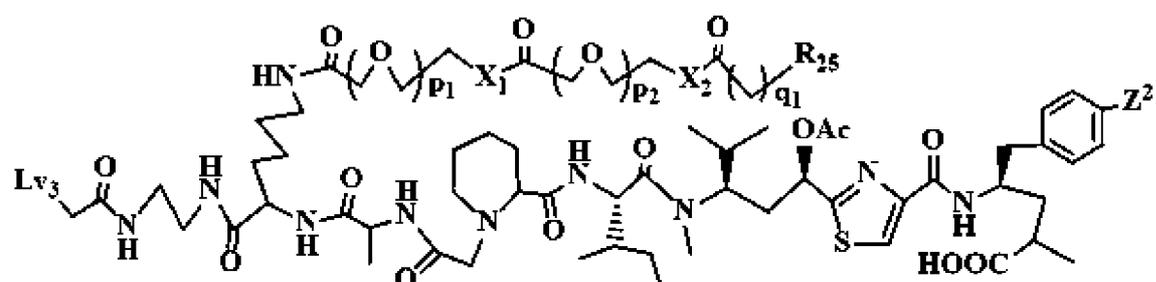


c-13,

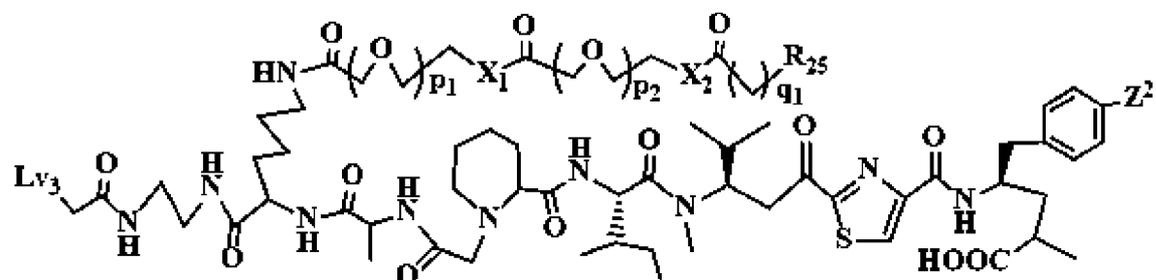


c-

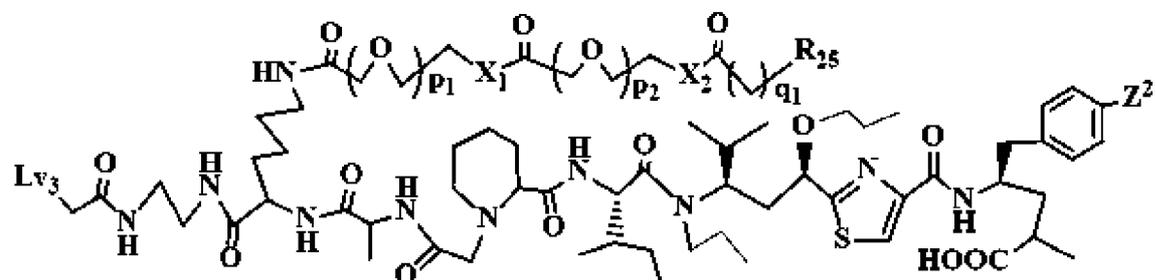
14,



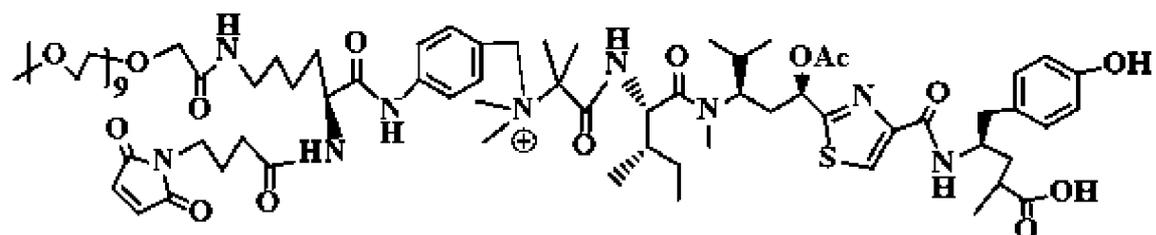
c-15,



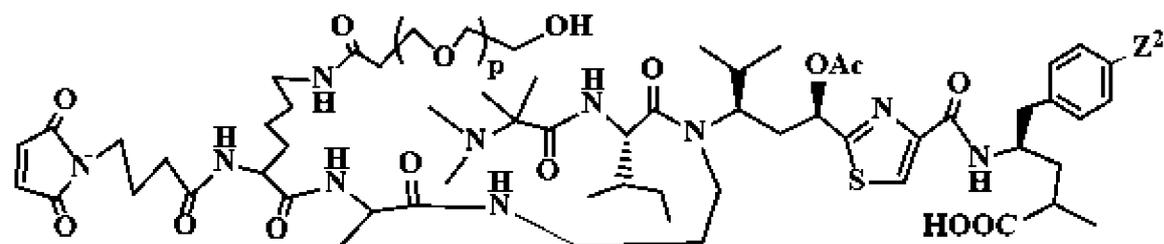
c-16,



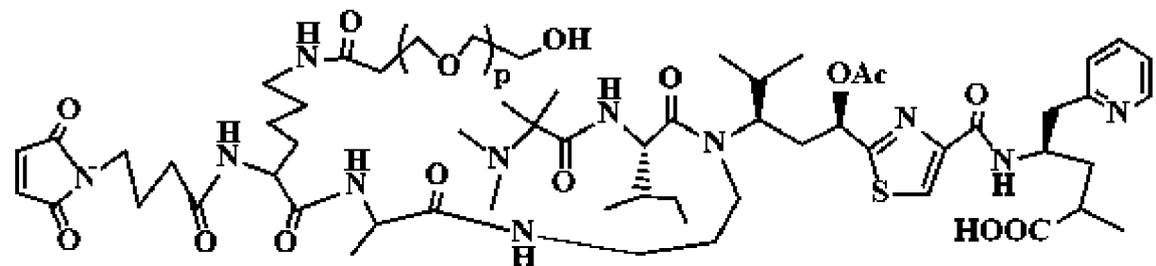
c-17,



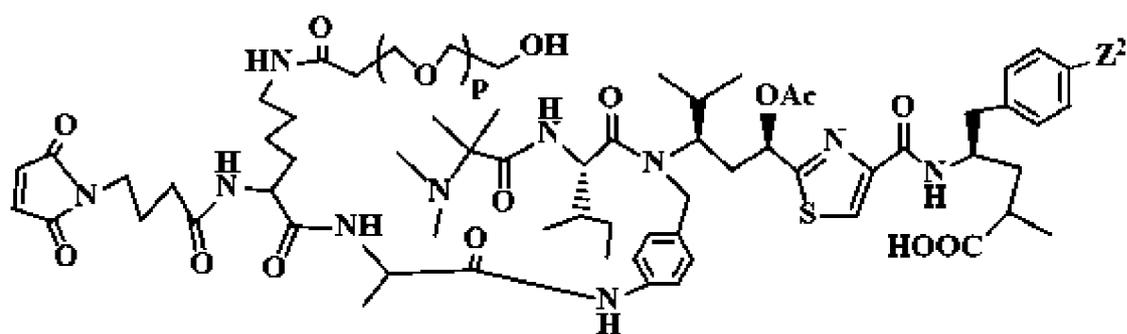
c-18,



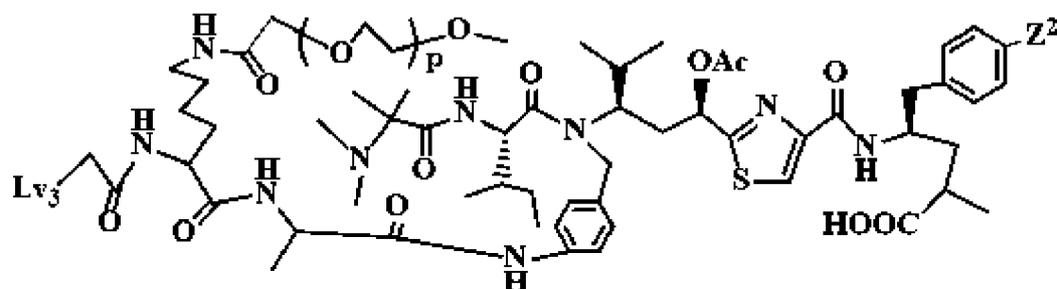
c-19,



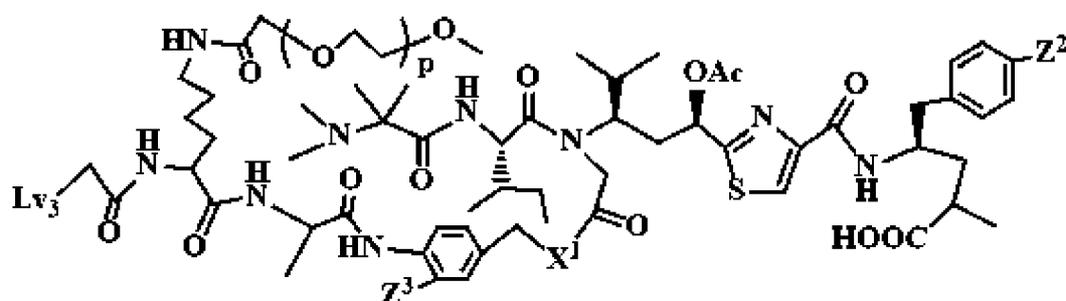
c-20,



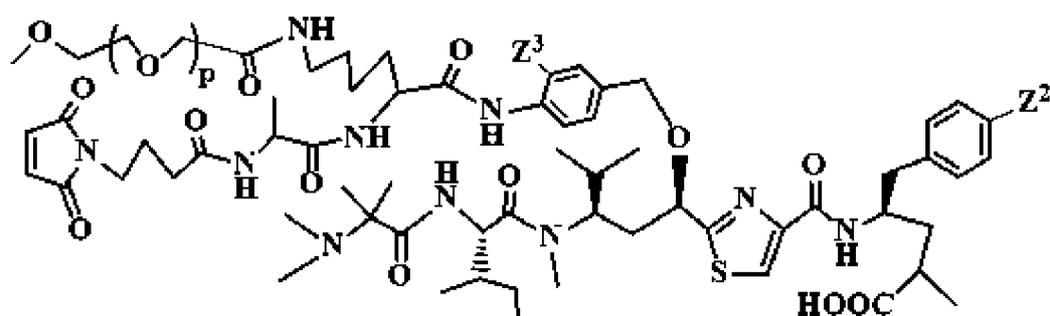
c-21,



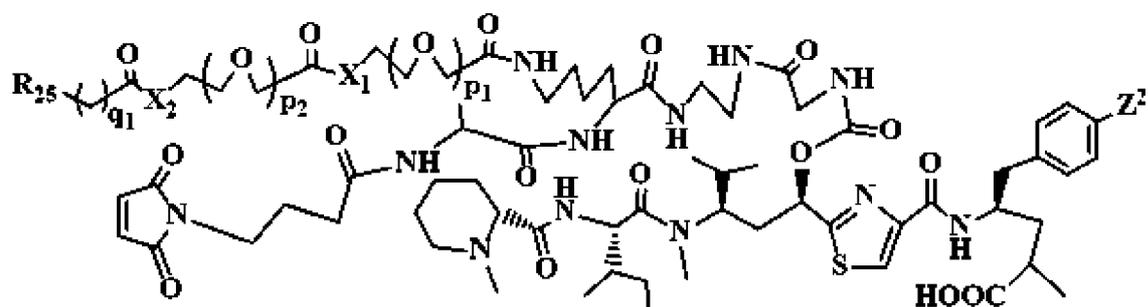
c-22,



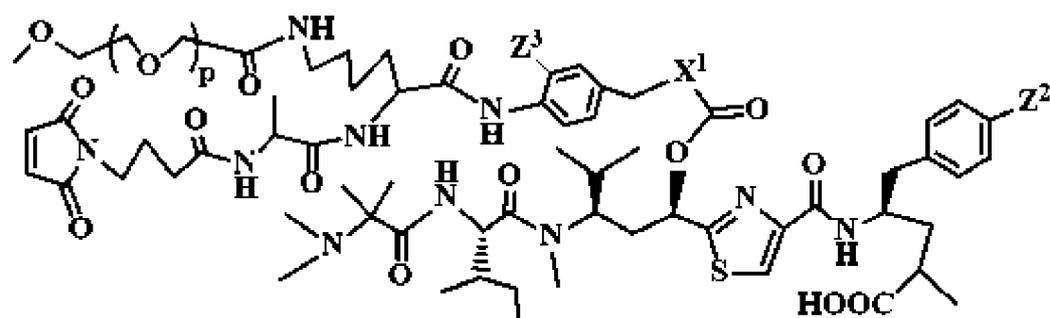
c-23,



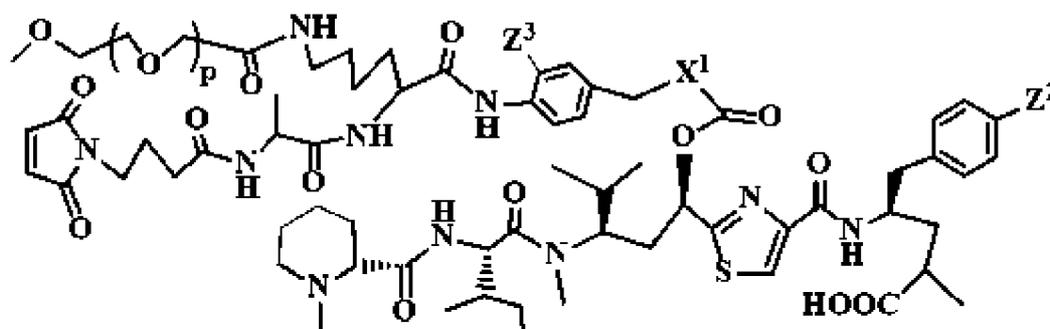
c-24,



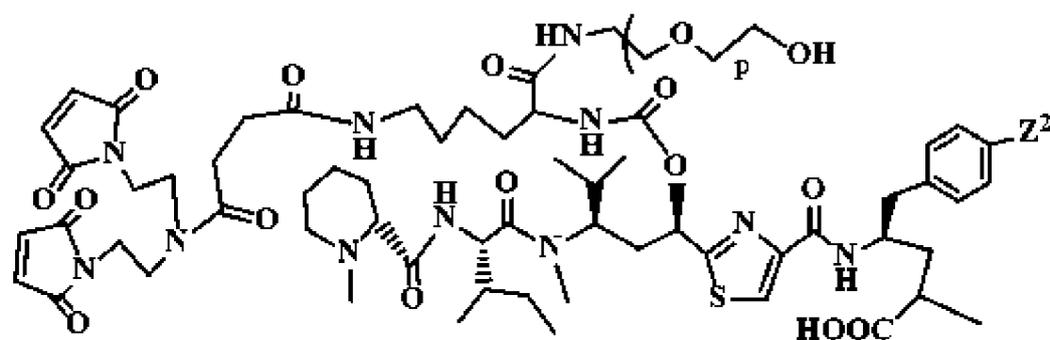
c-25,



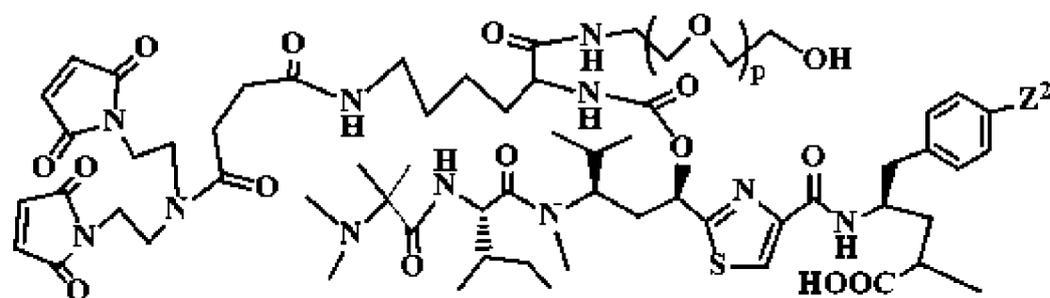
c-26,



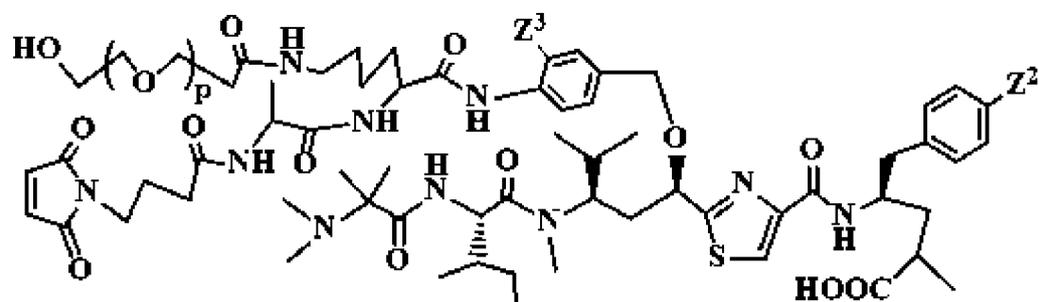
c-27,



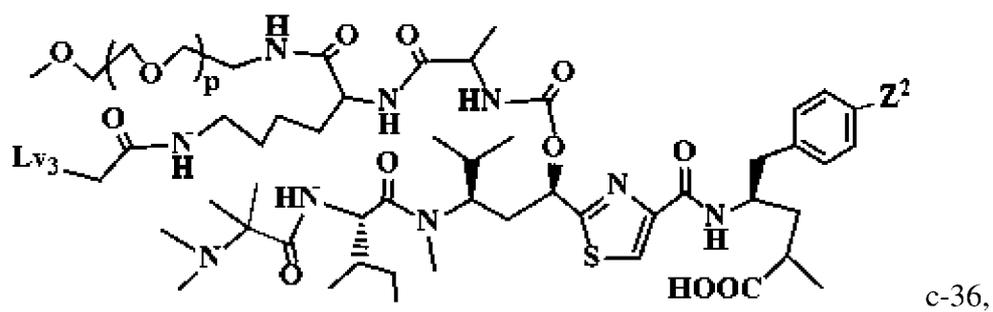
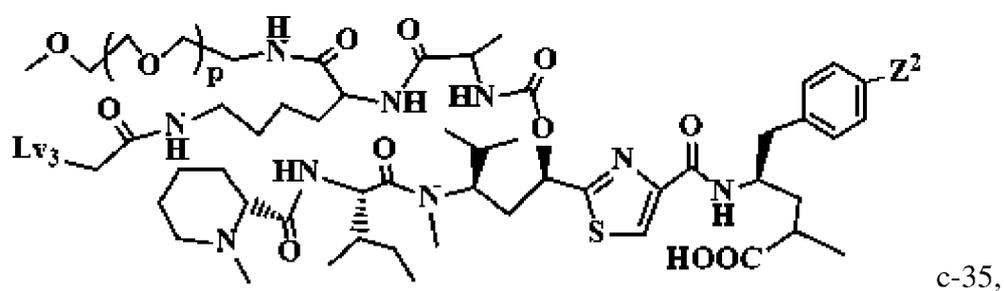
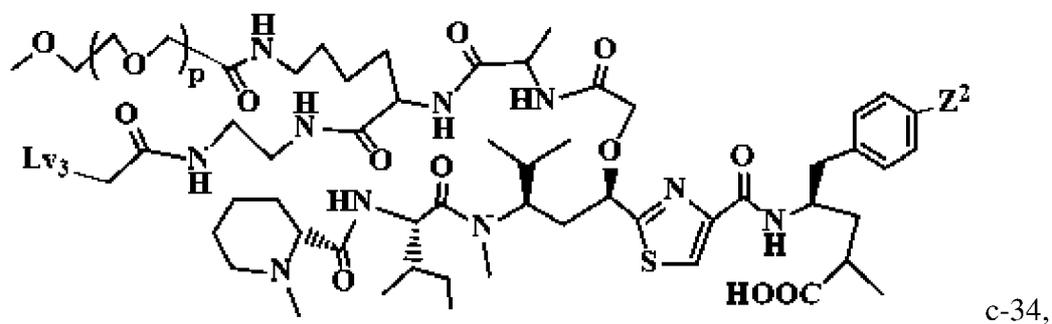
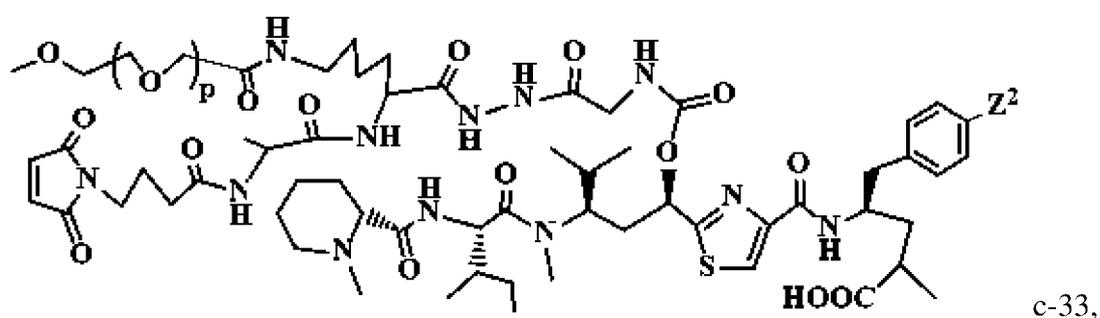
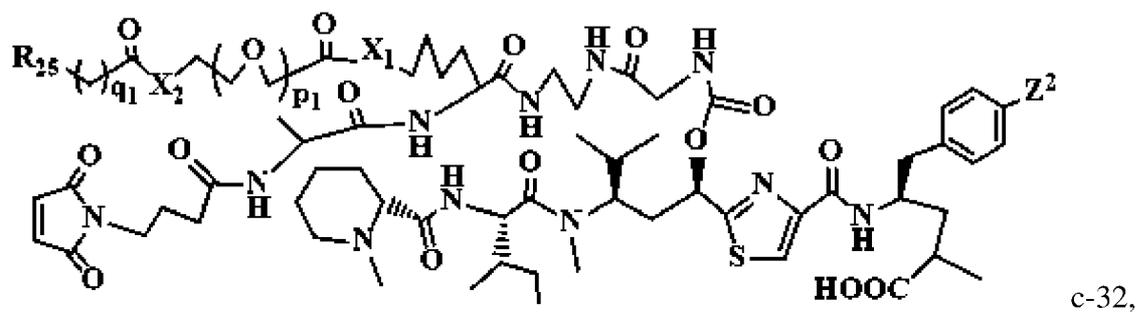
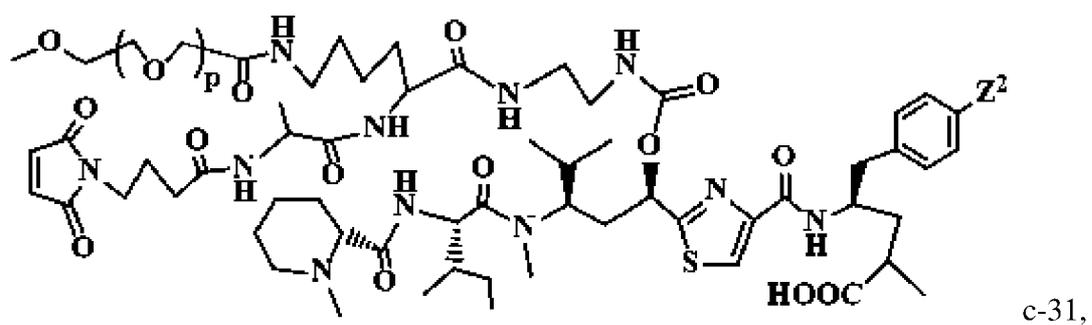
c-28,

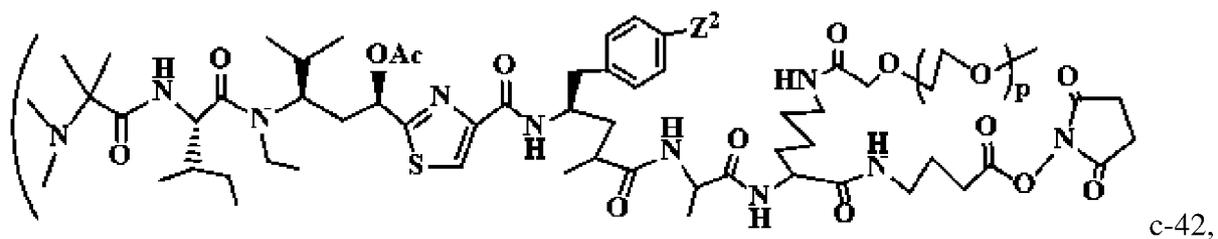
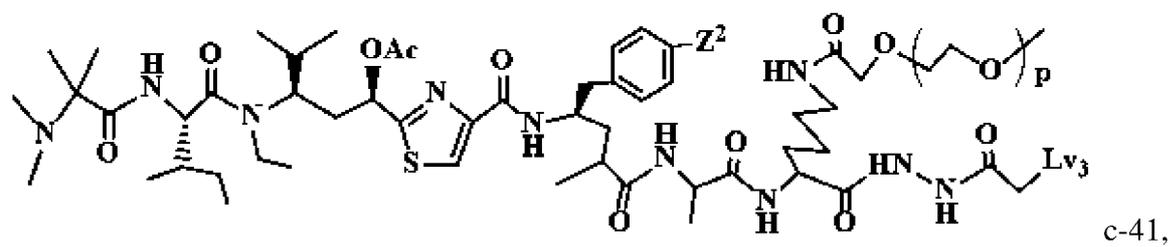
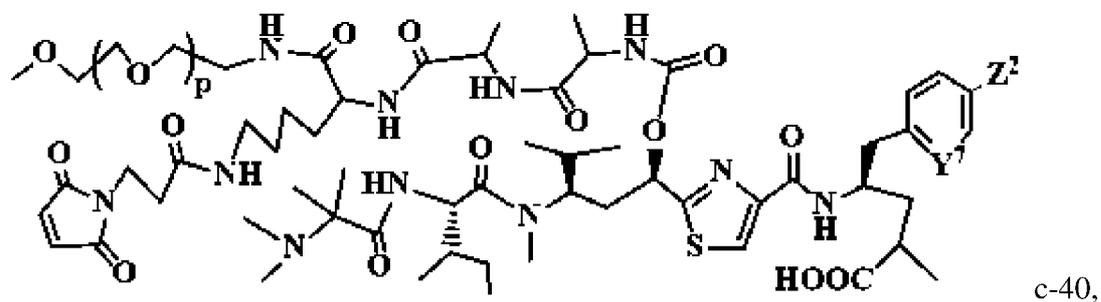
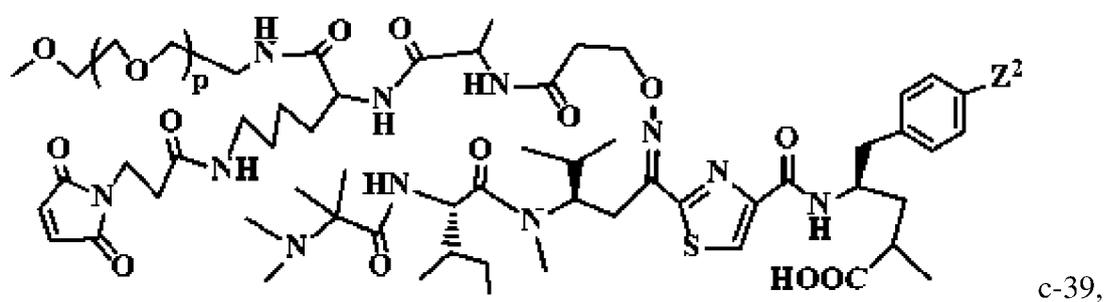
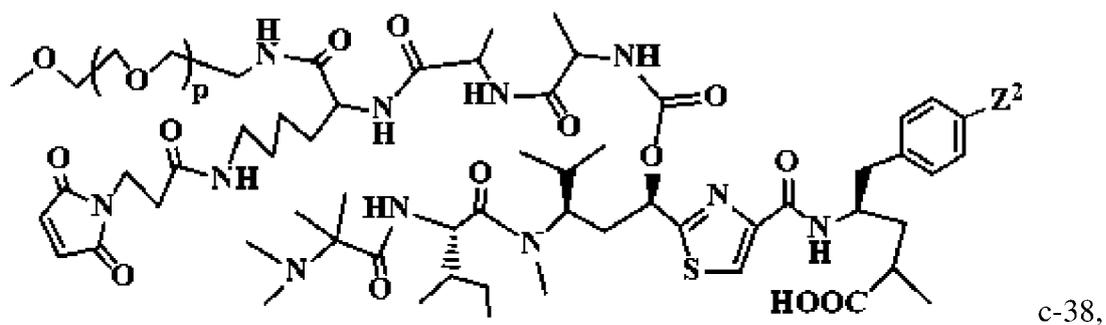
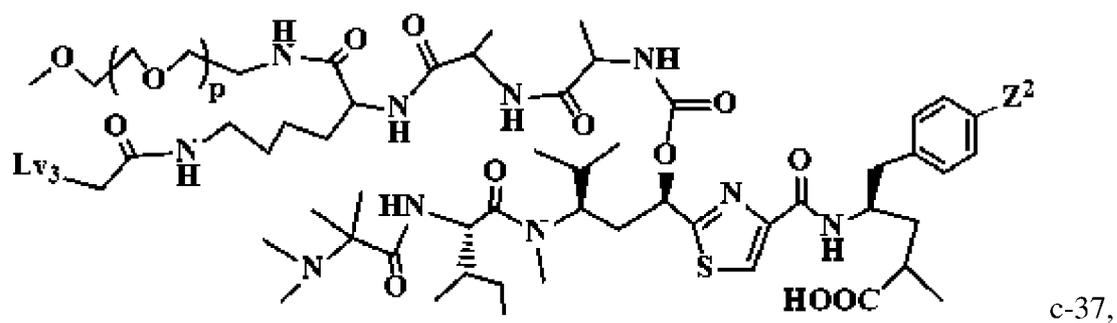


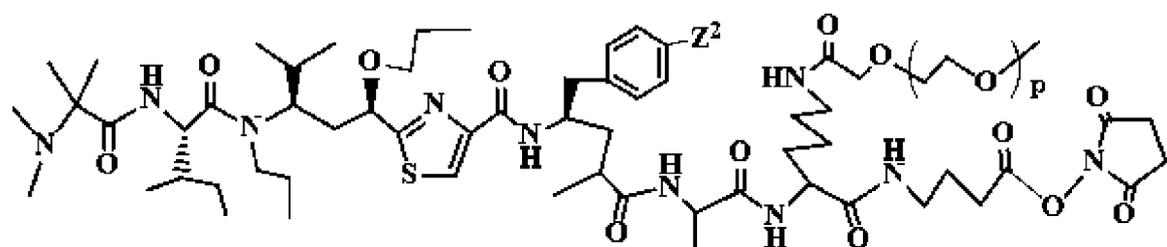
c-29,



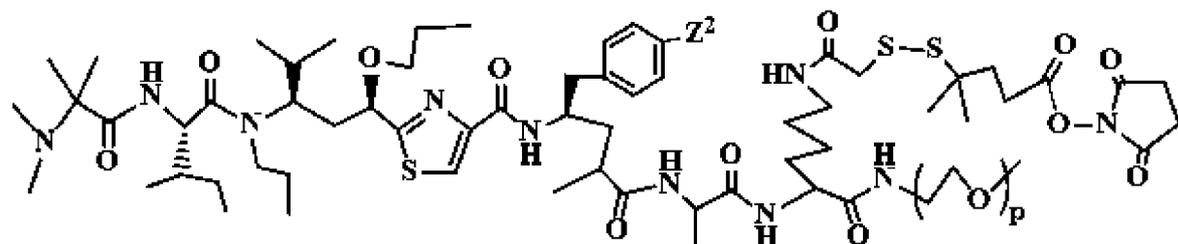
c-30,



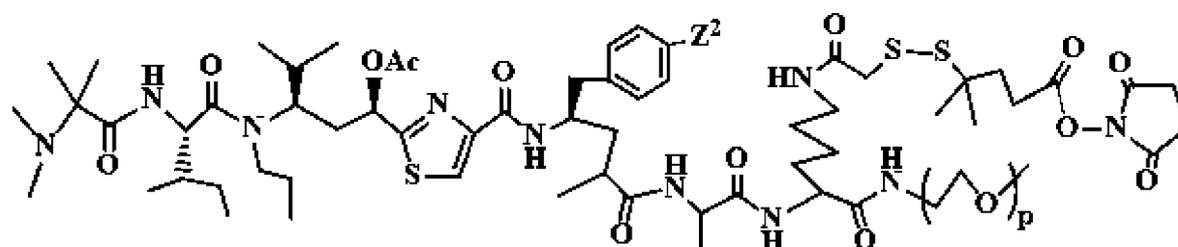




c-43,

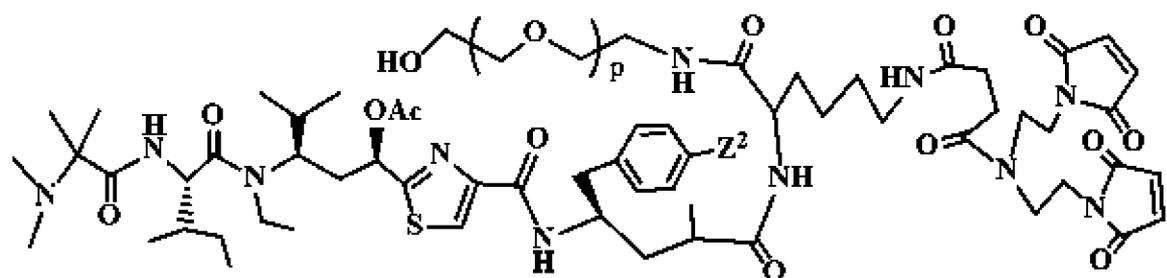


c-44,

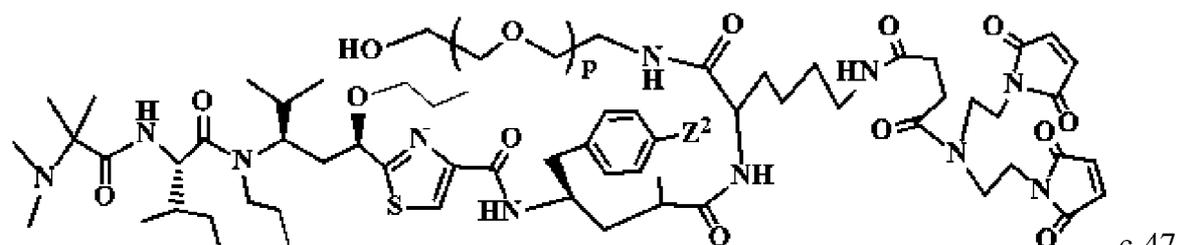


c-

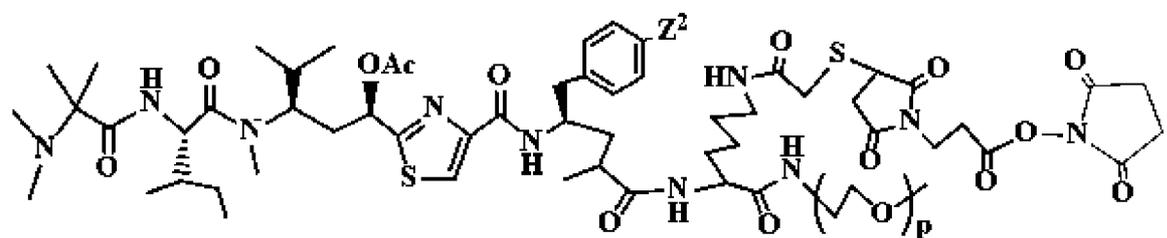
45,



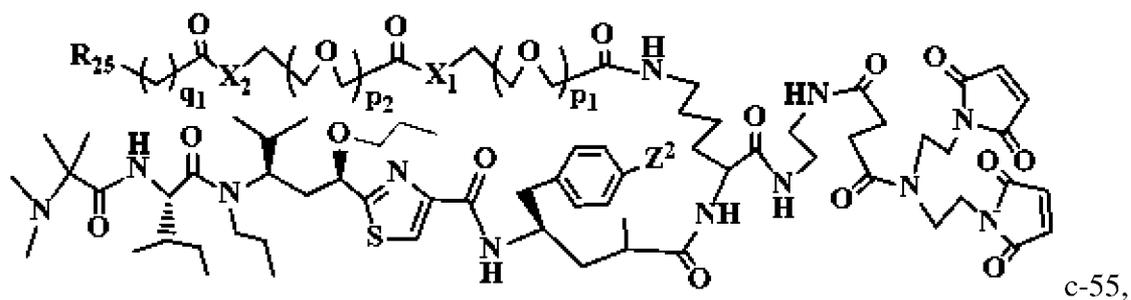
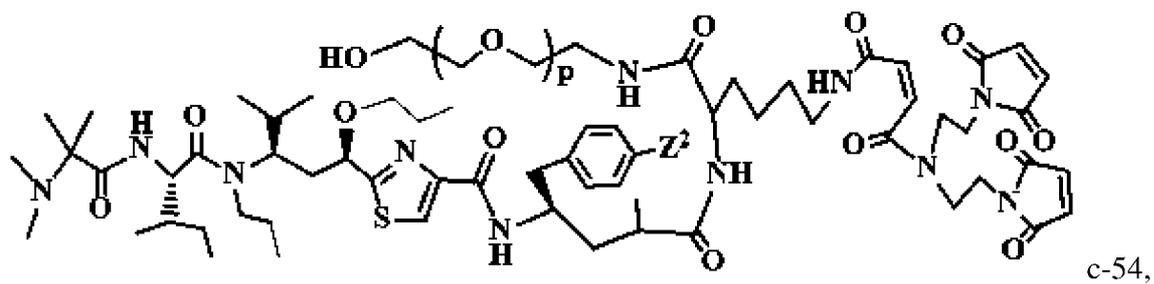
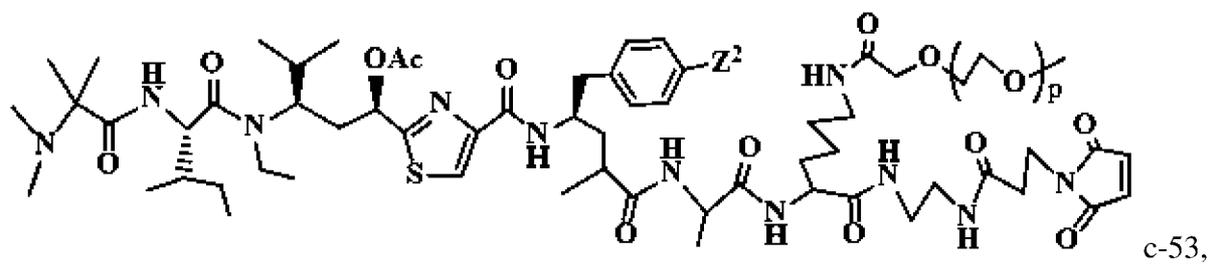
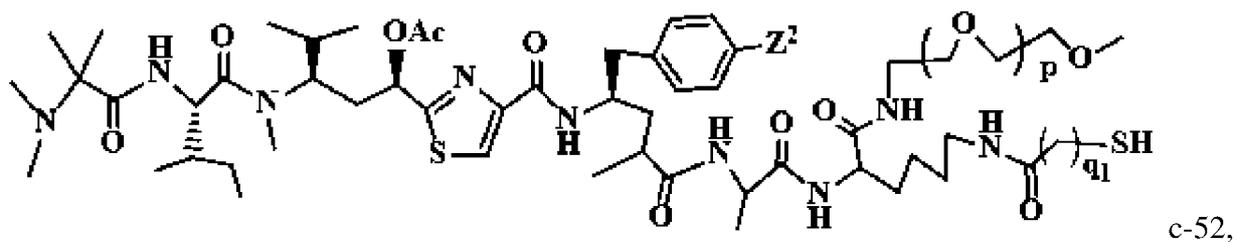
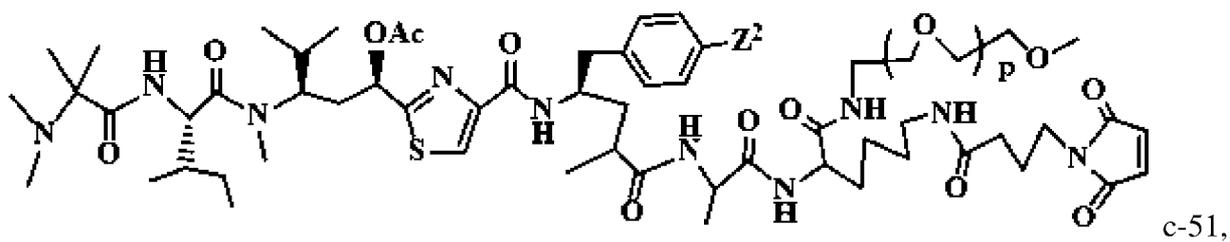
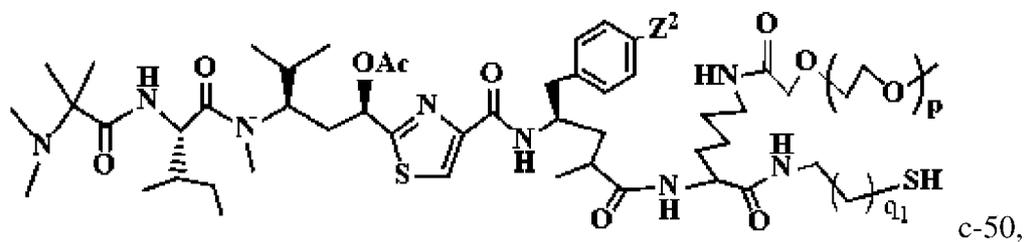
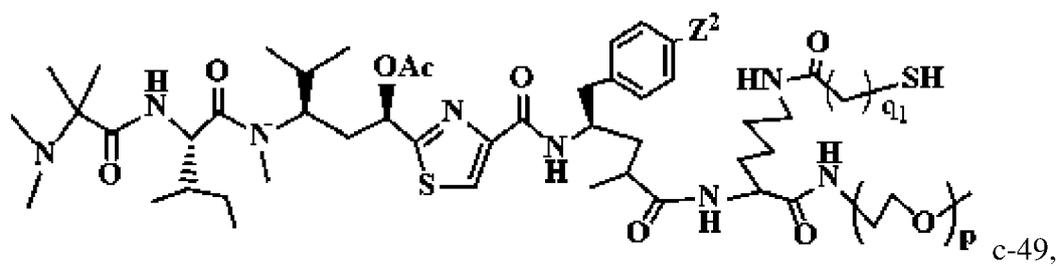
c-46,

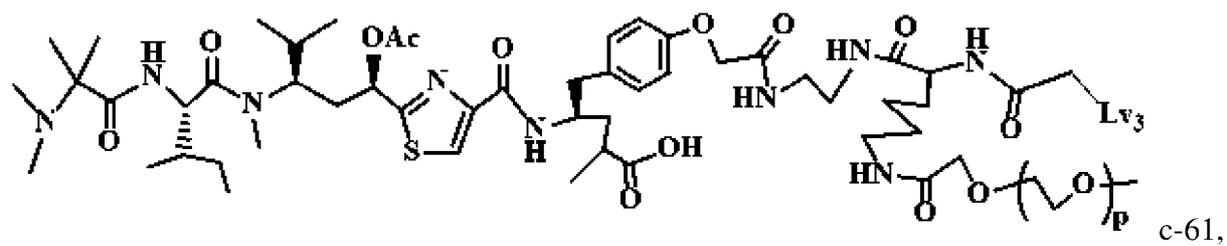
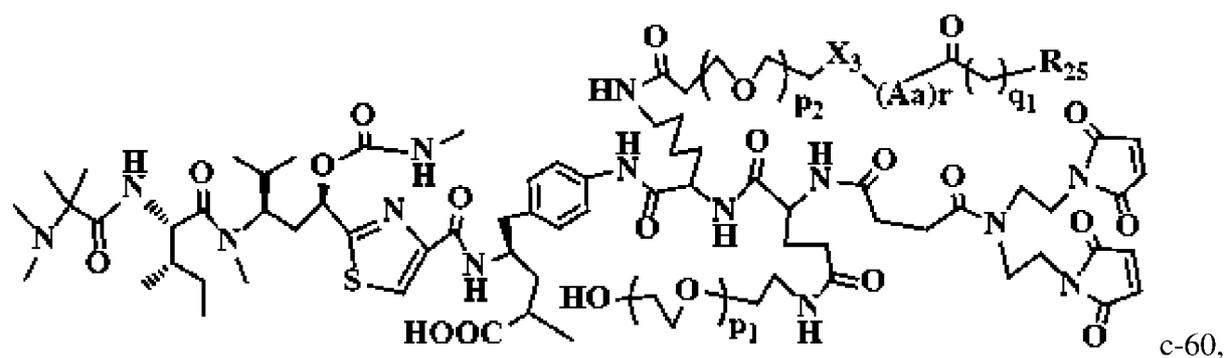
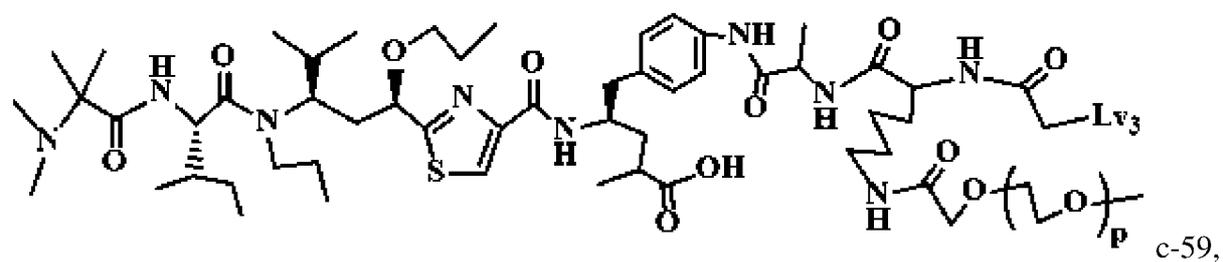
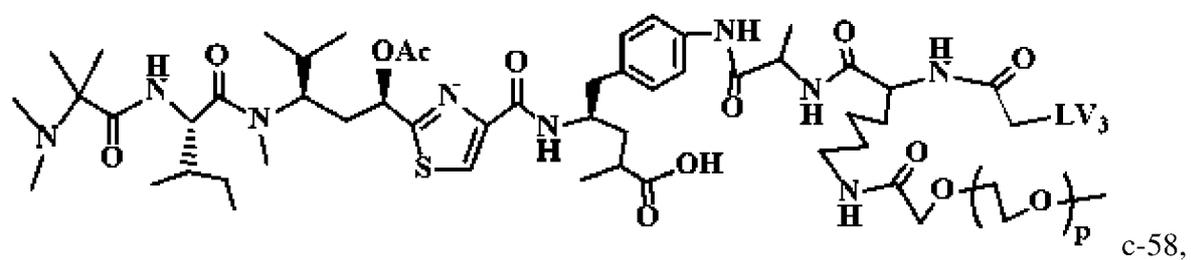
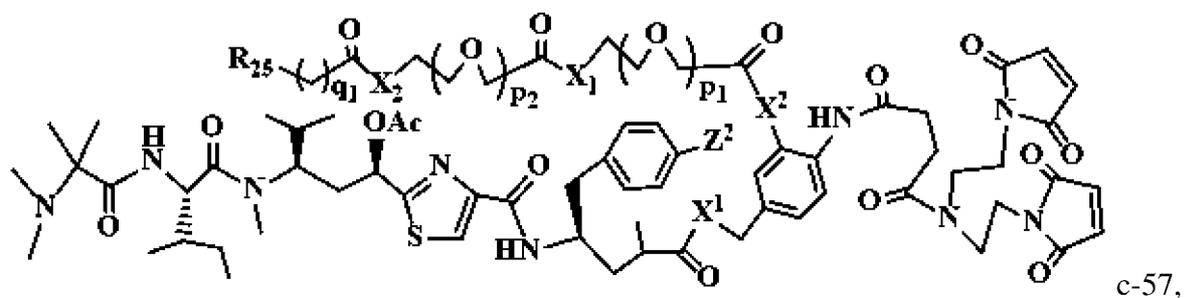
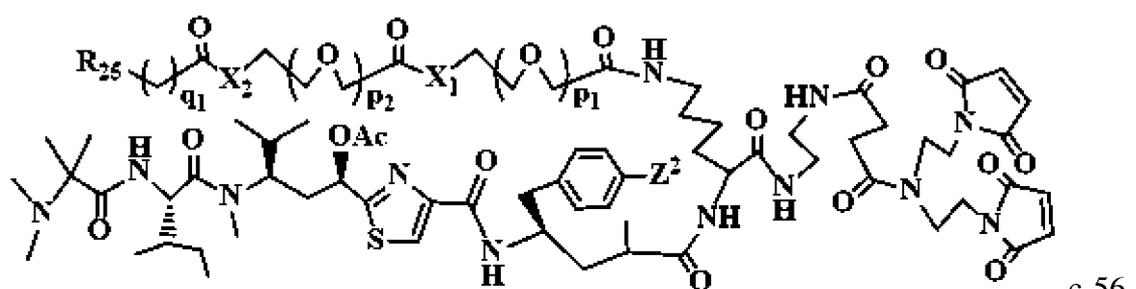


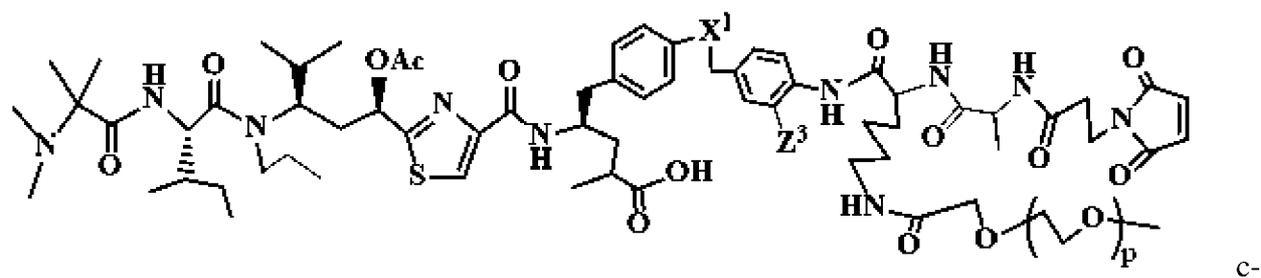
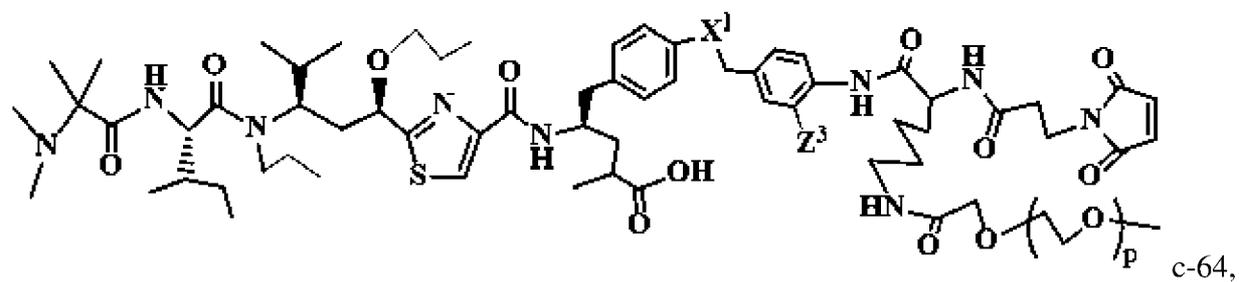
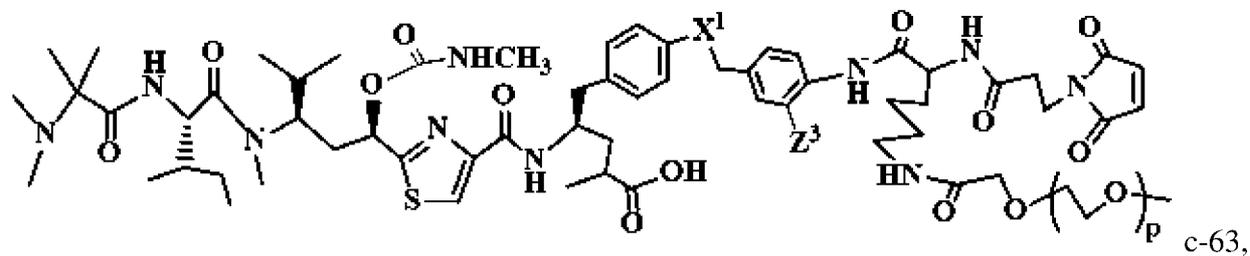
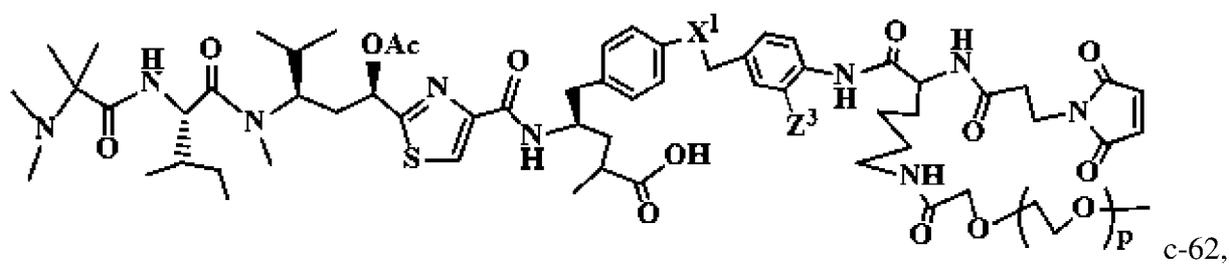
c-47,



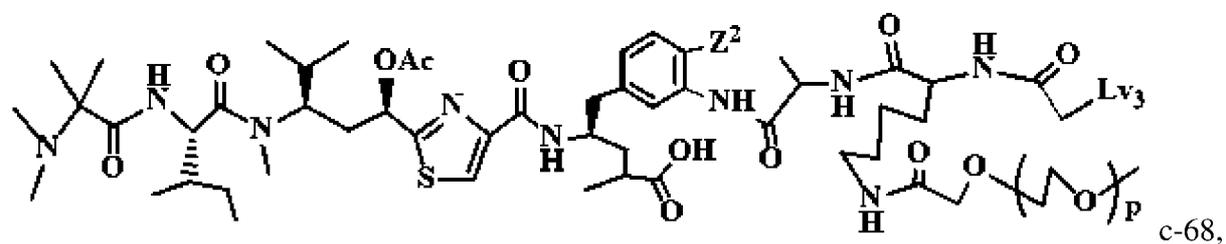
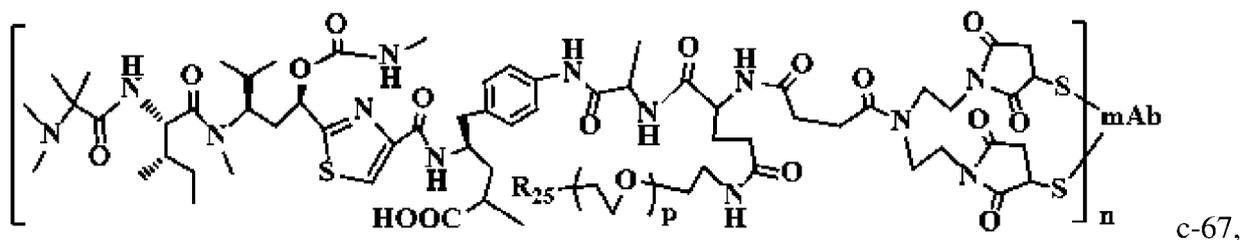
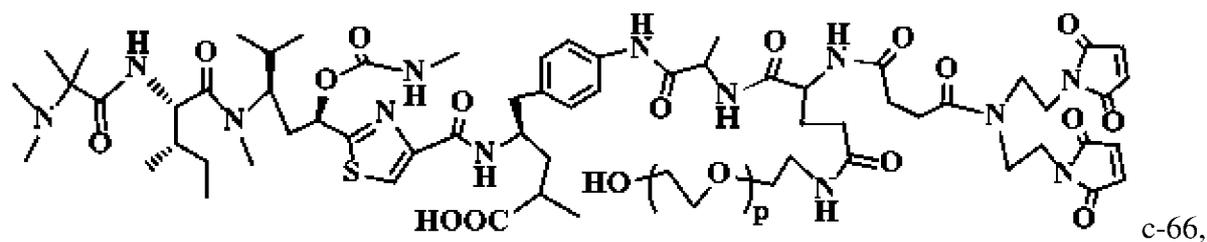
c-48,

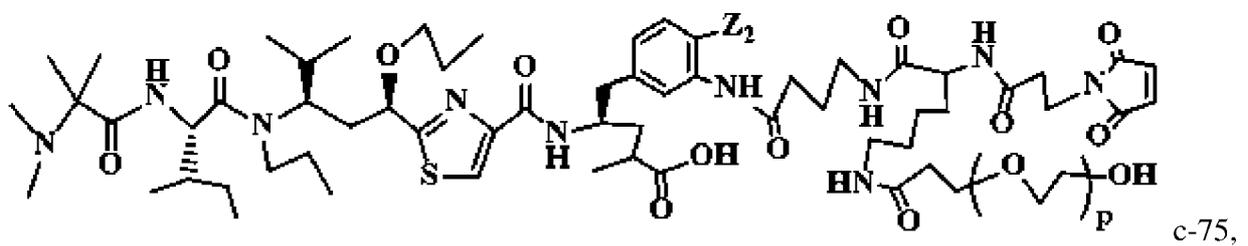
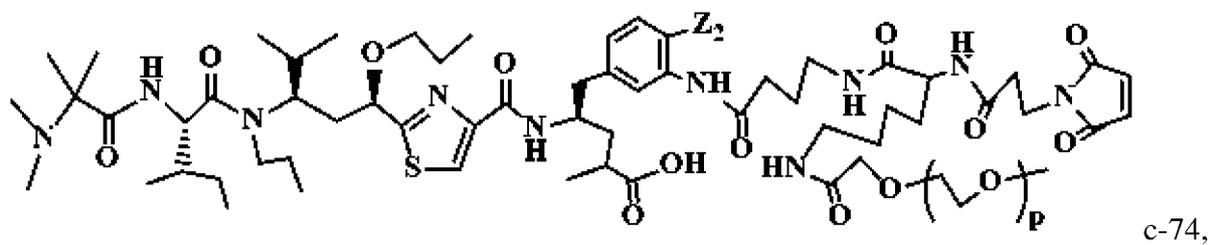
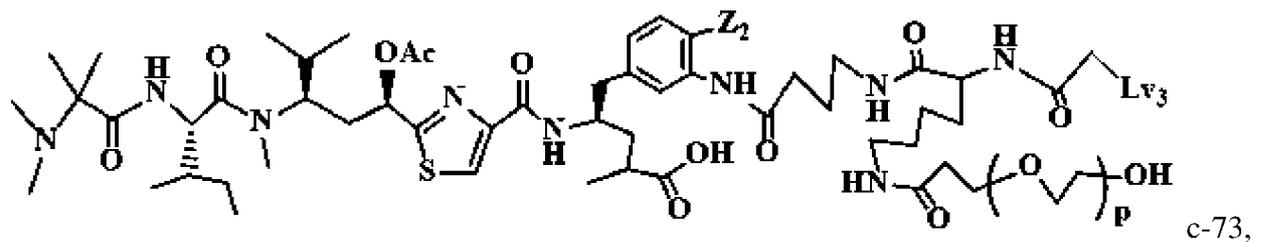
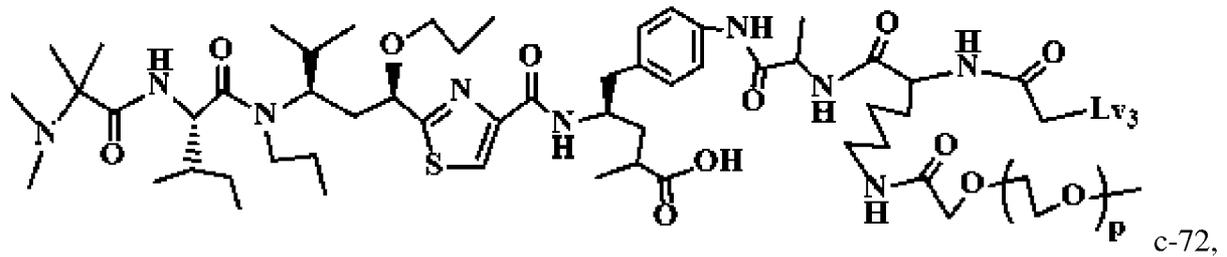
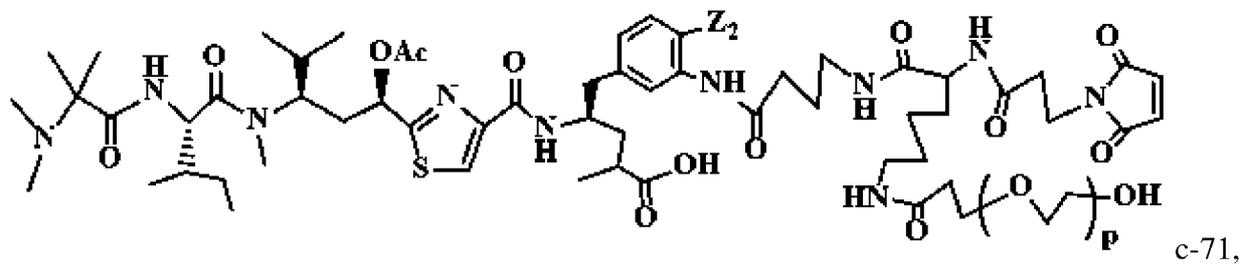
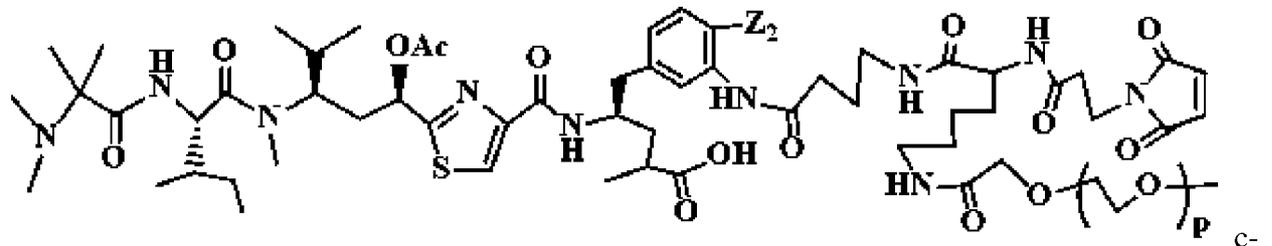
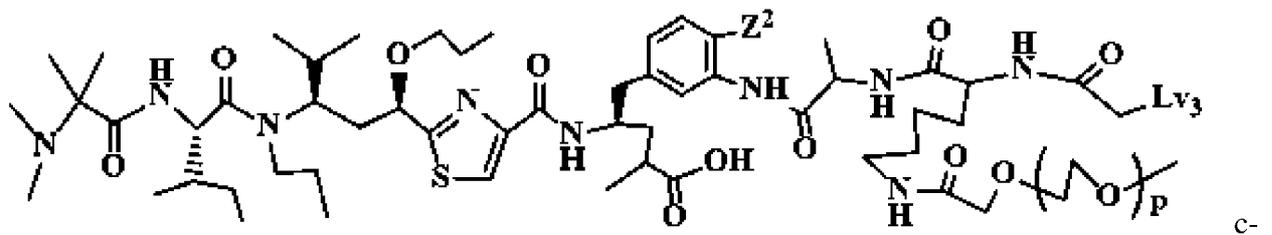


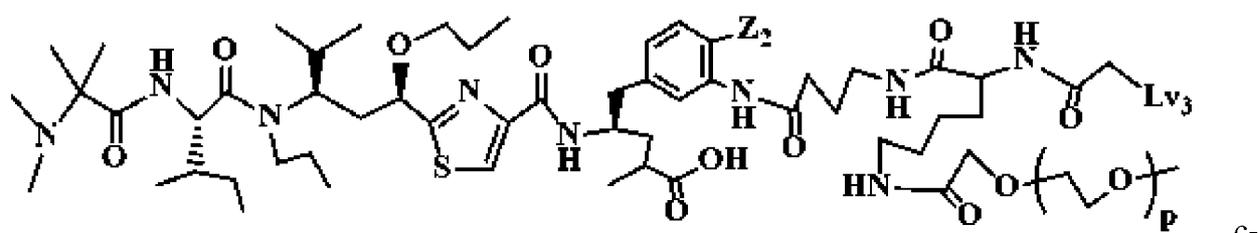




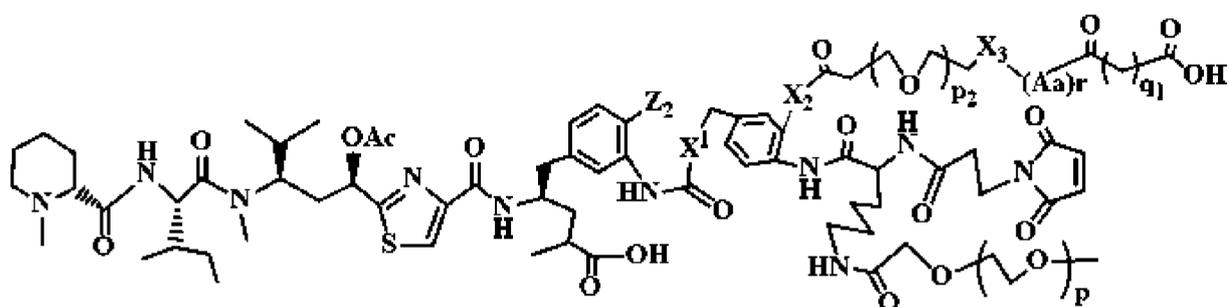
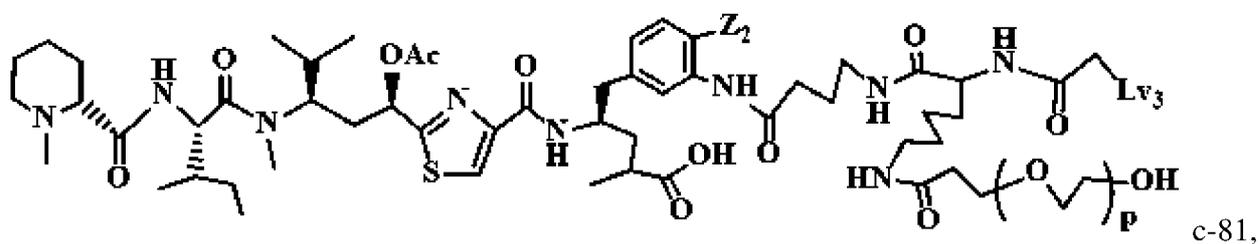
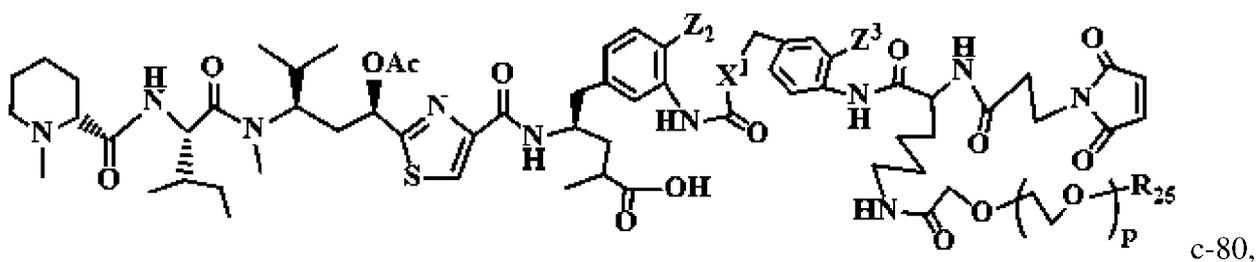
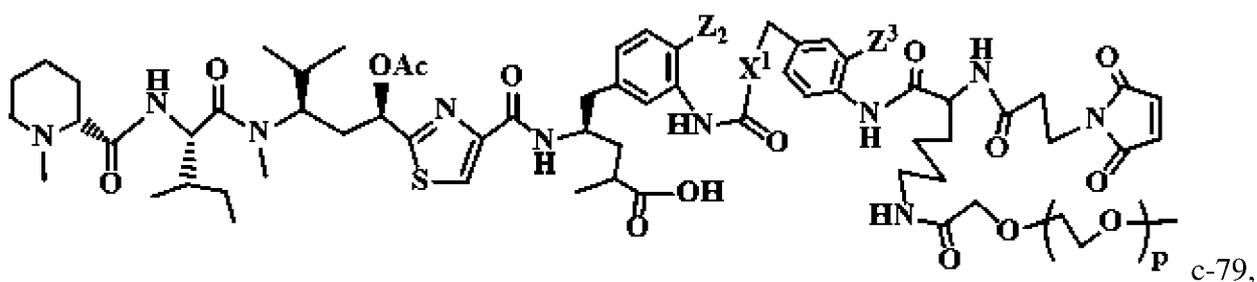
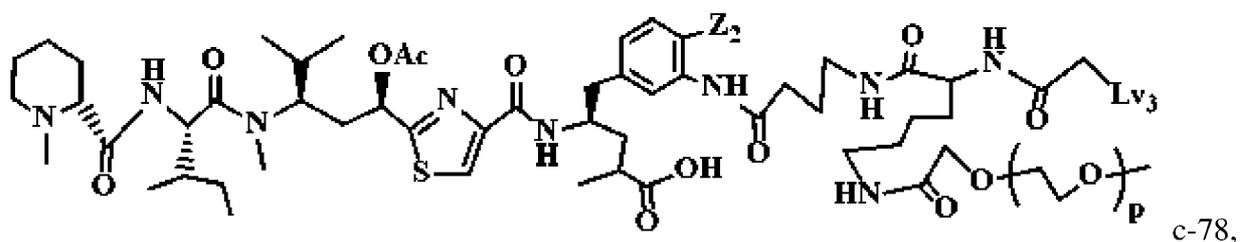
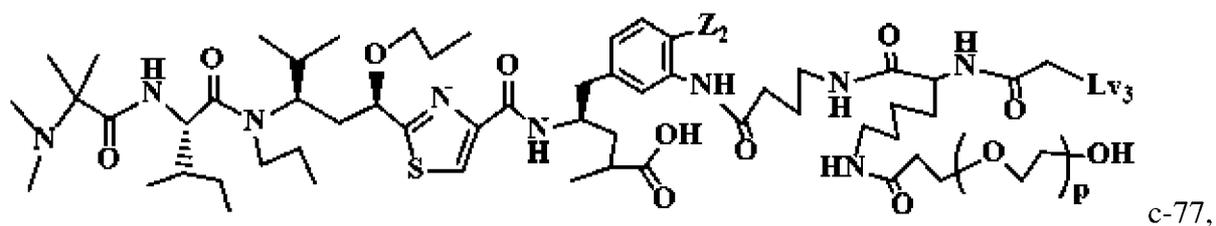
65,



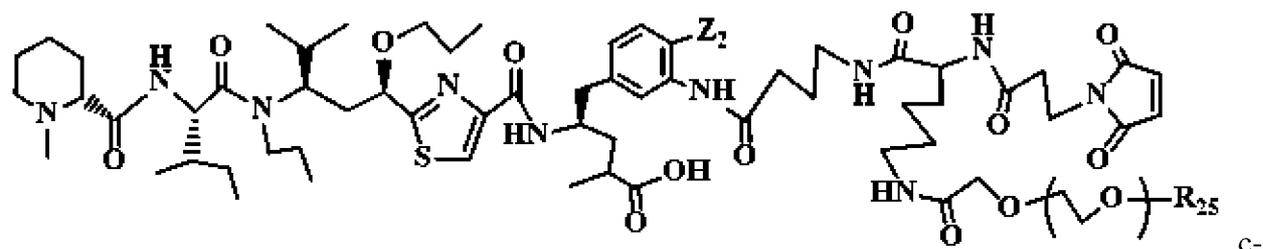




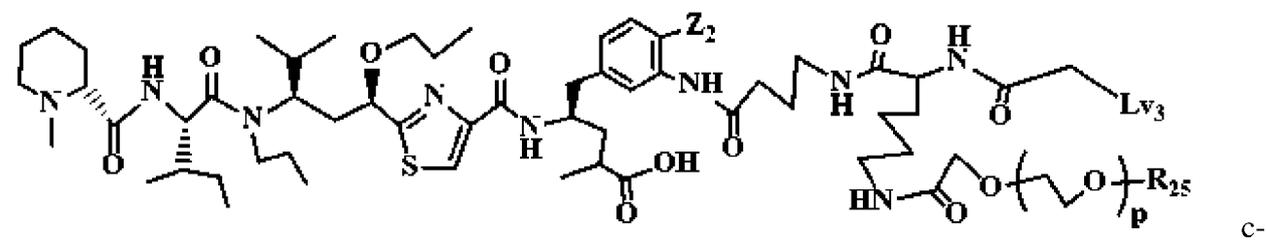
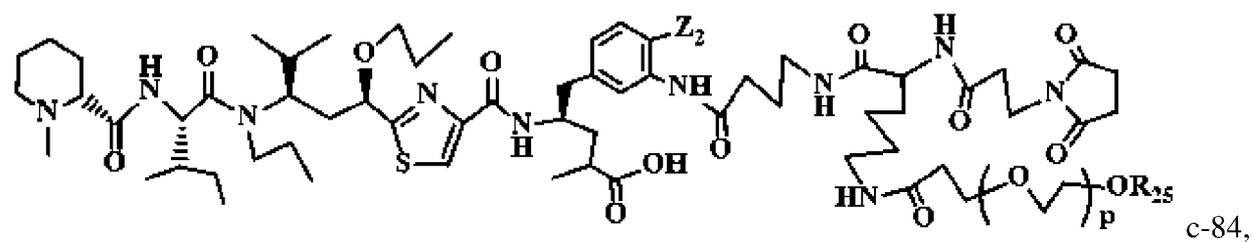
76,



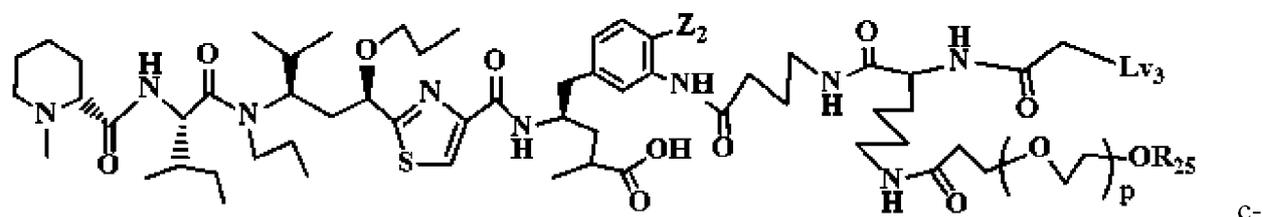
c-82,



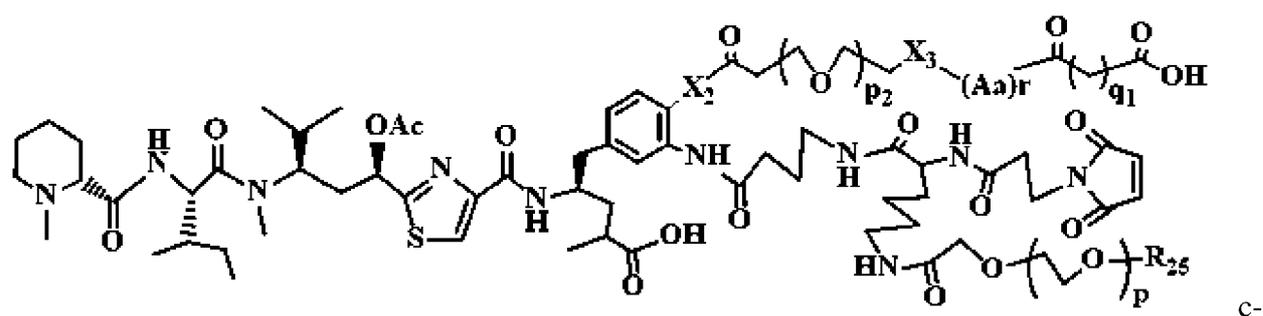
83,



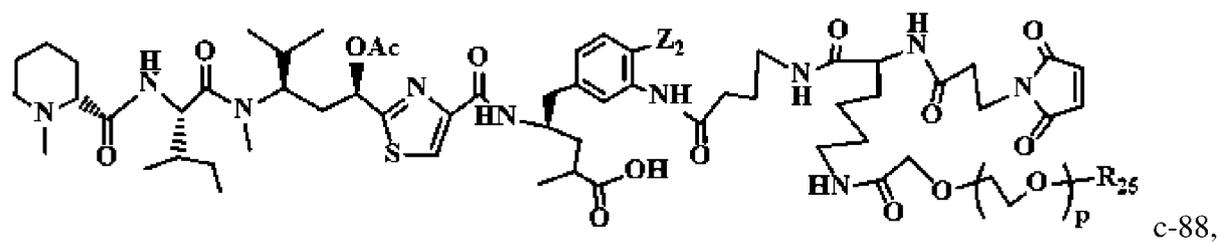
85,

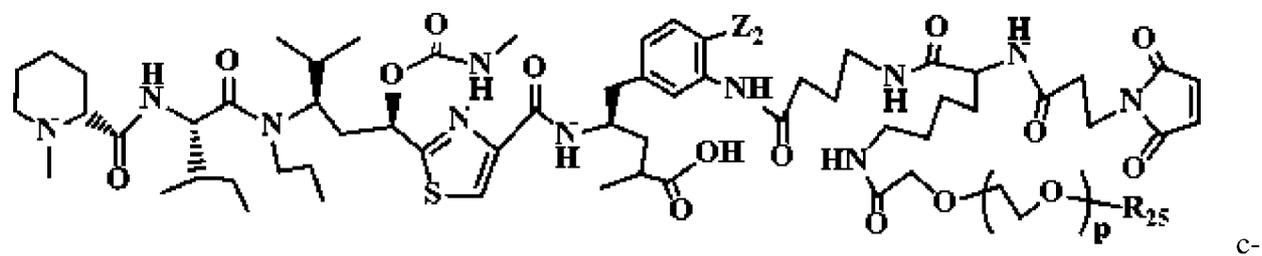
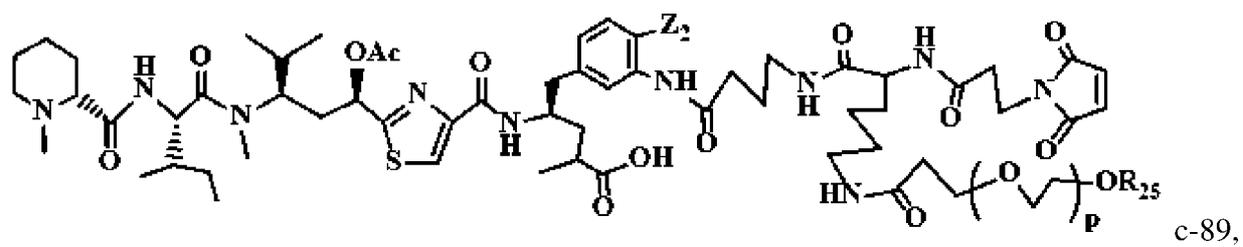


86,

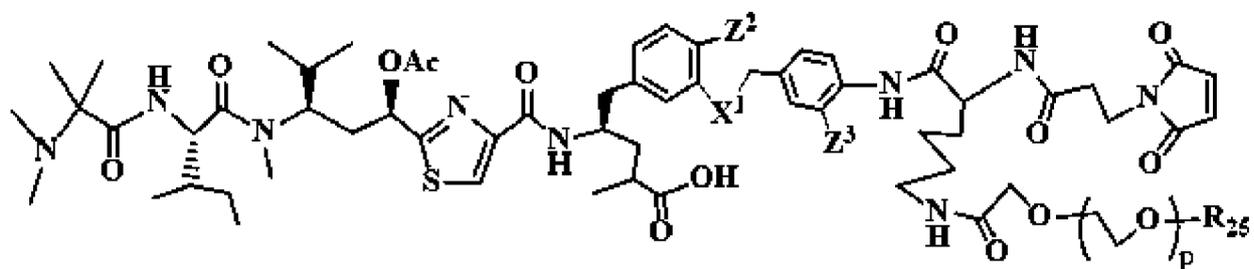
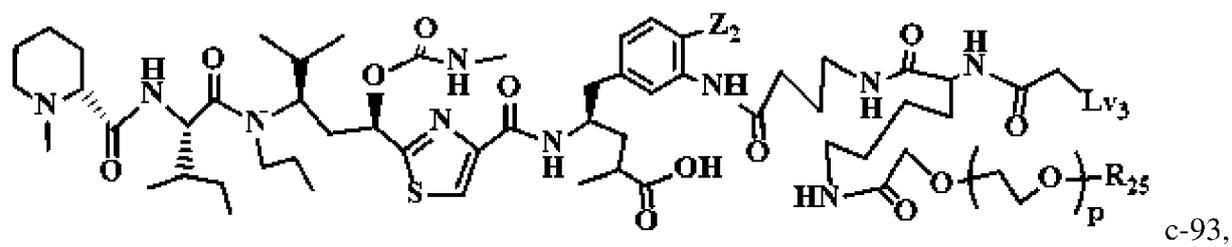
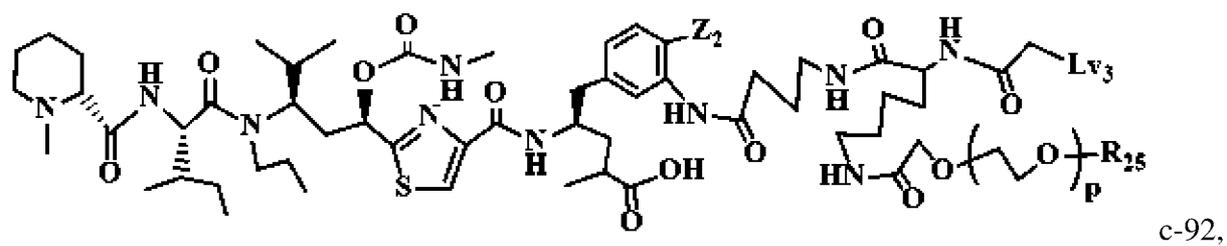
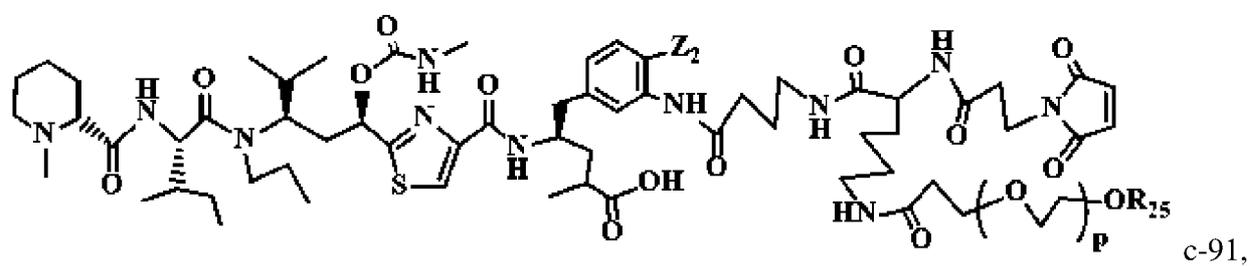


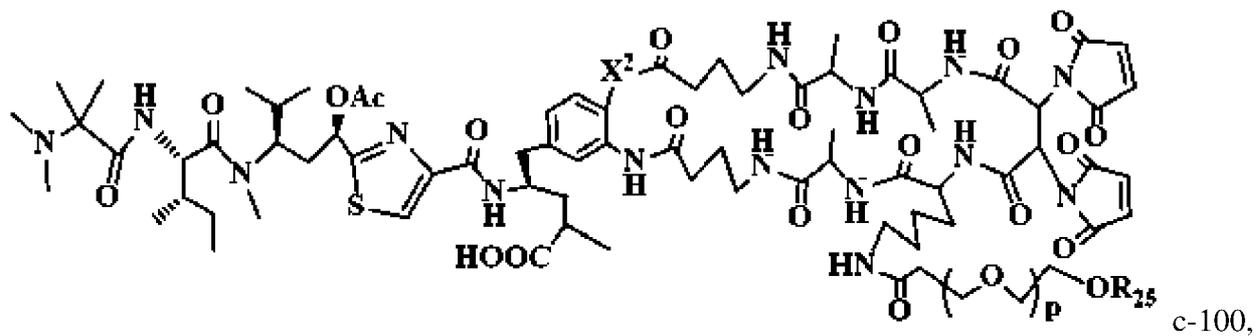
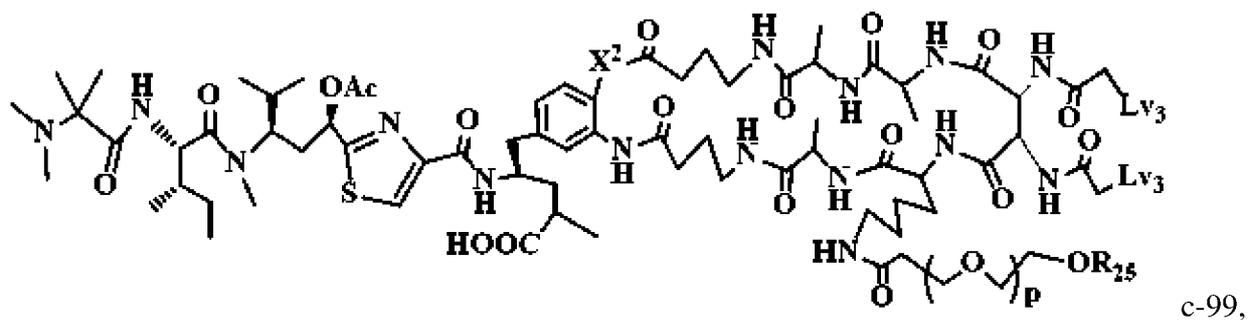
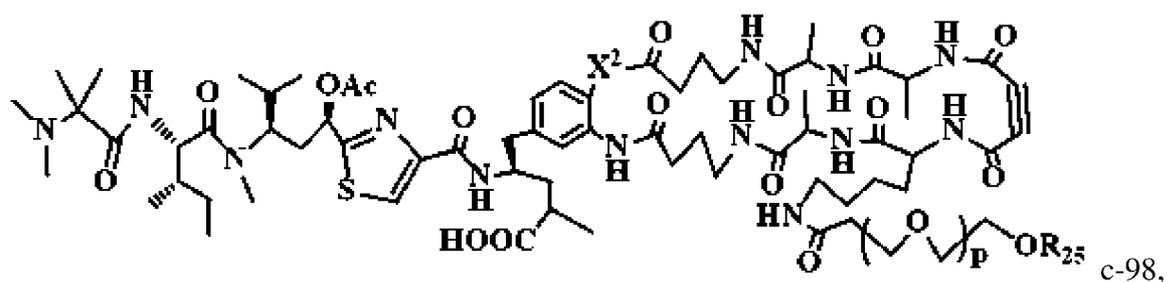
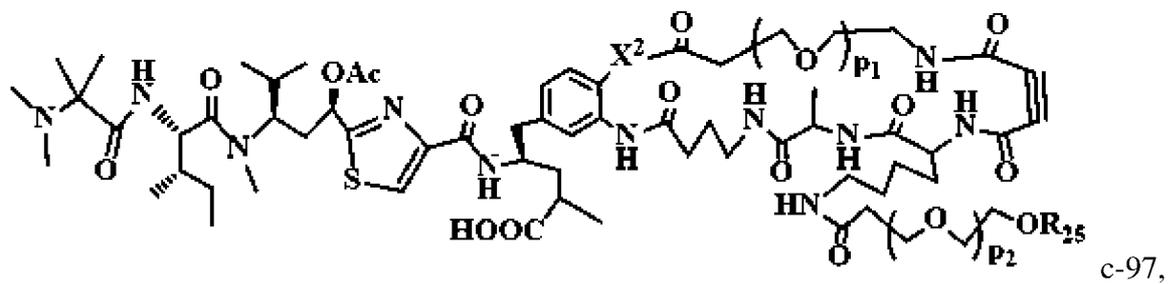
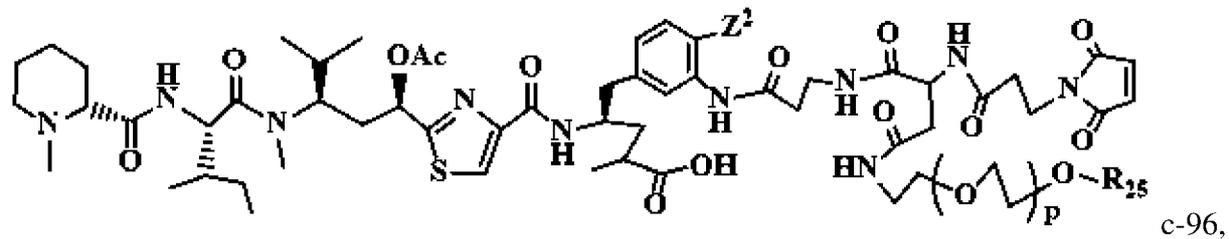
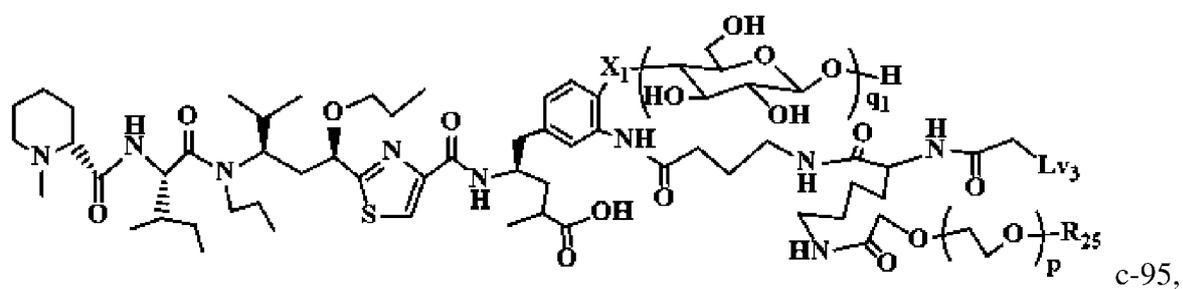
87,

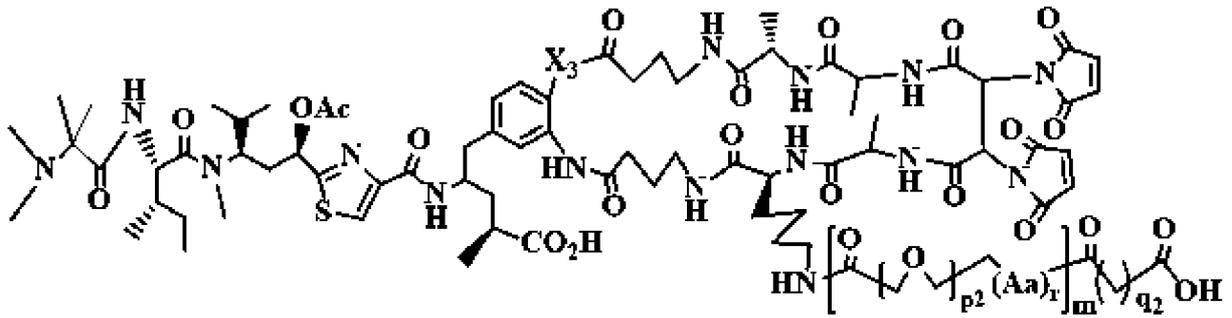




90,



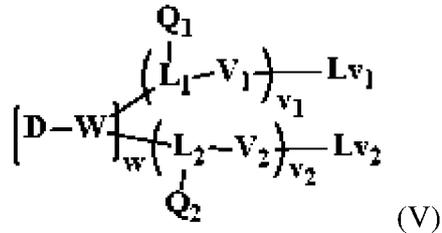




с-101

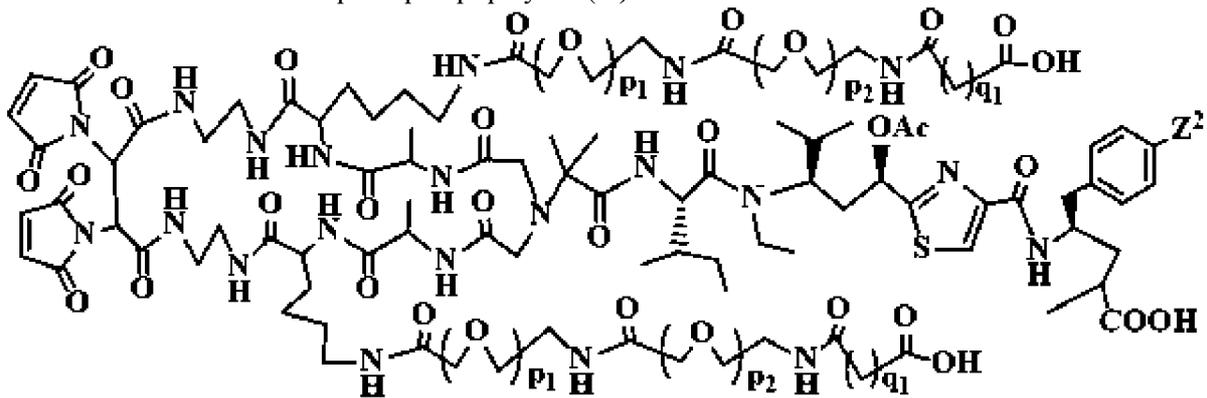
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $p$ ,  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $Lv_3$ ,  $(Aa)_r$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{25}'$  и  $m$  описаны выше.

В другом аспекте настоящего изобретения соединение со связью на боковой цепи представлено формулой (V) и может легко вступать в реакцию с молекулой T, связывающейся с клеткой с образованием конъюгата формулы (III):



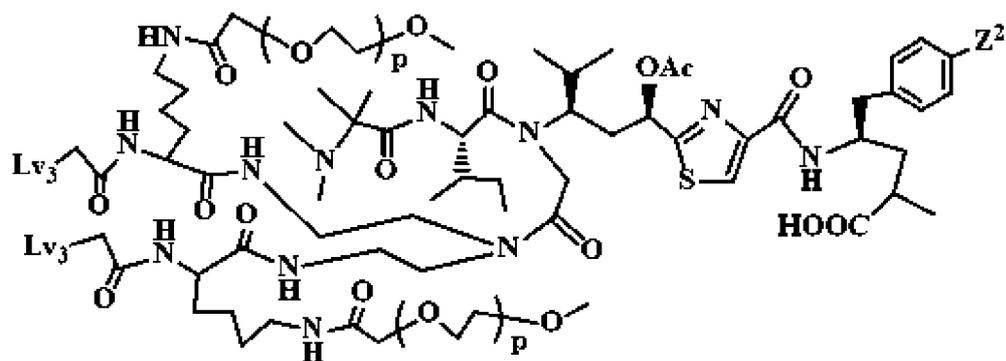
где D, W, w,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $v_1$ ,  $v_2$  и  $p$  имеют такие же определения, как в формуле (I); причем  $Lv_1$  и  $Lv_2$  независимо имеют то же определение, что и  $Lv_1$  в формуле (IV), и при этом оба  $Lv_1$  и  $Lv_2$  могут быть одинаковыми или разными в формуле (V).

Ниже показаны примеры формулы (V):

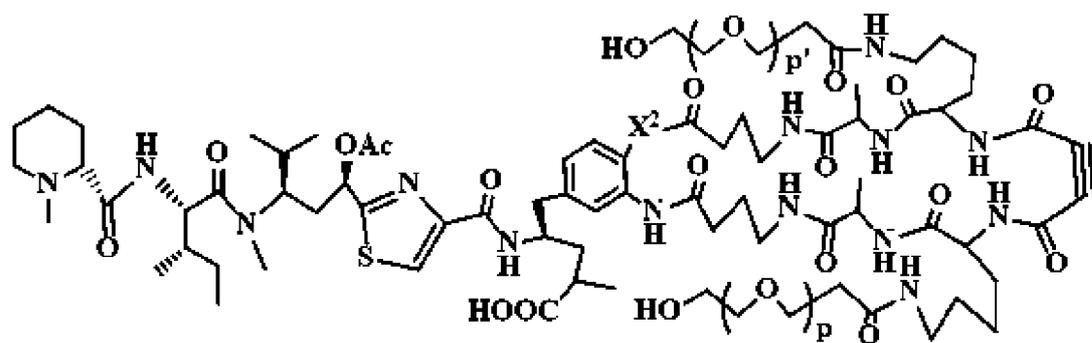


d-

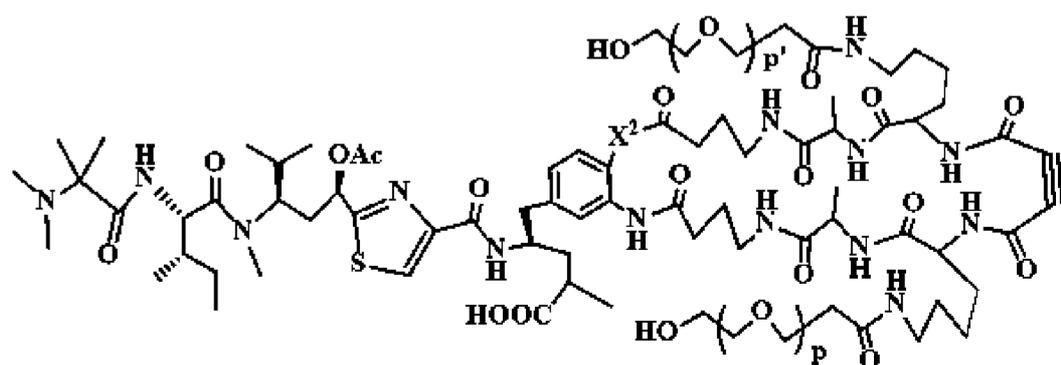
01,



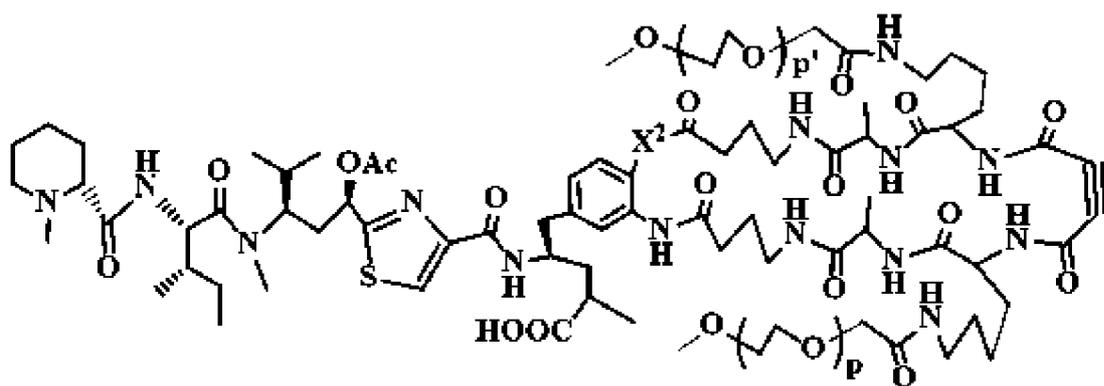
d-02,



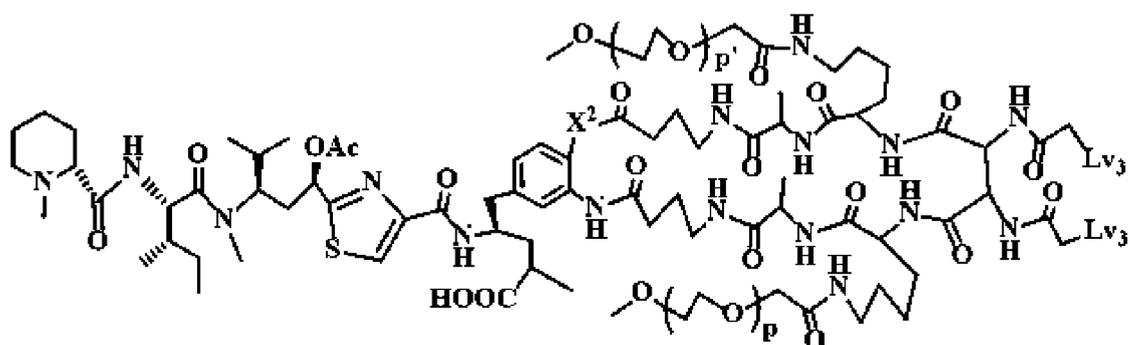
d-03,



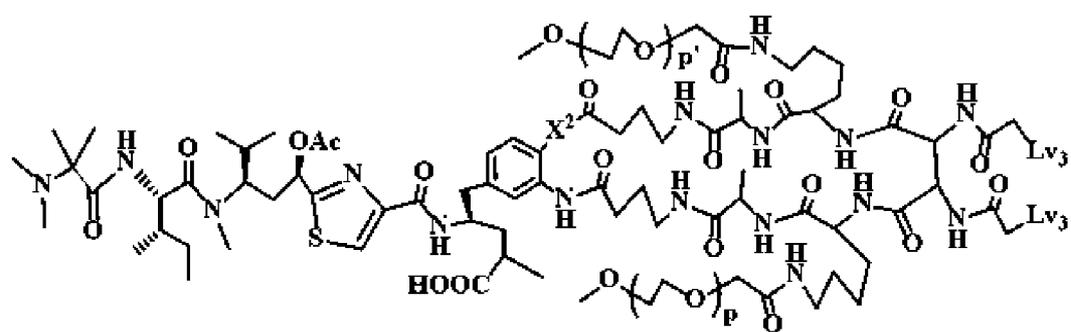
d-04,



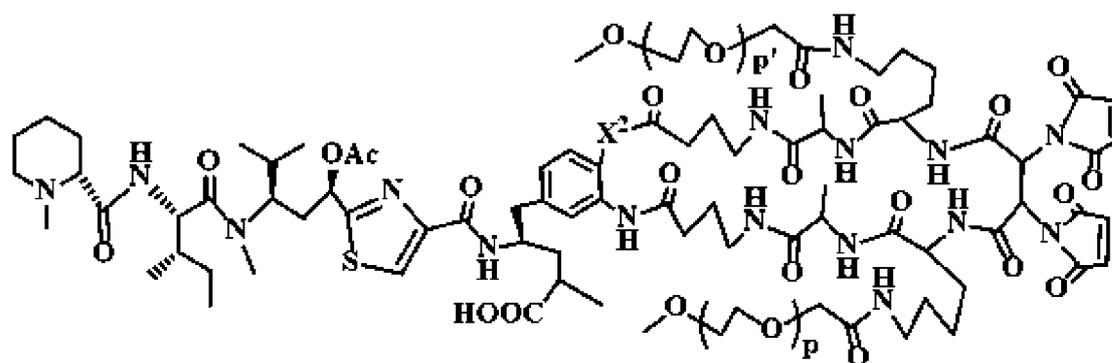
d-05,



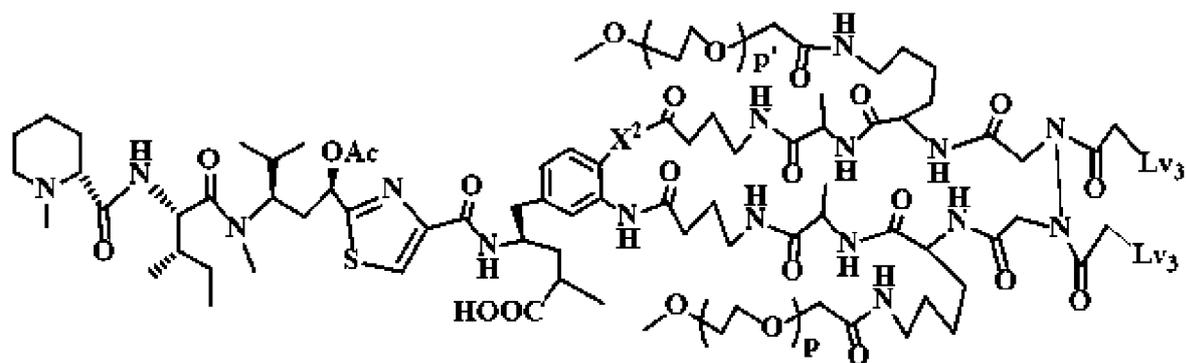
d-05,



d-06,

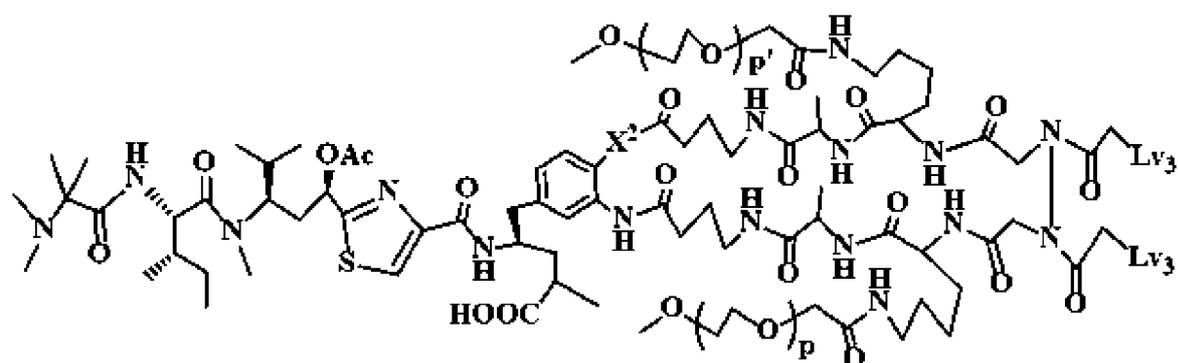


d-07,

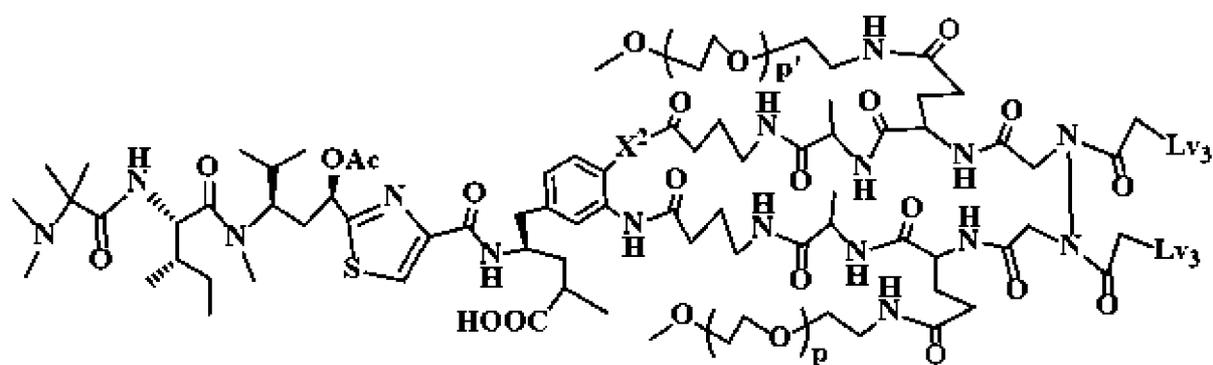


d-

08,

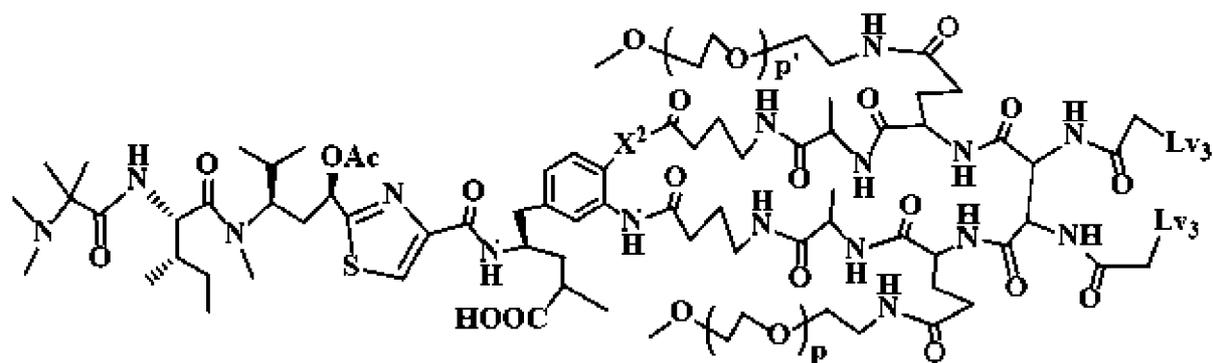


d-09,



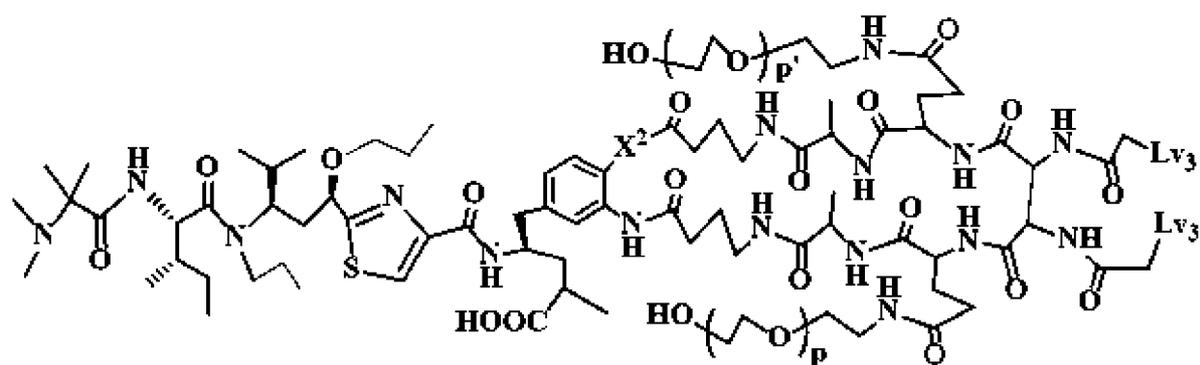
d-

10,



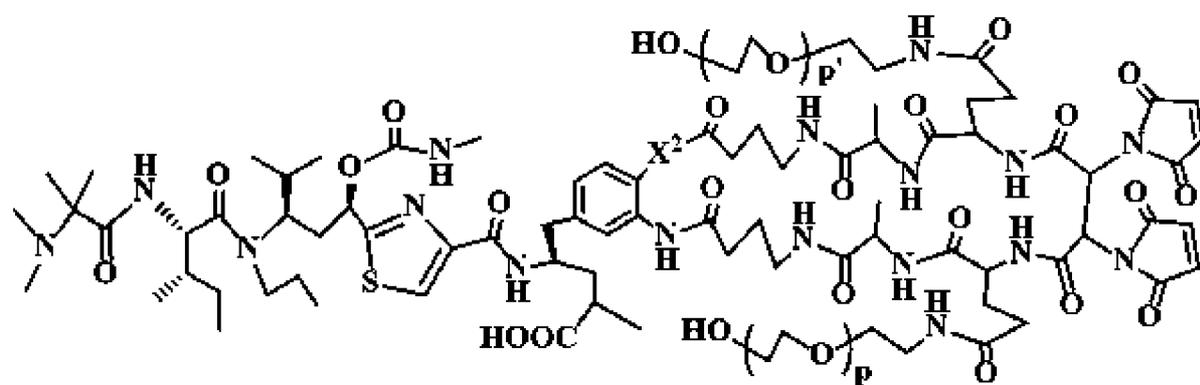
d-

11,



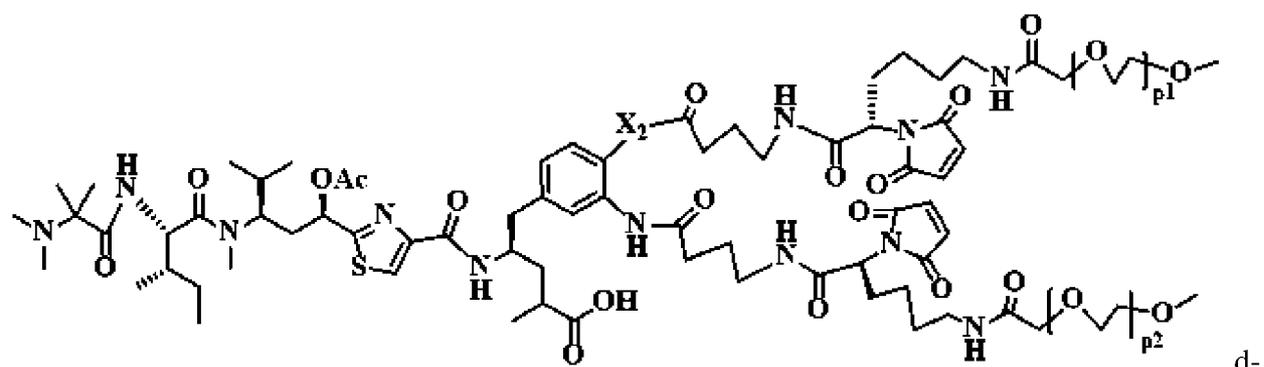
d-

12,

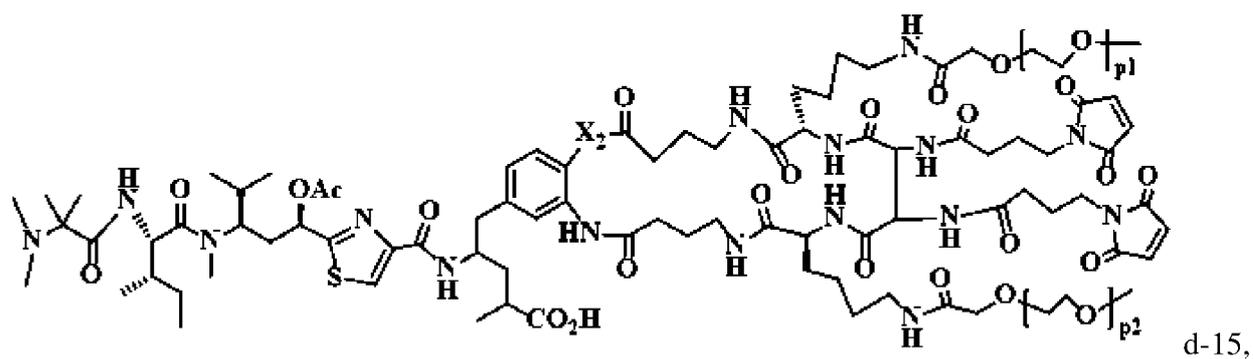


d-

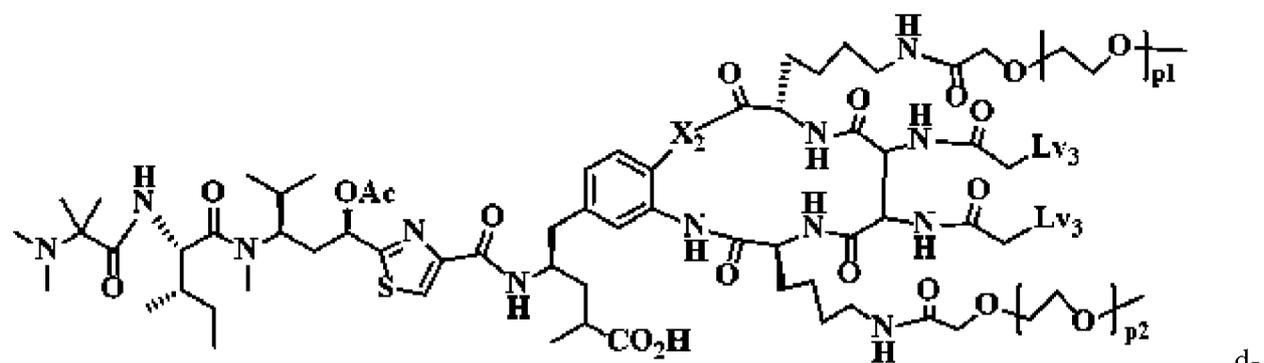
13,



14,

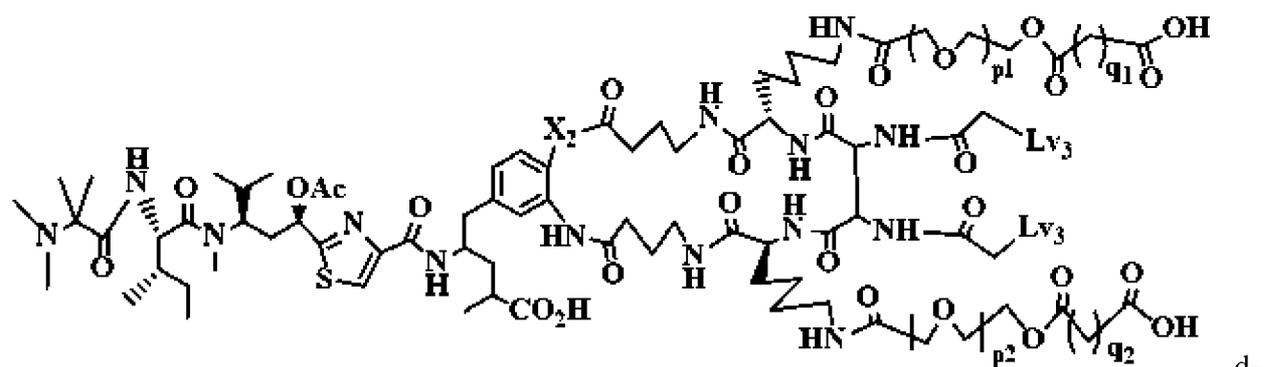


d-15,



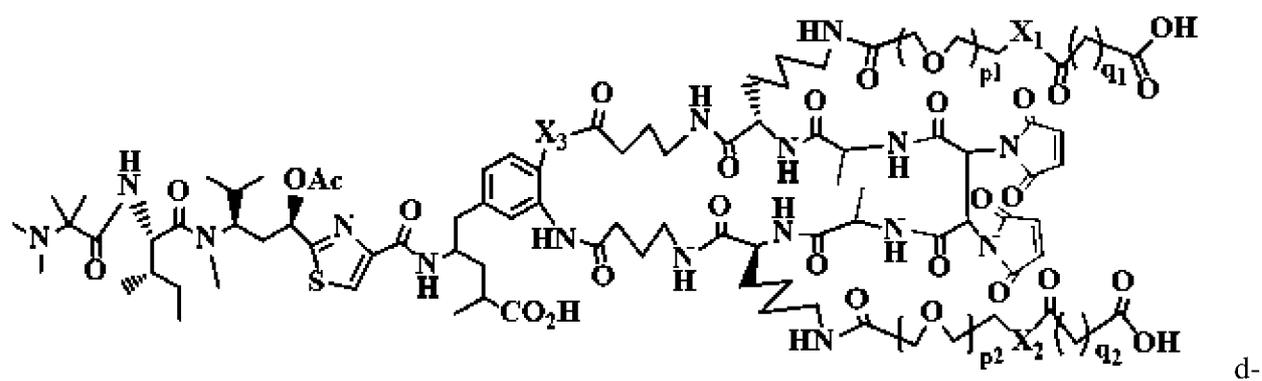
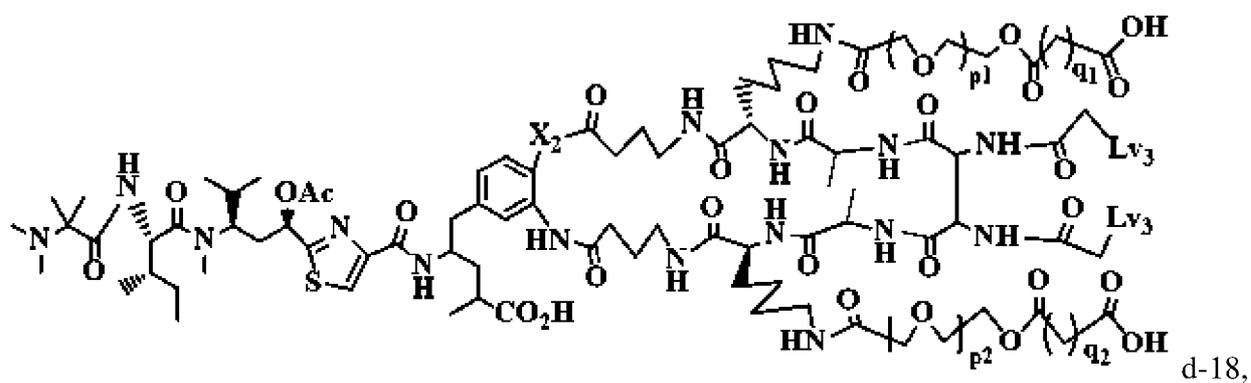
d-

16,

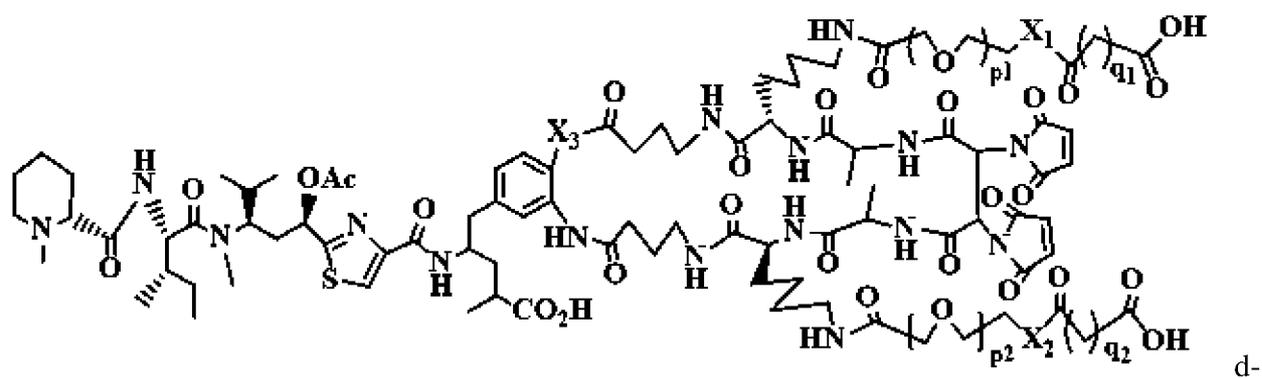


d-

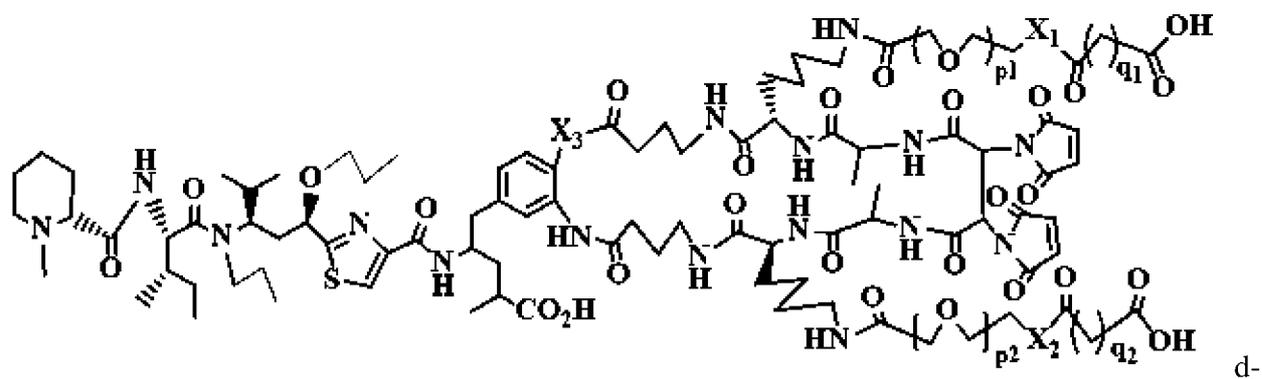
17,



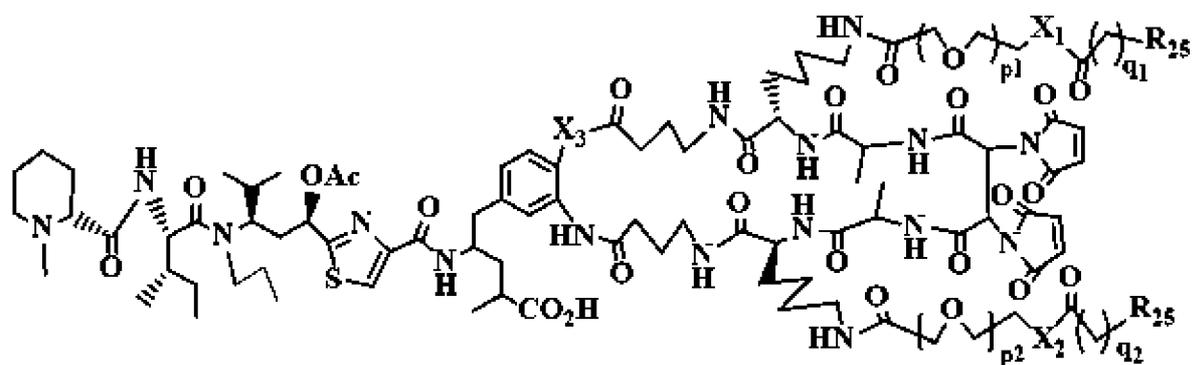
19,



20,

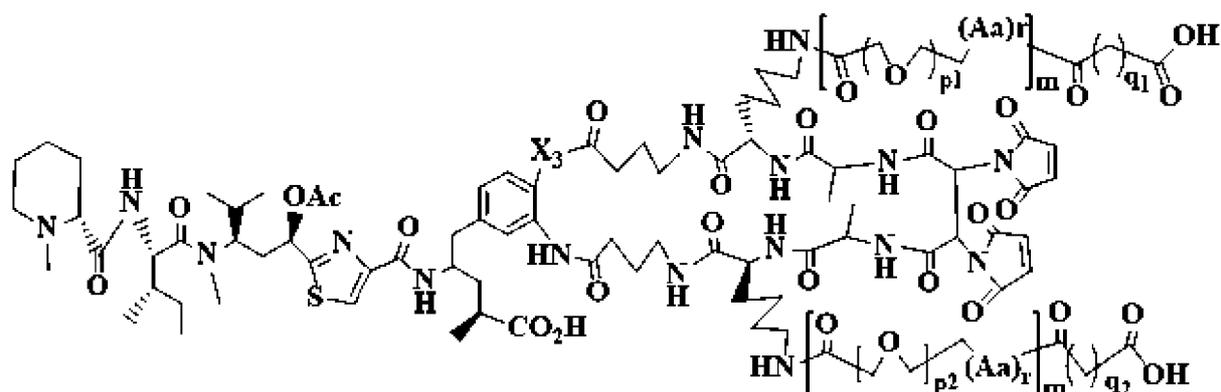


21,



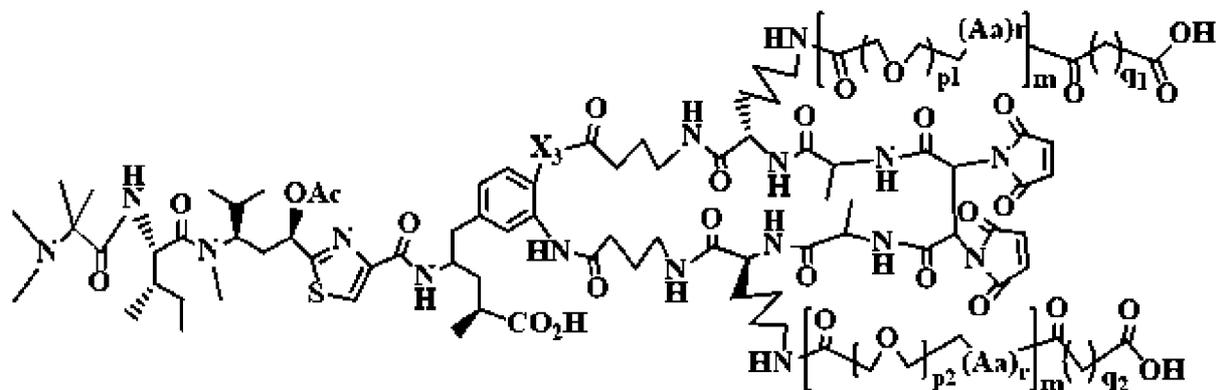
d-

22,



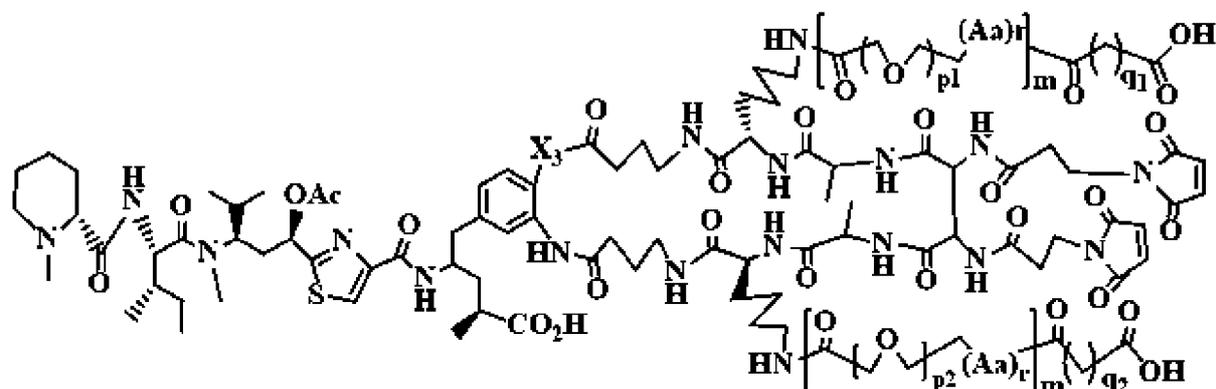
d-

23,



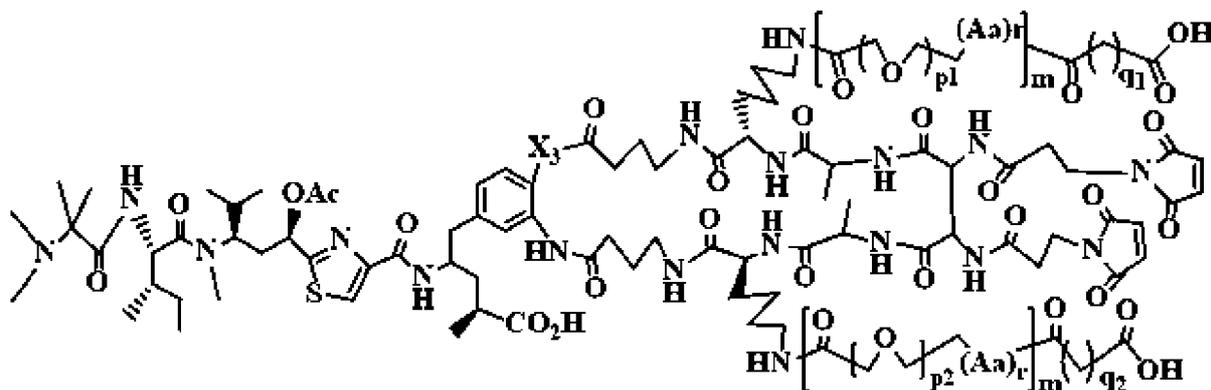
d-

24,



d-

25,



d-26,

где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $p$ ,  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $Lv_3$ ,  $(Aa)_r$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{25'}$  и  $m$  описаны выше.

Настоящее изобретение также относится к способу получения конъюгата связывающейся с клеткой молекулы и аналога тубулизина формулы (I) и формулы (III), а также к применению конъюгатов формулы (I) и формулы (I).

Связывающийся с клеткой агент/молекула T может быть любого типа, известного в настоящее время, или который станет известным, включая молекулу, которая связывается, образует комплексы или реагирует с некоторой частью клеточной популяции, которую требуется терапевтически или иным образом биологически модифицировать. Предпочтительно связывающиеся с клеткой агент/молекула представляют собой иммунотерапевтический белок, антитело, одноцепочечное антитело; фрагмент антитела, который связывается с клеткой-мишенью; моноклональное антитело; одноцепочечное моноклональное антитело; или фрагмент моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью; химерное антитело; фрагмент химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью; домен антитела; фрагмент домена антитела, который связывается с клеткой-мишенью; аднектины, которые имитируют антитела; белки DARP; лимфокин; гормон; витамин; фактор роста; колониестимулирующий фактор; или переносящую питательные вещества молекулу (трансферрин); связывающие пептиды, содержащие более четырех аминокислот, или белок, или антитело, или малую молекулу, связывающуюся с клеткой или лиганд, прикрепленный к альбумину, полимерам, дендримерам, липосомам, наночастицам, везикулам или (вирусным) капсидам;

Предпочтительно  $Lv_1$  и  $Lv_2$  вступают в реакцию с парами тиолов связывающегося с клеткой агента/молекулы. Тиолы предпочтительно представляют собой пары атомов серы восстановленных из дисульфидных связей внутренней цепи агента, связывающегося с клеткой посредством восстанавливающего агента, выбранного из *дитиотреитола* (DTT), дитиоэритритола (DTE), L-глутатиона (GSH), трис(2-карбоксиэтил)фосфина (TCEP), 2-меркаптоэтиламина ( $\beta$ -MEA), *или/и бета-меркаптоэтанола* ( $\beta$ -ME, 2-ME).

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ АНАЛОГА ТУБУЛИЗИНА СО СВЯЗЫВАЮЩИМИСЯ С КЛЕТКОЙ МОЛЕКУЛАМИ С ПОМОЩЬЮ СВЯЗИ НА БОКОВОЙ ЦЕПИ

Получение конъюгатов аналога тубулизина со связывающимися с клетками

молекулами по настоящему изобретению и пути синтеза для получения конъюгатов с помощью связи на боковой цепи представлены на Фиг. 1-51.

Конъюгаты формулы (I) и (III) могут быть получены через промежуточные соединения формул (IV) и (V) соответственно. В общем, аналоги тубулизина формулы (IV) и (V) синтезируют так, чтобы они имели функциональные группы  $L_{v1}$  и  $L_{v2}$ , которые могут легко реагировать со связывающейся с клеткой молекулой или модифицированной связывающейся с клеткой молекулой. Синтез аналогов тубулизина формулы (IV) и (V) некоторых препаратов формулы (I) и (III) показаны структурно на Фиг. 1~51.

Для синтеза конъюгата формулы (I), в общем, функциональная группа  $L_{v1}$  формулы (IV) вступает в реакцию с одним, двумя или более остатками связывающейся с клеткой молекулы при 0-60°C, pH 5~9, в водной среде с добавлением или без добавления 0~30% смешиваемых с водой (смешивающихся) органических растворителей, таких как ДМА, ДМФА, этанол, метанол, ацетон, ацетонитрил, ТГФ, изопропанол, диоксан, пропиленгликоль или этилендиол, с последующей диализом или хроматографической очисткой с образованием конъюгата соединения формулы (I). Часть остатка (реакционноспособная группа для конъюгации) связывающейся с клеткой молекулы может быть получена с помощью белковой инженерии.

Конъюгаты формулы (III) также могут быть получены посредством реакции функциональной группы  $L_{v1}$  и  $L_{v2}$  линкеров формулы (V) с двумя или более остатками связывающейся с клеткой молекулы, предпочтительно с парой свободных тиолов, образующихся в результате восстановления дисульфидных связей связывающейся с клеткой молекулы при 0-60°C, pH 5~9, в водной среде с добавлением или без добавления 0~30% смешиваемых с водой (смешивающихся) органических растворителей с образованием молекулы конъюгата. Пары тиолов являются предпочтительными парами дисульфидных связей, восстановленных из дисульфидных связей внутренней цепи молекулы, связывающейся с клеткой посредством восстанавливающего агента, который может быть выбран из дитиотреитола (DTT), дитиозеритритола (DTE), L-глутатиона (GSH), трис(2-карбокsetил)фосфина (TCEP), 2-меркаптоэтиламина ( $\beta$ -MEA), или/и бета меркаптоэтанола ( $\beta$ -ME, 2-ME) при pH 4~9 в водной среде с добавлением или без добавления 0~30% смешиваемых с водой (смешивающихся) органических растворителей.

Реакционноспособные группы  $L_{v1}$  и  $L_{v2}$  формулы (IV) и формулы (V), которые могут быть независимо дисульфидом, тиолом, сложным тиоэфиром, малеимидо, галоген-замещенными малеимидами, галогенацетилом, азидом, 1-ином, кетоном, альдегидом, алкоксиамино, трифлатом, карбонилимидазолом, тозилатом, мезилатом, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонатом или сложными эфирами карбоновых кислот и нитрофенола, N-гидроксисукцинимидом (NHS), фенолом; динитрофенолом, пентафторфенолом, тетрафторфенолом, дифторфенолом, монофторфенолом, пентахлорфенолом, дихлорфенолом, тетрахлорфенолом, 1-гидроксibenзотриазолом, ангидридами или гидразидами, или другими производными сложных эфиров кислоты, которые могут вступить в реакцию с одной, двумя или более группами на связывающейся

с клеткой молекуле/агенте, одновременно или последовательно при 0-60°C, pH 4-9,5, в водной среде с добавлением или без добавления 0-30% смешиваемых с водой (смешивающихся) органических растворителей с получением конъюгата формулы (I) и формулы (III) после очистки на колонке или диализа. Реакционноспособные группы Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub> формулы (IV) и формулы (V) вступают в реакцию со связывающейся с клеткой молекулой различными путями, соответственно. Например, связь, содержащая дисульфидные связи в конъюгате связывающегося с клеткой агента и аналога тубулизина формулы (I), достигается посредством дисульфидного обмена между дисульфидной связью в модифицированном связывающемся с клеткой агенте и Lv<sub>1</sub> и Lv<sub>2</sub>, содержащими свободную тиольную группу, или посредством дисульфидного обмена между свободной тиольной группой в модифицированном связывающемся с клеткой агенте и дисульфидной связью на Lv<sub>1</sub> и/или Lv<sub>2</sub>. Чтобы ускорить реакцию дисульфидного обмена, дисульфидная группа обычно представляет собой группу дисульфанилпиридина, дисульфанилнитропиридина, дисульфанилнитробензола, дисульфанилнитробензойной кислоты или дисульфанилдинитробензола и т. п. Связь, содержащая тиоэфирные связи в конъюгате формулы (I) и формулы (III) достигается посредством реакции малеимида, или галогенацетила, или этилсульфонил на модифицированном связывающемся с клеткой агенте либо на аналоге тубулизина формулы (IV) и формулы (V) со свободной тиольной группой на аналоге тубулизина формулы (IV) и формулы (V) или на модифицированном связывающемся с клеткой агенте, соответственно. Связь, содержащая кислотнo-лабильную гидразоновую связь в конъюгатах, может быть получена посредством реакции карбонильной группы лекарственного средства формулы (IV) или формулы (V) или связывающейся с клеткой молекулы с гидразидным фрагментом на модифицированной связывающейся с клеткой молекуле или на лекарственном средстве формулы (IV) и формулы (V) соответственно, способами известными в данной области техники (см., например, P. Hamann et al., *Cancer Res.* 53, 3336-34, 1993; B. Laguzza et al., *J. Med. Chem.*, 32; 548-55, 1959; P. Trail et al., *Cancer Res.*, 57; 100-5, 1997). Связь, содержащая связь триазола в конъюгатах, может быть получена посредством реакции 1-иновой группы лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V) или связывающейся с клеткой молекулы с азидным фрагментом другого аналога, соответственно, посредством клик-химии (циклоприсоединение по Хьюсгену) (Lutz, J-F. et al, 2008, *Adv. Drug Del. Rev.* 60, 958-70; Sletten, E. M. et al 2011, *AccChem. Research* 44, 666-76). Связь, содержащая связь оксима в конъюгатах, связанных через оксим, достигается посредством реакции кето- или альдегидогруппы лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V) или связывающейся с клеткой молекулы с группой оксилamina на другом аналоге, соответственно. Тиолсодержащая связывающаяся с клеткой молекула может вступать в реакцию с линкером молекулы лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V), содержащим малеимида, или галогенацетил, или этилсульфонильный заместитель при pH 5,5-9,0 в водном буфере, с образованием конъюгата формулы (I) и формулы (III) с простотиоэфирной связью. Тиолсодержащая связывающаяся с клеткой молекула может

подвергаться дисульфидному обмену с линкером лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V), содержащим пиридилдитио-фрагмент, с образованием конъюгата, содержащего дисульфидную связь. Связывающаяся с клеткой молекула, содержащая гидроксильную группу или тиоловую группу, может вступать в реакцию с линкером лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V), содержащим галоген, в частности альфа-галогенкарбоксилатом, в присутствии мягкого основания, например, pH 8,0~9,5, с получением модифицированного лекарственного средства, содержащего простозэфирную или простотиоэфирную связь. Гидроксильная или аминогруппа на связывающейся с клеткой молекуле может быть конденсирована с перекрестным линкером лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V), содержащим карбоксильную группу, в присутствии дегидратирующего агента, такого как EDC или DCC, с получением сложноэфирной связи. Связывающаяся с клеткой молекула, содержащая аминогруппу, может конденсироваться с группой карбоксилового сложного эфира NHS, имидазола, нитрофенола; N-гидроксисукцинимид (NHS); фенола; динитрофенола; пентафторфенола; тетрафторфенола; дифторфенола; монофторфенола; пентахлорфенола; трифлата; имидазола; дихлорфенола; тетрахлорфенола; 1-гидроксибензотриазола; тозилата; мезилата; или 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната на линкере лекарственного средства формулы (IV) и формулы (V) с образованием конъюгата через амидную связь.

Синтетический конъюгат может быть очищен стандартными биохимическими способами, такими как гель-фильтрация на колонке с сефадексом G25 или сефакрилом S300, адсорбционная хроматография и ионный обмен или диализ. В некоторых случаях малая молекула в качестве агента, связывающегося с клеткой (например, фолиевая кислота, меланоцитостимулирующий гормон, EGF и т. д.), конъюгированная с низкомолекулярными лекарственными средствами, может быть очищена с помощью хроматографии, такой как ВЭЖХ, колоночная хроматография среднего давления или ионообменная хроматография.

Для достижения более высокого выхода реакции конъюгации соединения формулы (I) или формулы (III) с парой свободных тиолов молекулы, связывающейся с клеткой, предпочтительно антитела, может потребоваться добавление к реакционной смеси небольшого процента смешивающихся с водой органических растворителей или агентов межфазного переноса. Сшивающий реагент (линкер) формулы (IV) или формулы (V) может быть сначала растворен в полярном органическом растворителе, который смешивается с водой, например, в различных спиртах, таких как метанол, этанол и пропанол, ацетон, ацетонитрил, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (ДМА) или диметилсульфоксид (ДМСО) в высокой концентрации, например, 1-500 мМ. В то же время, молекулу, связывающуюся с клеткой, такую как антитело, растворенную в водном буфере с pH 4~9,5, предпочтительно pH 6~8,5, при концентрации 1~50 мг/мл обрабатывают 0,5~20 эквивалентами TCEP или DTT в течение 20 минут до 48 часов. После восстановления DTT можно удалить хроматографической очисткой SEC. TCEP может быть также необязательно удален с

помощью SEC-хроматографии или может оставаться в реакционной смеси до следующей стадии реакции без дополнительной очистки, но предпочтительно ТСЕР нейтрализуют азидными соединениями, такими как 4-азидобензойная кислота, 4- (азидометил)бензойная кислота или азидо-полиэтиленгликолил (например, 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этанол) этанол). Кроме того, восстановление антител или других связывающихся с клеткой агентов с помощью ТСЕР может быть выполнено вместе с существующей молекулой линкера лекарственного средства формулы (IV) или формулы (V), для которой перекрестное конъюгирование молекул, связывающихся с клеткой, может быть достигнуто одновременно с восстановлением ТСЕР.

Водные растворы для модификации агентов, связывающихся с клеткой, забуферены между рН 4 и 9, предпочтительно между 6,0 и 7,5, и могут содержать любые ненуклеофильные буферные соли, пригодные для этих диапазонов рН. Типичные буферы включают фосфатный, ацетатный, триэтанолламин HCl, HEPES и MOPS буферы, которые могут содержать дополнительные компоненты, такие как циклодекстрины, гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин, полиэтиленгликоли, сахарозу и соли, например, NaCl и KCl. После добавления линкера лекарственного средства формулы (IV) или формулы (V) в раствор, содержащий восстановленные молекулы, связывающиеся с клеткой реакционную смесь инкубируют при температуре от 4°C до 45 °C, предпочтительно при температуре от 15°C до температуры окружающей среды. За ходом реакции можно следить, измеряя уменьшение поглощения на определенной длине волны УФ-излучения, например, при 252 нм, или увеличение поглощения на определенной длине волны УФ-излучения, например, 280 нм, или другой подходящей длине волны. После завершения реакции выделение модифицированного агента, связывающегося с клеткой, можно проводить обычным способом, используя, например, гель-фильтрационную хроматографию, ионообменную хроматографию, адсорбционную хроматографию или колоночную хроматографию на силикагеле или алюминийоксиде, кристаллизацию, препаративную тонкослойную хроматографию, ионообменную хроматографию или ВЭЖХ.

Степень модификации может быть оценена путем измерения поглощения высвобождаемых нитропиридинтионовой, динитропиридиндитионовой, пиридинтионовой, карбоксиламидопиридиндитионовой и дикарбоксиламидопиридиндитионовой групп с помощью УФ-спектров. Для конъюгирования без хромофорной группы реакцию модификации или конъюгирования можно отслеживать с помощью ЖХМС, предпочтительно с помощью ВЭЖХ-ТМС, СВЭЖХ с времяпролетной квадрупольной (QTOF) масс-спектрометрией или капиллярного электрофореза-масс-спектрометрии (КЭ-МС). Сшивающие линкеры боковой цепи, описанные в данном документе, имеют разнообразные функциональные группы, которые могут реагировать с любыми связывающимися с клеткой молекулами, в частности с модифицированной связывающейся с клеткой молекулой, которая владеет подходящим заместителем. Например, модифицированные связывающиеся с клеткой

молекулы, содержащие amino- или гидроксильный заместитель, могут вступать в реакцию с лекарственными средствами, содержащими сложный эфир N-гидроксисукцинимид (NHS), модифицированные связывающиеся с клеткой молекулы, содержащие тиольный заместитель, могут вступать в реакцию с лекарственными средствами, содержащими малеимидную или галогенацетильную группу. Кроме того, модифицированные связывающиеся с клеткой молекулы, содержащие карбонильный (кетонный или альдегидный) заместитель, введенный посредством белковой инженерии, ферментативной реакции или химической модификации, могут вступать в реакцию с лекарственными средствами, содержащими гидразид или алкоксиамин. Специалист в данной области техники может легко определить, какой модифицированный линкер лекарственного средства использовать, основываясь на известной реакционной способности доступной функциональной группы на модифицированных связывающихся с клеткой молекулах.

### СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С КЛЕТКОЙ АГЕНТЫ

Связывающаяся с клеткой молекула, С<sub>b</sub>, которая содержит конъюгаты и модифицированные связывающиеся с клеткой агенты по настоящему изобретению, может быть любого типа, известного в настоящее время, или который станет известным, молекула, которая связывается, образует комплексы или реагирует с фрагментом популяции клеток, который является терапевтически или иным образом биологически модифицированным.

Молекулы/агенты, связывающиеся с клеткой, включают, без ограничений, белки с большой молекулярной массой, такие как, например, антитело, антитело-подобный белок, полноразмерные антитела (поликлональные антитела, моноклональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела); одноцепочечные антитела; фрагменты антител, такие как Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, F<sub>v</sub>, [Parham, J. Immunol. 131, 2895-902 (1983)], фрагменты, полученные из библиотеки экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR, диатело, триатело, тетратело, миниантитело, малые иммунные белки (SIP) и эпителио-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленного, которые иммуно-специфически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами, микробными антигенами или белком, генерируемым иммунной системой, который способен распознавать, связываться с конкретным антигеном или проявлять желаемую биологическую активность (Miller et al (2003) J. of Immunology 170: 4854-61); интерфероны (такие как тип I, II, III); пептиды; лимфокины, такие как IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, GM-CSF, интерферон-гамма (IFN-γ); гормоны, такие как инсулин, TRH (тиреотропин-рилизинг-гормоны), MSH (меланоцит-стимулирующий гормон), стероидные гормоны, такие как андрогены и эстрогены, меланоцит-стимулирующий гормон (MSH); факторы роста и колониестимулирующие факторы, такие как эпидермальные факторы роста (EGF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), трансформирующие факторы роста (TGF), такие как TGFα, TGFβ, инсулин и инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II) G-CSF, M-CSF и GM-CSF [Burgess, Immunology Today, 5, 155-8

(1984)]; факторы роста коровьей оспы (VGF); факторы роста фибробластов (FGF); белки с меньшей молекулярной массой, полипептиды, пептиды и пептидные гормоны, такие как бомбезин, гастрин, гастрин-рилизинг пептид; полученные из тромбоцитов факторы роста; интерлейкин и цитокины, такие как интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), факторы, ингибирующие лейкемию, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF); витамины, такие как фолат; апопротеины и гликопротеины, такие как трансферрин [O'Keefe et al., 260 J. Biol. Chem. 932-7 (1985)]; связывающие сахар белки или липопротеины, такие как лектины; молекулы, переносящие питательные вещества в клетку; и низкомолекулярные ингибиторы, такие как ингибиторы простат-специфического мембранного антигена (PSMA) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), непептиды или любые другие молекулы, связывающиеся с клеткой, или вещества, такие как биоактивные полимеры (Dhar, et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 2008, 105, 17356-61); гибридные белки; ингибиторы киназы; нацеленные на гены агенты; биологически активные дендримеры (Lee, et al, Nat. Biotechnol. 2005, 23, 1517-26; Almutairi, et al; Proc. Natl. Acad. Sci. 2009, 106, 685-90); наночастицы (Liong, et al, ACS Nano, 2008, 2, 1309-12; Medarova, et al, Nat. Med. 2007, 13, 372-7; Javier, et al, Bioconjugate Chem. 2008, 19, 1309-12); липосомы (Medinai, et al., Curr. Phar. Des. 2004, 10, 2981-9); вирусные капсиды (Flenniken, et al., Viruses Nanotechnol. 2009, 327, 71-93).

Обычно при наличии подходящего моноклонального антитела оно является предпочтительным в качестве агента, связывающегося с поверхностным клеточным рецептором. И антитело может быть мышинным, человеческим, гуманизированным, химерным или полученным из других видов.

Производство антител, используемых в настоящем изобретении, включает процедуры *in vivo* или *in vitro*, или их комбинации. Способы получения поликлональных антирецепторных пептидных антител хорошо известны в данной области техники, например, в патенте США № 4,493,795 (Nestor et al). Моноклональное антитело обычно получают путем слияния клеток миеломы с клетками селезенки мыши, которая была иммунизирована желаемым антигеном (Köhler, G.; Milstein, C. (1975). Nature 256: 495-7). Подробные процедуры описаны в публикации *Antibodies--A Laboratory Manual*, Harlow and Lane, eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1988), которая включена в настоящий документ путем ссылки. В частности, моноклональные антитела получают иммунизацией мышей, крыс, хомяков или любого другого млекопитающего антигеном, представляющим интерес, таким как интактная клетка-мишень, антигены, выделенные из клетки-мишени, цельный вирус, аттенуированный цельный вирус и вирусные белки. Спленоциты обычно сливают с клетками миеломы с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ) 6000. Слитые гибриды отбираются по их чувствительности к НАТ (гипоксантин-аминоптерин-тимин). Гибридомы, продуцирующие моноклональное антитело, пригодное для применения в практике данного изобретения, идентифицируются по их способности иммунореактивно реагировать с указанными рецепторами или ингибировать активность рецептора на клетках-мишенях.

Моноклональное антитело, используемое в настоящем изобретении, может быть получено путем инициирования культуры моноклональной гибридомы, содержащей питательную среду, содержащую гибридому, которая секретирует молекулы антител соответствующей антигенной специфичности. Культуру поддерживают в условиях и в течение периода времени, достаточного для гибридомы, чтобы секретировать молекулы антитела в среду. Среду, содержащую антитело, затем собирают. Молекулы антител могут быть затем выделены хорошо известными методами, такими как аффинная хроматография с белком-А; анионная, катионная, гидрофобная или размерная эксклюзионная хроматография (в частности, по сродству к специфическому антигену после белка А и хроматографии на размерной колонке); центрифугирование, дифференциальная растворимость или любая другая стандартная методика очистки белков.

Среды, пригодные для приготовления данных композиций, хорошо известны в данной области техники и коммерчески доступны, и включают синтетические питательные среды. Типичной синтетической средой является минимальная необходимая среда Дульбекко (DMEM; Dulbecco et al., *Virology* 8, 396 (1959)) с добавлением 4,5 г/л глюкозы, 0-20 мМ глутамина, 0~20% фетальной сыворотки теленка, нескольких м.ч. тяжелых металлов, таких как Cu, Mn, Fe или Zn, и т. д., или/и других тяжелых металлов, добавленных в форме их солей и с антипенообразователем, таким как блок-сополимер полиоксиэтилена-полиоксипропилена.

Кроме того, продуцирующие антитела клеточные линии также могут быть созданы с помощью методов, отличных от слияния, таких как прямая трансформация В-лимфоцитов онкогенной ДНК или трансфекция онковирусом, таким как вирус Эпштейна - Барр (EBV, также называемый герпесвирусом человека 4 (HHV-4)) или герпесвирус, связанный с саркомой Капоши (KSHV). См., патенты США № 4,341,761; 4,399,121; 4,427,783; 4,444,887; 4,451,570; 4,466,917; 4,472,500; 4,491,632; 4,493,890. Моноклональное антитело также может быть получено через антирецепторный пептид или пептиды, содержащие карбоксильный конец, что хорошо известно в данной области техники. См. публикацию Niman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 4949-53 (1983); Geysen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 178-82 (1985); Lei et al. *Biochemistry* 34(20): 6675-88, (1995). Как правило, антирецепторный пептид или пептидный аналог используют либо отдельно, либо в виде конъюгата с иммуногенным носителем, в качестве иммуногена для получения антирецепторных пептидных моноклональных антител.

Существует также ряд других хорошо известных способов получения моноклональных антител в качестве связывающих молекул в данном изобретении. Особенно полезными являются методы получения полностью человеческих антител. Одним из методов является технология фагового дисплея, которая может быть использована для выбора ряда антител человека, специфически связывающихся с антигеном, с использованием методов аффинного обогащения. Фаговый дисплей был подробно описан в литературе, и создание и скрининг библиотек фагового дисплея хорошо известны в данной области техники, см., например, Dente et al, *Gene*. 148(1):7-13

(1994); Little et al, *Biotechnol Adv.* 12(3): 539-55 (1994); Clackson et al., *Nature* 352: 264-8 (1991); Huse et al., *Science* 246: 1275-81 (1989).

Моноклональные антитела, полученные методом гибридомы от другого вида, кроме человека, такого как мышь, могут быть гуманизированы, чтобы избежать выработки человеческих антител к антигенам мыши при введении в организм человека. Среди наиболее распространенных методов гуманизации антител - трансплантация областей, определяющих комплементарность и повторная перекладка. Данные способы были подробно описаны, см., например, патент США № 5,859,205 и 6,797,492; Liu et al, *Immunol Rev.* 222: 9-27 (2008); Almagro et al, *Front Biosci.* 13: 1619-33 (2008); Lazar et al, *Mol Immunol.* 44(8): 1986-98 (2007); Li et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 103(10): 3557-62 (2006), каждый из которых включен в данный документ путем ссылки. Полностью человеческие антитела также могут быть получены путем иммунизации иммуногена трансгенных мышей, кроликов, обезьян или других млекопитающих, несущих большие части тяжелых и легких цепей человеческого иммуноглобулина. Примерами таких мышей являются: Xenomouse. (Abgenix/Amgen), HuMAb-Mouse (Medarex/BMS), VelociMouse (Regeneron), см. также патенты США № 6,596,541, 6,207,418, 6,150,584, 6,111,166, 6,075,181, 5,922,545, 5,661,016, 5,545,806, 5,436,149 и 5,569,825. В терапии человека переменные области мыши и константные области человека также можно объединить для создания так называемых «химерных антител», которые являются значительно менее иммуногенными для человека, чем мышиные mAb (Kipriyanov et al, *Mol Biotechnol.* 26: 39-60 (2004); Houdebine, *Curr Opin Biotechnol.* 13: 625-9 (2002), каждая из которых включена в данный документ путем ссылки). Кроме того, сайт-направленный мутагенез в переменной области антитела может приводить к антителу с более высокой аффинностью и специфичностью к его антигену (Brannigan et al, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 3: 964-70, (2002)); Adams et al, *J Immunol Methods.* 231: 249-60 (1999)) и обмен константными областями mAb может улучшить его способность опосредовать эффекторные функции связывания и цитотоксичность.

Антитела, иммуноспецифичные относительно антигена злокачественной клетки, также могут быть получены коммерческим путем или получены любым способом, известным специалисту в данной области техники, таким как, например, методы химического синтеза или рекомбинантной экспрессии. Нуклеотидная последовательность, кодирующая антитела, иммуноспецифичные к антигену злокачественных клеток, может быть получена коммерчески, например, из базы данных GenBank или подобной базы данных, литературных публикаций или путем обычного клонирования и секвенирования.

Помимо антитела, пептид или белок, которые связывают/блокируют/нацелены или каким-либо другим образом взаимодействуют с эпитопами или соответствующими рецепторами на клетке-мишени, могут быть использованы в качестве связывающейся молекулы. Данные пептиды или белки могут представлять собой любой случайный пептид или белки, которые имеют сходство к эпитопам или соответствующим рецепторам, и они не обязательно должны принадлежать к семейству иммуноглобулинов.

Данные пептиды могут быть выделены с помощью тех же методов, что используются для антител фагового дисплея (Szardenings, J Recept Signal Transduct Res. 2003, 23(4): 307-49). Использование пептидов из таких случайных пептидных библиотек может быть аналогичным антителам и фрагментам антител. Связывающие молекулы пептидов или белков могут быть конъюгированы или связаны с большими молекулами или материалами, такими как, без ограничений, альбумин, полимер, липосома, наночастица, дендример, при условии, что такое присоединение позволяет пептиду или белку сохранить его антигенсвязывающую специфичность.

Примеры антител, используемых для конъюгирования лекарственных средств через линкеры данного изобретения для лечения рака, аутоиммунного заболевания и/или инфекционного заболевания, включают, без ограничений, 3F8 (антитело к GD2), абаговомаб (антитело к CA-125), абциксимаб (антитело к CD41 (интегрин альфа-IIb), адалимумаб (анти-TNF- $\alpha$ ), адекатумумаб (антитело к EpCAM, CD326), афелимомаб (антитело к TNF- $\alpha$ ); афутузумаб (антитело к CD20), алацизумаб пегол (антитело к VEGFR2), ALD518 (антитело к IL-6), алемтузумаб (капмат, мабкампат, антитело к CD52), алтумомаб (антитело к SEA), анатумомаб (антитело к TAG-72), анрукинзумаб (ИМА-638, антитело к IL-13), аполизумаб (антитело к HLA-DR), арцитумомаб (антитело к SEA), азелизумаб (антитело к L-селектину (CD62L), атлизумаб (тоцилизумаб, актемра, роактемра, антитело к IL-6 рецептору), аторолимумаб (антитело к резус-фактору), бапинеузумаб (антитело к бета-амилоиду), базиликсимаб (симулект, антитело к CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-2)), бавитуксимаб (антитело к фосфатидилсерину), бектумомаб (лимфоскан, антитело к CD22), белимумаб (бенлиста, лимфостат-В, антитело к BAFF), бенрализумаб (антитело к CD125), бертилимумаб (антитело к CCL11 (эотаксин-1)), безилесомаб (сцинтимун, антитело к SEA-связанному антигену), бевацизумаб (авастин, антитело к VEGF-A), бициромаб (фибрисцинт, антитело к фибрин II бета-цепи), биватузумаб (антитело к CD44 v6), блинатумомаб (BiTe, антитело к CD19), брентуксимаб (сAC10, антитело к CD30 TNFRSF8), брякинумаб (антитело к IL-12, IL-23) канакинумаб (иларис, антитело к IL-1), кантузумаб (C242, антитело к CanAg), капромаб, катумаксомаб (ремоваб, антитело к EpCAM, антитело к CD3), CC49 (антитело к TAG-72), целделизумаб (антитело к CD4), цертолизумаб пегол (цимзиа, антитело к TNF- $\alpha$ ), цетуксимаб (эрбитукс, ИМС-C225, антитело к EGFR), цитатузумаб богатокс (антитело к EpCAM), циксутузумаб (антитело к IGF-1), кленоликсимаб (антитело к CD4), кливатузумаб (антитело к MUC1), конатумумаб (антитело к TRAIL-R2), CR6261 (антитело к гемагглютиниину гриппа А), дацетузумаб (антитело к CD40), даклизумаб (зенапакс, антитело к CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-2)), даратумумаб (антитело к CD38 (циклическая АДФ-рибоза гидролаза), денозумаб (пролиа, антитело к RANKL), детумомаб (антитело к клеткам В-лимфомы), дорлимомаб, дорликсизумаб, экромексимаб (антитело к GD3 ганглиозиду), экулизумаб (солирис, антитело к C5), эдобакомаб (антитело к эндотоксину), эдреколомаб (ранорекс, MAb17-1A, антитело к EpCAM), эфализумаб (раптива, антитело к LFA-1 (CD11a)), эфунгумаб (микограб, антитело к Hsp90), элотузумаб (антитело к SLAMF7), элсилимомаб (антитело к

IL-6), энлимомаб пегол (антитело к ICAM-1 (CD54)), эпитумомаб (антитело к эписиалину), эпрутузумаб (антитело к CD22), эрлизумаб (антитело к ITGB2 (CD18)), эртумаксумаб (рексомун, антитело к HER2/neu, CD3), этарацизумаб (абегрин, антитело к интегрину  $\alpha_v\beta_3$ ), эксбивирумаб (антитело к поверхностному антигену гепатита В), фанолесумаб (нейтроспек, антитело к CD15), фаралимомаб (антитело к интерфероновому рецептору), фарлетузумаб (антитело к фолатному рецептору 1), фелвизумаб (антитело к респираторному синцитиальному вирусу), фезакинумаб (антитело к IL-22), фигитумумаб (антитело к IGF-1 рецептору), фонолизумаб (антитело к IFN- $\gamma$ ), форавирумаб (антитело к гликопротеину вируса бешенства), фрезолимумаб (антитело к TGF- $\beta$ ), галиксимаб (антитело к CD80), гантенерумаб (антитело к бета-амилоиду), гавилимомаб (антитело к CD147 (базигин)), гемтузумаб (антитело к CD33), гирентуксимаб (антитело к карбоангидразе 9), глембатумумаб (CR 011, антитело к GPNMB), голимумаб (симпони, антитело к TNF- $\alpha$ ), гомиликсимаб (антитело к CD23 (IgE-рецептор)), ибализумаб (антитело к CD4), ибритумомаб (антитело к CD20), иговомаб (индимацис-125, антитело к CA-125), имциромаб (миосцинт, антитело к сердечному миозину), инфликсимаб (ремикад, антитело к TNF- $\alpha$ ), интетумумаб (антитело к CD51), инолимомаб (антитело к CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-2)), инотузумаб (антитело к CD22), ипилимумаб (антитело к CD152), иратумумаб (антитело к CD30 (TNFRSF8)), келиксимаб (антитело к CD4), лабетузумаб (CEA-сид, антитело к CEA), лебрикизумаб (антитело к IL-13), лемалесумаб (антитело к NCA-90 (гранулоцитарный антиген)), лерделимумаб (антитело к TGF бета 2), лексатумумаб (антитело к TRAIL-R2), либивирумаб (антитело к поверхностному антигену гепатита В), линтузумаб (антитело к CD33), лукатумумаб (антитело к CD40), люмиксимаб (антитело к CD23 (IgE-рецептор)), мапатумумаб (антитело к TRAIL-R1), маслимомаб (антитело к Т-клеточному рецептору), матузумаб (антитело к EGFR), меполизумаб (босатрия, антитело к IL-5), метелимумаб (антитело к TGF бета 1), милатузумаб (антитело к CD74), минретумомаб (антитело к TAG-72), митумомаб (BEC-2, антитело к GD3 ганглиозиду), моролимумаб (антитело к резус-фактору), мотавизумаб (нумакс, антитело к респираторному синцитиальному вирусу), муромонаб-CD3 (ортоклон ОКТ3, антитело к CD3), наколомаб (антитело к C242), наптумомаб (антитело к 5T4), натализумаб (тисабри, антитело к интегрину  $\alpha_4$ ), небакумаб (антитело к эндотоксину), нецитумумаб (антитело к EGFR), нерелимомаб (антитело к TNF- $\alpha$ ), нимотузумаб (терацим, тералок, антитело к EGFR), нофетумомаб, окрелизумаб (антитело к CD20), одулимомаб (афолимомаб, антитело к LFA-1 (CD11a)), офатумумаб (арзерра, антитело к CD20), оларатумумаб (антитело к PDGF-R $\alpha$ ), омализумаб (ксолаир, антитело к Fc области IgE), опортузумаб (антитело к EpCAM), ореговомаб (оварекс, антитело к CA-125), отеликсизумаб (антитело к CD3), пагибаксимаб (анти-липотейхоевая кислота), паливизумаб (синаджис, аббосинаджис, антитело к респираторному синцитиальному вирусу), панитумумаб (вектибикс, ABX-EGF, антитело к EGFR), панобакумаб (антитело к *Pseudomonas aeruginosa*), пасколизумаб (антитело к IL-4), пемтумомаб (терагин, антитело к MUC1), пертузумаб (омнитарг, 2C4, антитело к HER2/neu), пекселизумаб (антитело к C5),

пintумомаб (антитело к антигену аденокарциномы), приликсимаб (антитело к CD4), притумумаб (антитело к виментину), PRO 140 (антитело к CCR5), ракотумомаб (1E10, анти-(N-гликолилнейраминавая кислота (NeuGc, NGNA)-ганглиозиды GM3)), рафивирумаб (антитело к гликопротеину вируса бешенства), рамукирумаб (антитело к VEGFR2), ранибизумаб (люцентис, антитело к VEGF-A), раксибакумаб (антитело к токсину сибирской язвы, защитный антиген), регавирумаб (антитело к цитомегаловирусному гликопротеину B), реслизумаб (антитело к IL-5), рилотумумаб (антитело к HGF), ритуксимаб (мабтера, ритуксанмаб, антитело к CD20), робатумумаб (антитело к рецептору IGF-1), ронтализумаб (антитело к IFN- $\alpha$ ), ровелизумаб (леукарест, антитело к CD11, CD18), руплизумаб (антова, антитело к CD154 (CD40L)), сатумомаб (антитело к TAG-72), севирумаб (антитело к цитомегаловирусу), сибротузумаб (антитело к FAP), сифалимумаб (антитело к IFN- $\alpha$ ), силтуксимаб (антитело к IL-6), сиплизумаб (антитело к CD2)), (смарт) MI95 (антитело к CD33), соланезумаб (антитело к бета-амилоиду), сонепцизумаб (антитело к сфингозин-1-фосфату), сонтузумаб (антитело к эпизиалину), стамулумаб (антитело к миостатину), сулесомаб (лейкоскан, антитело к NCA-90 (гранулоцитарный антиген), такатузумаб (антитело к альфа-фетопропротеину), тадоцизумаб (антитело к интегрину  $\alpha_{\text{V}}\beta_3$ ), тализумаб (антитело к IgE), танезумаб (антитело к NGF), таплитумомаб (антитело к CD19), тефибазумаб (аурексис, антитело к агглютинирующему фактору A), телимомаб, тенатумомаб (антитело к тенасцину C), тенеликсимаб (антитело к CD40), теплизумаб (антитело к CD3), TGN1412 (антитело к CD28), тицилимумаб (тремелимумаб, антитело к CTLA-4)), тигатузумаб (антитело к TRAIL-R2), TNX-650 (антитело к IL-13), тоцилизумаб (атлизумаб, актемра, роактемра, антитело к IL-6 рецептору)), торализумаб (антитело к CD154 (CD40L)), тозитумомаб (антитело к CD20), трастузумаб (герцептин, антитело к HER2/neu), тремелимумаб (антитело к CTLA-4), тукотузумаб целмолейкин (антитело к EPCAM), тувирумаб (антитело к вирусу гепатита B), уртоксазумаб (антитело к Escherichia coli), устекинумаб (стелара, антитело к IL-12, IL-23), вапаликсимаб (антитело к AOC3 (VAP-1)), ведолизумаб ((антитело к интегрину  $\alpha_4\beta_7$ ), велтузумаб (антитело к CD20), вепалимомаб (антитело к AOC3 (VAP-1)), визилизумаб (нувион, антитело к CD3), витаксин (антитело к сосудистому интегрину  $\alpha_{\text{V}}\beta_3$ ), волоциксимаб (антитело к интегрину  $\alpha_5\beta_1$ ), вотумумаб (хюмаспект, противоопухолевый антиген STAA16.88), залутумумаб (хюмакс-EGFr, антитело к EGFR), занолимумаб (хюмакс-CD4, антитело к CD4), зиралимумаб (антитело к CD147 (базигин)), золимомаб (антитело к CD5), этанерсепт (Enbrel®), алефасепт (Amevive®), абатасепт (Ogencia®), рилонасепт (аркалист), 14F7 [антитело к IRP-2 (железо-регулирующий белок 2)], 14G2a (антитело к GD2 ганглиозиду, от Нац. Инст онкологии для меланомы и солидных опухолей), J591 (антитело к PSMA для лечения рака простаты, Вейл Корнеллская медицинская школа), 225.28S [антитело к HMW-MAA (высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген), Sorin Radiofarmaci S.R.L. (Милан, Италия) для меланомы], COL-1 (антитело к CEACAM3, CGM1, от Нац. инст. онкологии США для лечения колоректального и желудочного рака), CYT-356 (Oncoltad®,

для лечения рака простаты), HNK20 (OraVax Inc. для лечения респираторно-синцитиального вируса), иммуПАИТ (от Immunomedics для НХЛ), Lym-1 (антитело к HLA-DR10, Peregrine Pharm. для лечения онкологических заболеваний), МАК-195F [антитело к TNF (фактор некроза опухоли; TNFA, TNF-альфа; TNFSF2), от Abbott/Knoll для лечения септического токсического шока], MEDI-500 [T10B9, антитело к CD3, TR $\alpha$ β (Т-клеточный рецептор альфа/бета), комплексный, от MedImmune Inc для лечения реакции «трансплантат против хозяина», RING SCAN [антитело к TAG 72 (связанный с опухолью гликопротеин 72), от Neorlobe Corp. для лечения рака молочной железы, толстой кишки и прямой кишки], авицидин (антитело к EPCAM (молекула адгезии эпителиальных клеток), антитело к TACSTD1 (кальциевый сигнальный преобразователь 1, связанный с опухолью), антитело к GA733-2 (белок, ассоциированный с опухолью желудочно-кишечного тракта 2), антитело к EGP-2 (эпителиальный гликопротеин 2); антитело к KSA; KS1/4-антиген; M4S; опухолевый антиген 17-1A; CD326 от NeoRx Corp. для лечения рака толстой кишки, яичников, предстательной железы и НХЛ]; лимфоцид (Immunomedics, Нью Джерси), смарт ID10 (Protein Design Labs), онколим (Techniclone Inc, Калифорния), алломюн (BioTransplant, Калифорния), антитело к VEGF (Genentech, Калифорния); CEAcide (Immunomedics, Нью Джерси), IMC-1C11 (ImClone, Нью Джерси) и цетуксимаб (ImClone, Нью Джерси).

Другие антитела в качестве молекул/лигандов, связывающихся с клеткой включают, без ограничений, антитела к следующим антигенам: аминопептидаза N (CD13), аннексин A1, B7-H3 (CD276, различные виды рака), CA125 (яичники), CA15-3 (карциномы), CA19-9 (карциномы), L6 (карциномы), Lewis Y (карциномы), Lewis X (карциномы), альфа-фетопропротеин (карциномы), CA242 (колоректальный), плацентарная щелочная фосфатаза (карциномы), простат-специфический антиген (рак простаты), простатическая кислотная фосфатаза (рак простаты), эпидермальный фактор роста (карциномы), CD2 (болезнь Ходжкина, НХЛ лимфома, множественная миелома), CD3-эпсилон (Т-клеточная лимфома, рак легких, рак молочной железы, рак яичников, аутоиммунные заболевания, злокачественный асцит), CD19 (злокачественные опухоли В-клеток), CD20 (неходжкинская лимфома), CD22 (лейкоз, лимфома, множественная миелома, СКВ), CD30 (лимфома Ходжкина), CD33 (лейкоз, аутоиммунные заболевания), CD38 (множественная миелома), CD40 (лимфома, множественная миелома, лейкоз (CLL)), CD51 (метастатическая меланома, саркома), CD52 (лейкоз), CD56 (мелкоклеточный рак легких, рак яичников, клеточная карцинома Меркеля и жидкая опухоль, множественная миелома), CD66e (рак), CD70 (метастатический почечно-клеточный рак и неходжкинская лимфома), CD74 (множественная миелома), CD80 (лимфома), CD98 (рак), муцин (карцинома), CD221 (солидные опухоли), CD227 (рак молочной железы, рак яичников), CD262 (НМРЛ и другие виды рака), CD309 (рак яичников), CD326 (солидные опухоли), CEACAM3 (колоректальный рак, рак желудка), CEACAM5 (карциноэмбриональный антиген; CEA, CD66e) (рак молочной железы, колоректальный рак и рак легких), DLL3 (дельта-подобный-3), DLL4 (дельта-подобный-4), EGFR (рецептор эпидермального

фактора роста, различные виды рака), CTLA4 (меланома), CXCR4 (CD184, гемобластоз, солидные опухоли), эндоглин (CD105, солидные опухоли), EPCAM (молекула адгезии эпителиальных клеток, рак мочевого пузыря, головы, шеи, толстой кишки, предстательной железы, НХЛ и яичников), ERBB2 (рецептор эпидермального фактора роста 2; рак легких, молочной железы, простаты), FCGR1 (аутоиммунные заболевания), FOLR (рецептор фолата, рак яичников), ганглиозид GD2 (рак), G-28 (антиген гликолипида клеточной поверхности, меланома), идиотип GD3 (рак), белки теплового шока (рак), HER1 (рак легких, рак желудка), HER2 (рак молочной железы, легких и яичников), HLA-DR10 (НХЛ), HLA-DRB (НХЛ, В-клеточный лейкоз), хорионический гонадотропин человека (карцинома), IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1, солидные опухоли, рак крови), рецептор IL-2 (рецептор интерлейкина 2, Т-клеточный лейкоз и лимфомы), IL-6R (рецептор интерлейкина 6, множественная миелома, RA, болезнь Кастелмана, IL6-зависимые опухоли), интегрины ( $\alpha\beta3$ ,  $\alpha5\beta1$ ,  $\alpha6\beta4$ ,  $\alpha11\beta3$ ,  $\alpha5\beta5$ ,  $\alpha\nu\beta5$ , для различных видов рака), MAGE-1 (карциномы), MAGE-2 (карциномы), MAGE-3 (карциномы), MAGE 4 (карциномы), рецептор анти-трансферрина (карциномы), p97 (меланома), MS4A1 (мембранного охвата 4-х доменный член 1 подсемейства A, неходжкинская В-клеточная лимфома, лейкоз), MUC1 или MUC1-KLN (рак молочной железы, яичников, шейки матки, бронхов и желудочно-кишечного тракта), MUC16 (CA125) (рак яичников), CEA (колоректальный рак), gp100 (меланома), MART1 (меланома), MPG (меланома), MS4A1 (мембранного охвата 4-х доменный член 1 подсемейства A, мелкоклеточный рак легких, НХЛ), нуклеолин, онкогенный продукт Neu (карциномы), P21 (карциномы), паратоп анти-(N-гликолилнейраминовой кислоты, рак молочной железы, меланома), PLAP-подобная щелочная фосфатаза яичка (рак яичников, рак яичка), PSMA (опухоль простаты), PSA (рак простаты), ROBO4, TAG 72 (ассоциированный с опухолью гликопротеин 72, ОМЛ, рак желудка, колоректальный рак, рак яичников), Т-клеточный трансмембранный белок (рак), Tie (CD202b), TNFRSF10B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 10B, рак), TNFRSF13B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 13B, множественная миелома, НХЛ, другие виды рака, RA и SLE), TPBG (гликопротеин трофобласта, почечно-клеточная карцинома), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда индуцирующего некроз апоптоз опухоли, лимфома, НХЛ, колоректальный рак, рак легких), VCAM-1 (CD106, меланома), VEGF, VEGF-A, VEGF-2 (CD309) (различные виды рака). Были рассмотрены некоторые другие опухоль-ассоциированные антигены, распознаваемые антителами (Gerber, et al, mAbs 1:3, 247-53 (2009); Novellino et al, Cancer Immunol Immunother. 54(3), 187-207 (2005). Franke, et al, Cancer Biother Radiopharm. 2000, 15, 459-76).

Агенты, связывающиеся с клеткой, более предпочтительные антитела, могут представлять собой любые агенты, которые способны связываться с опухолевыми клетками, инфицированными вирусом клетками, инфицированными микроорганизмами клетками, инфицированными паразитом клетками, аутоиммунными клетками, активированными клетками, миелоидными клетками, активированными Т-клетками, В-

клетками или меланоцитами. Более конкретно, агенты, связывающиеся с клеткой, могут быть любыми агентами/молекулами, способными связываться с любым из следующих антигенов или рецепторов: CaD1, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD2, CD3, CD3d, CD3e, CD3g, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD8a, CD8b, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD12w, CD14, CD15, CD16, CD16a, CD16b, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD32a, CD32b, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49b, CD49c, CD49c, CD49d, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60, CD60a, CD60b, CD60c, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD63, CD64, CD65, CD65s, CD66, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD66f, CD67, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75s, CD76, CD77, CD78, CD79, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD85a, CD85b, CD85c, CD85d, CD85e, CD85f, CD85g, CD85g, CD85i, CD85j, CD85k, CD85m, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD120a, CD120b, CD121, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD123a, CD124, CD125, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CDw145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD156a, CD156b, CD156c, CD156d, CD157, CD158, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158c, CD158d, CD158e1, CD158e2, CD158f2, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159, CD159a, CD159b, CD159c, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD167a, CD167b, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD172a, CD172b, CD172g, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD177, CD178, CD179, CD179a, CD179b, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CDw186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CDw198, CDw199, CD200, CD201, CD202, CD202 (a, b), CD203, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CDw210a, CDw210b, CD211, CD212, CD213, CD213a1, CD213a2, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD218a, CD218, CD21b9, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD235a, CD235b, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD240ce, CD240d, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245,

CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255,  
 CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265,  
 CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275,  
 CD276, CD277, CD278, CD279, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287,  
 CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297,  
 CD298, CD299, CD300, CD300a, CD300b, CD300c, CD301, CD302,  
 CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e,  
 CD307f, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315,  
 CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325,  
 CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335,  
 CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345,  
 CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355,  
 CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365,  
 CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375,  
 CD376, CD377, CD378, CD379, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387,  
 CD388, CD389, CRIPTO, CR, CR1, CRGF, CRIPTO, CXCR5, LY64, TDGF1, 4-1BB,  
 APO2, ASLG659, BMPR1B, 4-1BB, 5AC, 5T4 (гликопротеин трофобласта, TPBG, 5T4,  
 Wnt-активируемый ингибиторный фактор 1 или WAI1), антиген аденокарциномы, AGS-  
 5, AGS-22M6, активин-рецептор-подобная киназа 1, AFP, AKAP-4, ALK, альфа-  
 интергрин, альфа v бета6, аминоксидоксидаза N, амилоид бета, рецептор андрогена,  
 ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, аннексин A1, защитный от токсина антиген сибирской  
 язвы, рецептор анти-трансферрина, AOC3 (VAP-1), B7-H3, *Bacillus anthracis* anthrax, BAFF  
 (фактор активации В-клеток), клетка В-лимфомы, bcr-abl, бомбезин, BORIS, C5, антиген  
 C242, CA125 (углеводный антиген 125, MUC16), CA-IX (или CAIX, карбоангидраза 9),  
 CALLA, CanAg, *Canis lupus familiaris* IL31, карбоангидраза IX, сердечный миозин, CCL11  
 (С-С-мотив хемокина 11), CCR4 (рецептор С-С хемокина типа 4, CD194), CCR5, CD3E  
 (эпсилон), SEA (карциноэмбриональный антиген), SEACAM3, SEACAM5  
 (карциноэмбриональный антиген), CFD (фактор D), Ch4D5, холецистокинин 2 (CCK2R),  
 CLDN18 (клаудин-18), агглютинирующий фактор А, CRIPTO, FCSF1R (рецептор  
 колониестимулирующего фактора 1, CD115), CSF2 (колониестимулирующий фактор 2,  
 гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), CTLA4  
 (цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами), опухолевый антиген  
 СТАА16.88, CXCR4 (CD184), С-Х-С хемокиновый рецептор типа 4, циклическая АДФ-  
 рибоза гидролаза, циклин В1, CYP1B1, цитомегаловирус, цитомегаловирусный  
 гликопротеин В, дабигатран, DLL3 (дельта-подобный лиганд 3), DLL4 (дельта-подобный  
 лиганд 4), DPP4 (дипептидил-пептидаза 4), DR5 (рецептор смерти 5), шига токсин типа 1  
 кишечной палочки *E.coli*, шига токсин типа 2 кишечной палочки *E.coli*, ED-B, EGFL7  
 (EGF-подобный белок, содержащий домен 7), EGFR, EGFRII, EGFRvIII, эндоглин  
 (CD105), рецептор эндотелина В, эндотоксин, ЕpCAM (молекула адгезии эпителиальных  
 клеток), EphA2, эпизиаин, ERBB2 (рецептор эпидермального фактора роста 2), ERBB3,

ERG (ген слияния TMPRSS2 ETS), Escherichia coli, ETV6-AML, FAP (белок альфа активации фибробластов), FCGR1, альфа-фетопротеин, фибрин II, бета-цепь, дополнительный домен фибронектина-B, FOLR (фолатный рецептор), альфа-рецептор фолата, фолатгидролаза, Fos-ассоциированный антиген 1, белок F респираторно-синцитиального вируса, связанный с ожогом рецептор, фукозил GM1, GD2 ганглиозид, G-28 (антиген гликолипида клеточной поверхности), GD3 идиотип, GloboH, глипикан 3, N-гликолилнейраминую кислоту, GM3,  $\alpha$ -цепь рецептора GMCSF, фактор дифференцировки роста 8, GP100, GPNMB (трансмембранный гликопротеин NMB), GUCY2C (гуанилатциклаза 2C, гуанилилциклаза C (GC-C), кишечная гуанилатциклаза, рецептор гуанилатциклазы C, рецептор термостабильного энтеротоксина (hSTAR)), белки теплового шока, гемагглютинин, поверхностный антиген гепатита B, вирус гепатита B, HER1 (рецептор 1 эпидермального фактора роста человека), HER2, HER2/neu, HER3 (ERBB-3), IgG4, HGF/SF (фактор роста гепатоцитов/фактор рассеяния), HNGFR, ВИЧ-1, комплекс гистонов, HLA-DR (антиген лейкоцитов человека), HLA-DR10, HLA-DRB, HMWMAA, хорионический гонадотропин человека, HNGF, киназа рецептора фактора рассеяния человека, HPV E6/E7, Hsp90, hTERT, ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1), идиотип, IGF1R (IGF-1, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), IGHE, IFN- $\gamma$ , гемагглютинин вируса гриппа, IgE, область Fc, IGHE, интерлейкины (например, IL-1, рецептор IL-2 (рецептор интерлейкина 2), IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R (рецептор интерлейкина 6), IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-17A, IL-20, IL-22, IL-23, IL31RA, ILGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2), интегрины ( $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5 $\beta$ 3,  $\alpha$ 6 $\beta$ 3,  $\alpha$ 4 $\beta$ 7,  $\alpha$ 5 $\beta$ 1,  $\alpha$ 6 $\beta$ 4,  $\alpha$ 7 $\beta$ 7,  $\alpha$ 11 $\beta$ 3,  $\alpha$ 5 $\beta$ 5,  $\alpha$ 9 $\beta$ 5), интерферон гамма-индуцированный белок, ITGA2, ITGB2, KIR2D, LCK, Le, Legumain, антиген Lewis-Y, LFA-1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, CD11a), LHRH, LINGO-1, липотейхоевая кислота, LIV1A, LMP2, LTA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE A1, MAGE A3, MAGE 4, MART1, MCP-1, MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, или фактор, ингибирующий гликозилирование) (GIF)), MS4A1 (мембранного охвата 4-доменный член 1 подсемейства A), MSLN (мезотелин), MUC1 (муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC1) или полиморфный эпителиальный муцин (PEM)), MUC1-KLN, MUC16 (CA125), MCP1 (хемотаксический белок 1 моноцитов), Melan-A/MART1, ML-IAP, MPG, MS4A1 (белок мембранного охвата 4-доменный подсемейства A), MYCN, миелин-ассоциированный гликопротеин, миостатин, NA17, NARP-1, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), нектин-4 (ASG-22ME), NGF, нейрональная апоптоз-регулируемая протеиназа 1, NOGO-A, Notch-рецептор, нуклеолин, онкогенный продукт Neu, NY-BR-1, NY-ESO-1, OX-40, OxLDL (окисленный липопротеин низкой плотности), OY-TES1, P21, не мутантный p53, P97, Page4, PAP, паратоп анти-(N-гликолилнейраминовой кислоты), PAX3, PAX5, PCSK9, PDCD1 (PD-1, белок запрограммированной гибели клетки 1, CD279), PDGF-R $\alpha$  (рецептор фактора роста тромбоцитов альфа-типа), PDGFR- $\beta$ , PDL-1, PLAC1, PLAP-подобная щелочная фосфатаза яичка, тромбоцитарный рецептор фактора роста бета, фосфат-натриевый котранспортер, PMEL 17, полисиаловая кислота,

протеиназа 3 (PR1), рак предстательной железы, PS (фосфатидилсерин), клетки карциномы предстательной железы, *Pseudomonas aeruginosa*, PSMA, PSA, PSCA, гликопротеин вируса бешенства, RHD (Rh полипептид 1 (RhPI), CD240), резус-фактор, RANKL, RhoC, мутант Ras, RGS5, ROBO4, респираторно-синцитиальный вирус, RON, точки инициации транслокации саркомы, SART3, склеростин, SLAMF7 (член семейства SLAM 7), селектин P, SDC1 (синдекан 1), sLe(a), соматомедин C, SIP (сфингозин-1-фосфат), соматостатин, белок 17 сперматозоидов, SSX2, STEAP1 (шести-трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), STEAP2, STn, TAG-72 (ассоциированный с опухолью гликопротеин 72), сурвивин, Т-клеточный рецептор, Т-клеточный трансмембранный белок, TEM1 (опухольный эндотелиальный маркер 1), TENB2, тенасцин С (TN-C), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 (трансформирующий фактор роста-бета 2), Tie (CD202b), Tie2, TIM-1 (CDX-014), Tn, TNF, TNF- $\alpha$ , TNFRSF8, TNFRSF10B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 10B), TNFRSF13B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 13B), TPBG (гликопротеин трофобласта), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда индуцирующего некроз апоптоз опухоли), TRAILR2 (рецептор смерти 5 (DR5)), ассоциированный с опухолью кальциевый сигнальный преобразователь 2, специфичное для опухоли гликозилирование MUC1, рецептор TWEAK, TYRP1 (гликопротеин 75), TROP-2, TRP-2, тирозиназу, VCAM-1 (CD106), VEGF, VEGF-A, VEGF-2 (CD309), VEGFR-1, VEGFR2 или виментин, WT1, XAGE 1 или клетки, экспрессирующие любые рецепторы инсулинового фактора роста или любые рецепторы эпидермального фактора роста.

В другом конкретном варианте осуществления связывающаяся с клеткой молекула может представлять собой лиганд или агонист рецептора, выбранный из: производных фолата (связывающихся с фолатным рецептором, белком, сверхэкспрессируемым при раке яичников и других злокачественных новообразованиях) (Low, P. S. et al 2008, *Acc. Chem. Res.* 41, 120-9); производных мочевино глутаминовой кислоты (связываются с специфичным мембранным антигеном предстательной железы, поверхностным маркером клеток рака предстательной железы) (Hillier, S.M. et al, 2009, *Cancer Res.* 69, 6932-40); соматостатина (также известного как гормон, ингибирующий гормон роста (ГНН) или фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF)), или гормон, ингибирующий высвобождение соматотропина) и его аналога, такого как октреотид (сандостатин) и ланреотид (соматулин) (особенно для нейроэндокринных опухолей, ГН-продуцирующей аденомы гипофиза, параганглиомы, нефункциональной аденомы гипофиза, феохромоцитомы) (Ginj, M., et al, 2006, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 16436-41); подтипов рецепторов соматостатина (sst1, sst2, sst3, sst4, и sst5) при ГН-секретирующих гипофизеаденомах (Reubi J. C., Landolt, A. M. 1984 *J. Clin. Endocrinol Metab* 59: 1148-51; Reubi J. C., Landolt A. M. 1987 *J Clin Endocrinol Metab* 65: 65-73; Moyses E, et al, *J Clin Endocrinol Metab* 61: 98-103), астроэнтеропанкреатических опухолях (Reubi J. C., et al, 1987 *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1127-34; Reubi, J. C, et al, 1990 *Cancer Res* 50:

5969-77), феохромоцитомах (Epel-baum J, et al 1995 J Clin Endocrinol Metab 80:1837-44; Reubi J. C., et al, 1992 J Clin Endocrinol Metab 74: 1082-9), нейробластомах (Prevost G, 1996 Neuroendocrinology 63:188-197; Moertel, C. L, et al 1994 Am J Clin Path 102:752-756), медуллярном раке щитовидной железы (Reubi, J. C, et al 1991 Lab Invest 64:567-573), мелкоклеточном раке легких (Sagman U, et al, 1990 Cancer 66:2129-2133), менингиомах, медуллобластомах или глиомах (Reubi J. C., et al 1986 J Clin Endocrinol Metab 63: 433-8; Reubi J. C., et al 1987 Cancer Res 47: 5758-64; Fruhwald, M. C, et al 1999 Pediatr Res 45: 697-708), карциномах молочной железы (Reubi J. C., et al 1990 Int J Cancer 46: 416-20; Srkalovic G, et al 1990 J Clin Endocrinol Metab 70: 661-669), лимфомах (Reubi J. C., et al 1992, Int J Cancer 50: 895-900), почечно-клеточном раке (Reubi J. C., et al 1992, Cancer Res 52: 6074-6078), мезенхимальных опухолях (Reubi J. C., et al 1996 Cancer Res 56: 1922-31), раке предстательной железы (Reubi J. C., et al 1995, J. Clin. Endocrinol Metab 80: 2806-14; et al 1989, Prostate 14:191-208; Halmos G, et al J. Clin. Endo-crinol Metab 85: 2564-71), яичников (Halmos, G, et al, 2000 J Clin Endocrinol Metab 85: 3509-12; Reubi J. C., et al 1991 Am J Pathol 138:1267-72), желудка (Reubi J. C., et al 1999, Int J Cancer 81: 376-86; Miller, G. V, 1992 Br J Cancer 66: 391-95), гепатоцеллюлярном раке (Kouroumalis E, et al 1998 Gut 42: 442-7; Reubi J. C., et al 1999 Gut 45: 66-774) и назофарингеальном раке (Loh K. S, et al, 2002 Virchows Arch 441: 444-8); ароматических сульфонамидов, специфичных для карбоангидразы IX (маркер гипоксии и почечно-клеточного рака) (Neri, D., et al, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 767-7); пептидов, активирующих аденилатциклазу гипофиза (PACAP) (PAC1) для феохромоцитом и параганглиом; вазоактивных кишечных пептидов (VIP) и их рецепторных подтипов (VPAC1, VPAC2); рецепторов  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH); холецистокининовых (ССК)/гастриновых рецепторов и их рецепторных подтипов (ССК1 (ранее ССК-А) и ССК2; бомбезина (Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH<sub>2</sub>)/гастрин-высвобождающего пептида (GRP) и их рецепторных подтипов (BB1, GRP рецепторный подтип (BB2), BB3 и BB4) (Ohlsson, B., et al, 1999, Scand. J. Gastroenterology 34(12): 1224-9; Weber, H. C., 2009, Cur. Opin. Endocri. Diab. Obesity 16(1): 66-71, Gonzalez N, et al, 2008, Cur. Opin. Endocri. Diab. Obesity 15(1), 58-64 ); рецепторов нейротензина и его рецепторных подтипов (NTR1, NTR2, NTR3); рецепторов вещества P и его рецепторных подтипов (таких как рецептор NK1 для глиальных опухолей, Hennig I. M., et al 1995 Int. J. Cancer 61, 786-792); рецепторов нейропептида Y (NPY) и его рецепторных подтипов (Y1-Y6); хоминг-пептидов, включая RGD (Arg-Gly-Asp), NGR (Asn-Gly-Arg), димерные и мультимерные циклические пептиды RGD (например, cRGDfV) (Laakkonen P, Vuorinen K. 2010, Integr Biol (Camb). 2(7-8): 326-337; Chen K, Chen X. 2011, Theranostics. 1:189-200; Garanger E, et al, Anti-Cancer Agents Med Chem. 7 (5): 552-558; Kerr, J. S. et al, Anticancer Research, 19(2A), 959-968; Thumshirn, G, et al, 2003 Chem. Eur. J. 9, 2717- 2725), и ТААСГВРСМН или LTLRWVGLMS (рецептор хондроитинсульфата протеогликана NG2) и пептиды F3 (пептид из 31 аминокислоты, который связывается с рецептором нуклеолина, экспрессируемым на клеточной поверхности) (Zitzmann, S., 2002 Cancer Res., 62, 18, pp.

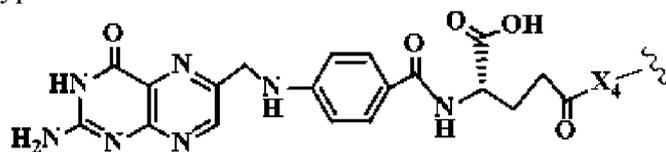
5139-5143, Temminga, K., 2005, Drug Resistance Updates, 8, 381-402; P. Laakkonen and K. Vuorinen, 2010 Integrative Biol, 2(7-8), 326-337; M. A. Burg, 1999 Cancer Res., 59(12), 2869-2874; K. Porkka, et al 2002, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 99(11), 7444-9); пептидов, проникающих в клетки (CPP) (Nakase I, et al, 2012, J. Control Release. 159(2),181-188); пептидных гормонов, таких как агонисты и антагонисты релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) и агонист гонадотропин-релизинг-гормона (GnRH), которые воздействуют на выработку фолликулостимулирующего гормона (FSH) и выработку лютеинизирующего гормона (LH), а также тестостерона, например, бусерелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), гонадорелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), гозерелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH<sub>2</sub>), гистрелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-бензил)-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), лейпролид (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), нафарелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), трипторелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), нафарелин, деслорелин, абареликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-изопропилLys-Pro-DAla-NH<sub>2</sub>), цетрореликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>), дегареликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-4-аминоPhe(L-гидрооротил)-D-4-аминоPhe(карбамоил)-Leu-изопропилLys-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>) и ганиреликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-(N<sub>9</sub>, N<sub>10</sub>-диэтил)-гомоArg-Leu-(N<sub>9</sub>, N<sub>10</sub>-диэтил)-гомоArg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>) (Thundimadathil, J., J. Amino Acids, 2012, 967347, doi:10.1155/2012/967347; Boccon-Gibod, L.; et al, 2011, Therapeutic Advances in Urology 3(3): 127-140; Debruyne, F., 2006, Future Oncology, 2(6), 677-696; Schally A. V; Nagy, A. 1999 Eur J Endocrinol 141:1-14; Koppan M, et al 1999 Prostate 38:151-158); и рецепторов распознавания паттернов (PRR), таких как Toll-подобные рецепторы (TLR), лектины С-типа и Nod-подобные-рецепторы (NLRs) (Fukata, M., et al, 2009, Semin. Immunol. 21, 242-253; Maisonneuve, C., et al, 2014, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 1-6; Botos, I., et al, 2011, Structure 19, 447-459; Means, T. K., et al, 2000, Life Sci. 68, 241-258), которые варьируются по размеру от малых молекул (имиквимод, гуанизин и аналоги аденозина) до больших и сложных биомакромолекул, таких как липополисахарид (LPS), нуклеиновые кислоты (CpG DNA, polyI: C) и липопептиды (Pam3CSK4) (Kasturi, S. P., et al, 2011, Nature 470, 543-547; Lane, T., 2001, J. R. Soc. Med. 94, 316; Hotz, C., and Bourquin, C., 2012, Oncoimmunology 1, 227-228; Dudek, A. Z., et al, 2007, Clin. Cancer Res. 13, 7119-25); рецепторов кальцитонина, которые представляют собой нейропептид из 32 аминокислот, участвующий в регуляции уровней кальция, в основном благодаря его воздействию на остеокласты и почки (Zaidi M, et al, 1990 Crit Rev Clin Lab Sci 28, 109-174; Gorn, A. H., et al 1995 J Clin Invest 95:2680-91); и рецепторов интегрина и его рецепторных подтипов (таких как  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_6\beta_4$ ,  $\alpha_7\beta_1$ ,  $\alpha_L\beta_2$ ,  $\alpha_{IIb}\beta_3$  и т. д.), которые обычно играют важную роль в ангиогенезе, экспрессируются на поверхностях различных клеток, в частности, остеокластов, эндотелиальных клеток и опухолевых клеток (Ruoslahti, E. et al, 1994 Cell 77, 477-8; Albelda, S. M. et al, 1990 Cancer Res., 50, 6757-64). Короткие пептиды,

GRGDSPK и циклические пентапептиды RGD, такие как цикло(RGDfV) (L1) и его производные [цикло(-N(Me)R-GDfV), цикло(R-Sar-DfV), цикло-(RG-N(Me)D-fV), цикло(RGD-N(Me)f-V), цикло(RGDf-N(Me)V-)(силенгитид)] продемонстрировали высокую аффинность связывания рецепторов интергрин (Dechantsreiter, M. A. et al, 1999 J. Med. Chem. 42, 3033-40, Goodman, S. L., et al, 2002 J. Med. Chem. 45, 1045-51).

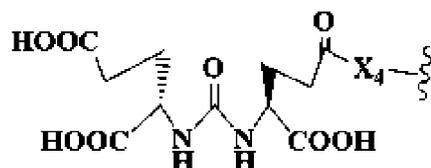
Лиганды/молекулы, связывающиеся с клеткой или агонисты клеточных рецепторов могут представлять собой белковые каркасные молекулы на основе Ig и не на основе Ig. Каркасы на основе Ig могут быть выбраны, но не ограничены, из нанотела (производного VHH (Ig верблюдовых)) (Muylldermans S., 2013 Annu Rev Biochem. 82, 775-97); доменных антител (dAb, производное домена VH или VL) (Holt, L. J, et al, 2003, Trends Biotechnol. 21, 484-90); биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE, биспецифическое диатело) (Baeuerle, P. A, et al, 2009, Curr. Opin. Mol. Ther. 11, 22-30); переориентирующегося антитела с двойной аффинностью (DART, биспецифическое диатело) (Moore P. A. P, et al. 2011, Blood 117(17), 4542-51); четырехвалентных тандемных антителах (TandAb, димеризованное биспецифичное диатело) (Cochlovius, B, et al. 2000, Cancer Res. 60(16):4336-4341). Каркасы не на основе Ig могут быть выбраны, без ограничений, из антикалина (производного липокалинов) (Skerra A. 2008, FEBS J., 275 (11): 2677-83; Beste G, et al, 1999 Proc. Nat. Acad. USA. 96(5):1898-903; Skerra, A. 2000 Biochim Biophys Acta, 1482(1-2): 337-50; Skerra, A. 2007, Curr Opin Biotechnol. 18(4): 295-304; Skerra, A. 2008, FEBS J. 275(11):2677-83); аднектинов (10й FN3 (фибронектин)) (Koide, A, et al, 1998 J. Mol. Biol., 284(4):1141-51; Batori V, 2002, Protein Eng. 15(12): 1015-20; Tolcher, A. W, 2011, Clin. Cancer Res. 17(2): 363-71; Hackel, B. J, 2010, Protein Eng. Des. Sel. 23(4): 211-19); разработанных белков с анкириновым повтором (DARPin) (производные белков с анкириновым повтором (AR)) (Boersma, Y.L, et al, 2011 Curr Opin Biotechnol. 22(6): 849-57), например, DARPin C9, DARPin Ec4 и DARPin E69\_LZ3\_E01 (Winkler J, et al, 2009 Mol Cancer Ther. 8(9), 2674-83; Patricia M-K. M., et al, Clin Cancer Res. 2011; 17(1):100-10; Boersma Y. L, et al, 2011 J. Biol. Chem. 286 (48), 41273-85); авимеров (домен А/рецептор липопротеинов низкой плотности (LDL)) (Boersma Y. L, 2011 J. Biol. Chem. 286(48): 41273-41285; Silverman J, et al, 2005 Nat. Biotechnol., 23(12):1556-61).

Примерами низкомолекулярных структур связывающихся с клетками молекул/лигандов или агонистов клеточных рецепторов в данной патентной заявке являются: LB01 (фолат), LB02 (лиганд PMSA), LB03 (лиганд PMSA), LB04 (лиганд PMSA), LB05 (соматостатин), LB06 (соматостатин), LB07 (октреотид, аналог соматостатина), LB08 (ланреотид, аналог соматостатина), LB09 (вапреотид (санвар), аналог соматостатина), LB10 (лиганд CAIX), LB11 (лиганд CAIX), LB12 (рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPr), MBA) LB13 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH-лиганд), LB15 (антагонист GnRH, абареликс), LB16 (кобаламин, аналог витамина B12), LB17 (кобаламин, аналог витамина B12), LB18 (пентапептидный циклический RGD для рецептора интегрин  $\alpha_v\beta_3$ ), LB19

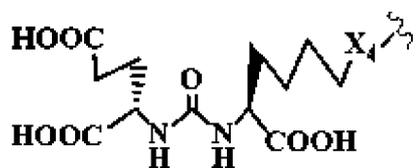
(гетеро-двухвалентный пептидный лиганд рецептора VEGF), LB20 (нейромедина В), LB21 (бомбезин для рецептора, сопряженного с G-белком), LB22 (TLR<sub>2</sub> для Toll-подобного рецептора), LB23 (для рецептора андрогена), LB24 (циленгитид/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин  $\alpha_v$ ), LB25 (флудрокортизон), LB26 (аналог рифабутина), LB27 (аналог рифабутина), LB28 (флудрокортизон), LB29 (дексаметазон), LB30 (флутиказона пропионат), LB31 (беклометазона дипропионат), LB32 (триамцинолона ацетонид), LB33 (преднизон), LB34 (преднизолон), LB35 (метилпреднизолон), LB36 (бетаметазон), LB37 (аналог иринотекана), LB38 (аналог кризотиниба), LB39 (аналог бортезомиба), LB40 (аналог карфилзомиба), LB41 (аналог карфилзомиба), LB42 (аналог лейпролида), LB43 (аналог трипторелина), LB44 (клиндамицин), LB45 (аналог лираглутида), LB46 (аналог семаглутида), LB47 (аналог ретапамулина), LB48 (аналог инбулина), LB49 (аналог винбластина), LB50 (аналог ликсисенатида), LB51 (аналог осимертиниба), LB52 (аналог неуклеозида), LB53 (аналог эрлотиниба) и LB54 (аналог лапатиниба), которые представлены следующими структурами:



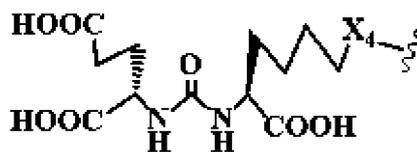
LB01 (конъюгат с фолатом),



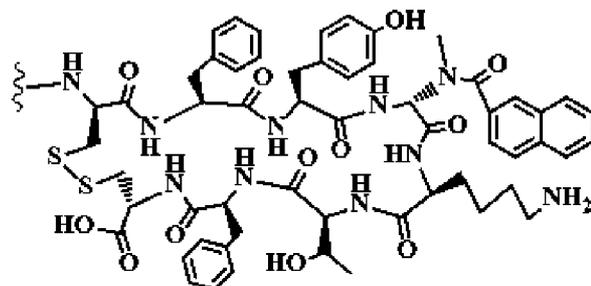
LB02 (конъюгат с лигандом PMSA),



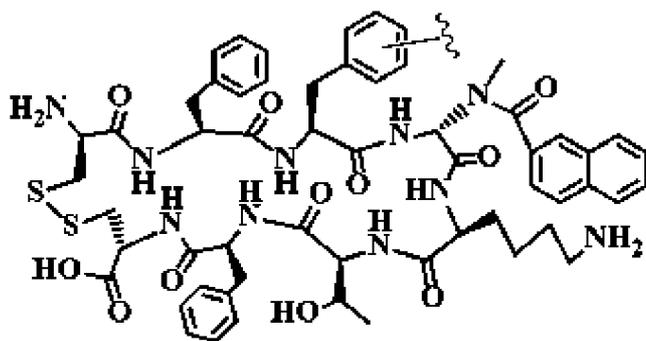
LB03 (конъюгат с лигандом PMSA),



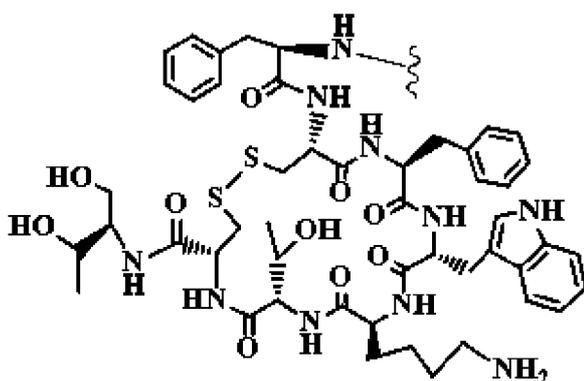
LB04 (лиганд PMSA),



LB05 (соматостатин),

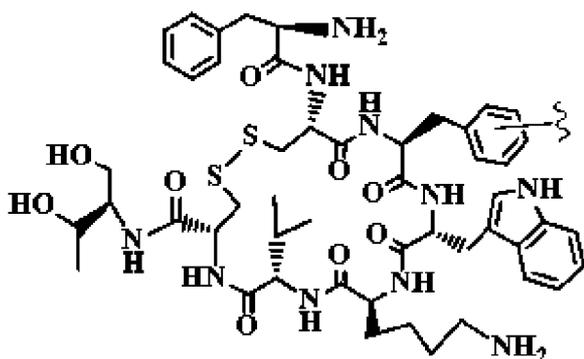


LB06 (соматостатин),



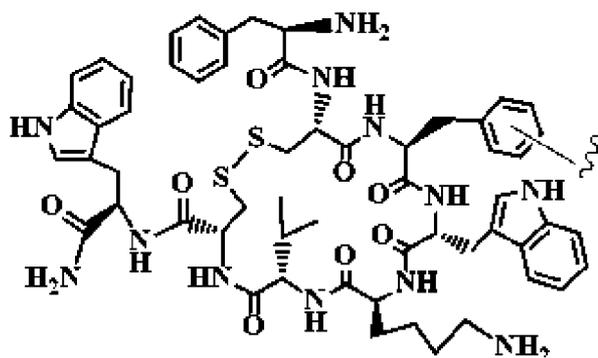
LB07 (октреотид, аналог

соматостатина),



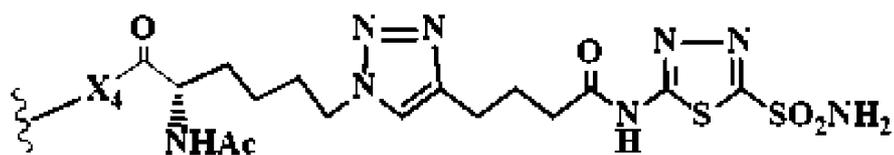
LB08 (ланреотид, аналог

соматостатина),



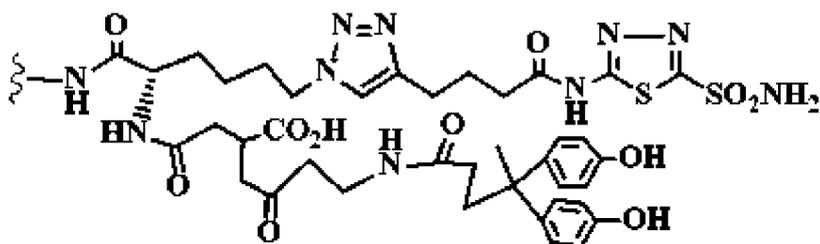
LB09 (вапреотид (санвар), аналог

соматостатина),

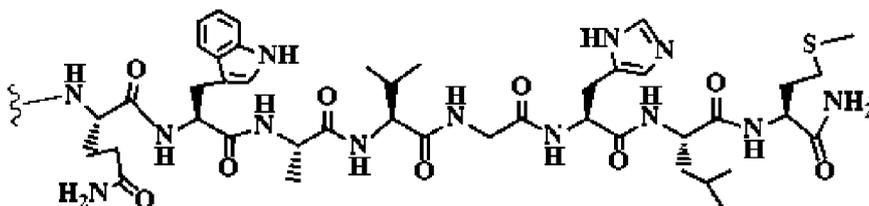


LB10 (лиганд

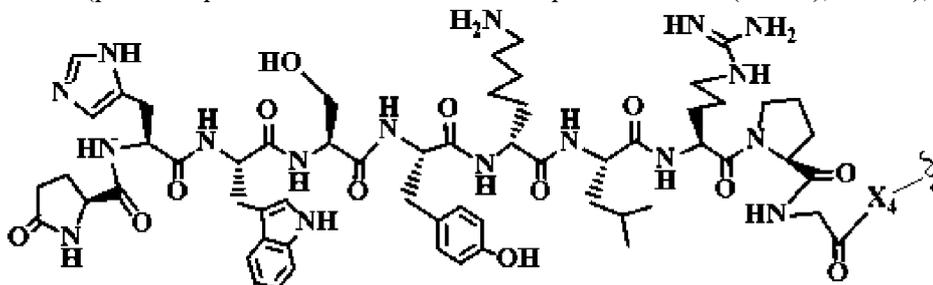
CAIX),



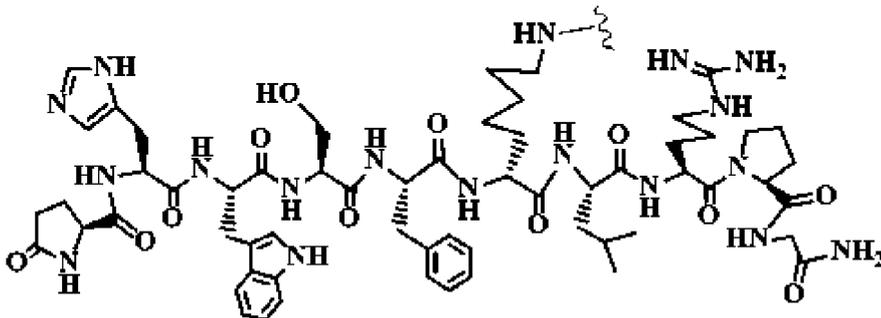
LB11 (лиганд CAIX),



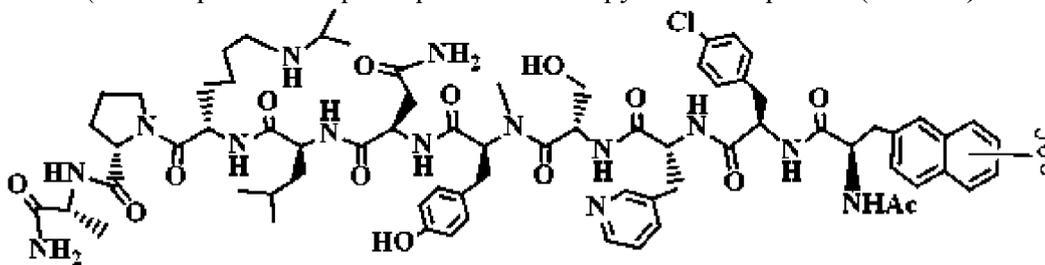
LB12 (рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPr), MBA),



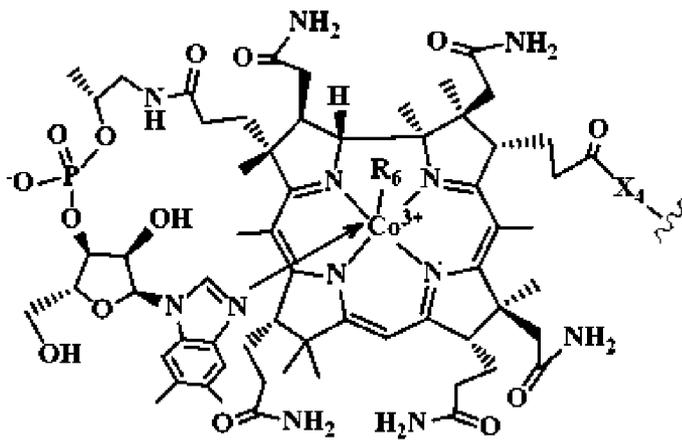
LB13 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),



LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

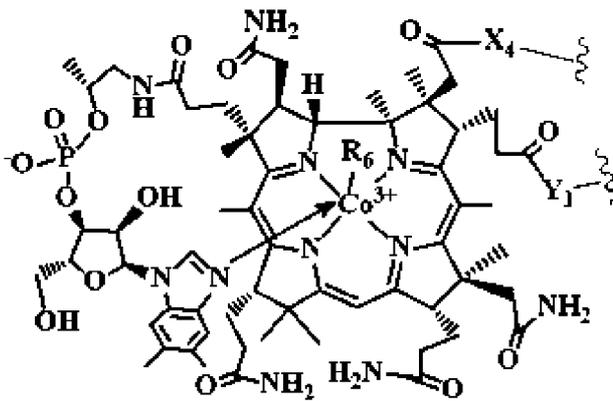


LB15 (GnRH антагонист, абареликс),



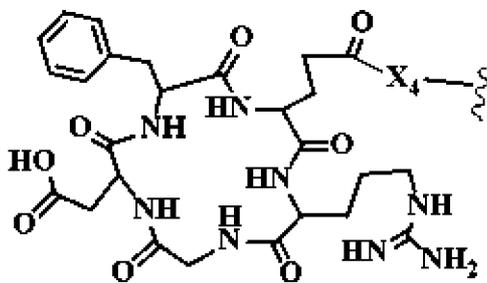
витамина B12),

LB16 (кобаламин, аналога

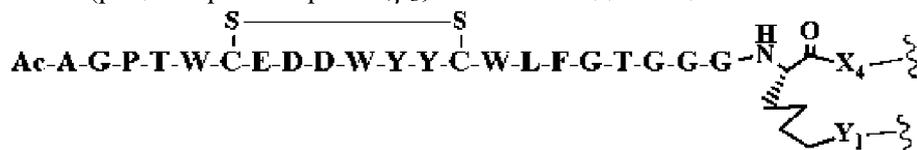


B12),

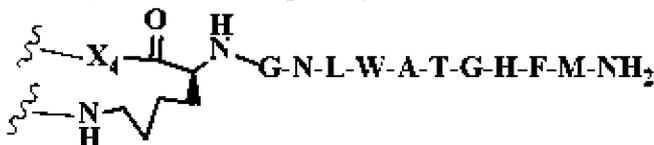
LB17 (кобаламин, аналога витамина



LB18 (рецептор интегрин  $\alpha_v\beta_3$ , пентапептидный циклический RGD),



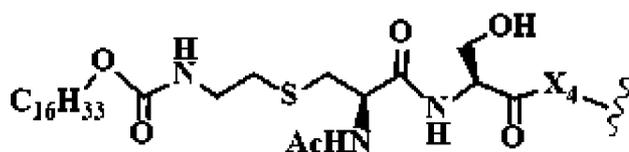
LB19 (конъюгат гетеро-двухвалентного пептидного лиганда рецептора VEGF),



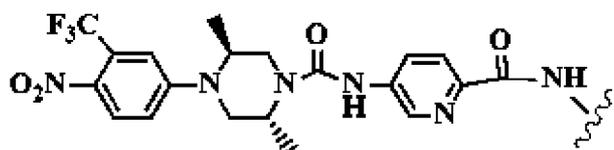
LB20 (нейромедин B),



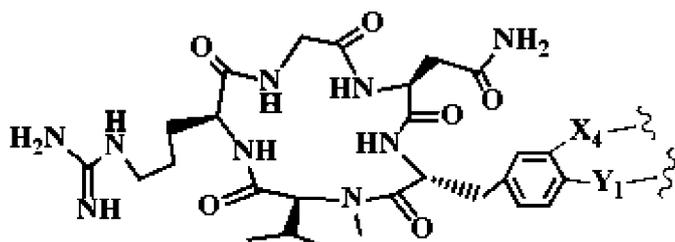
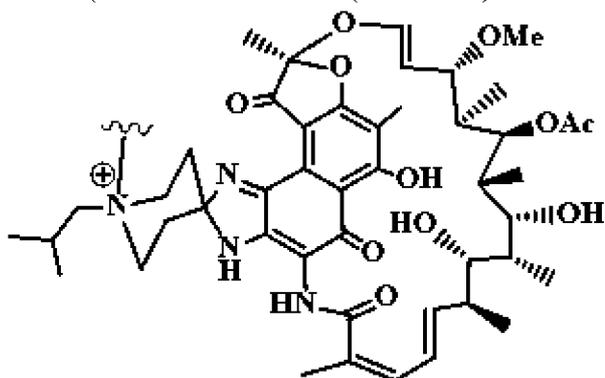
LB21 (конъюгат бомбезина для рецептора, сопряженного с G-белком),

LB22 (конъюгат TLR<sub>2</sub> для Toll-

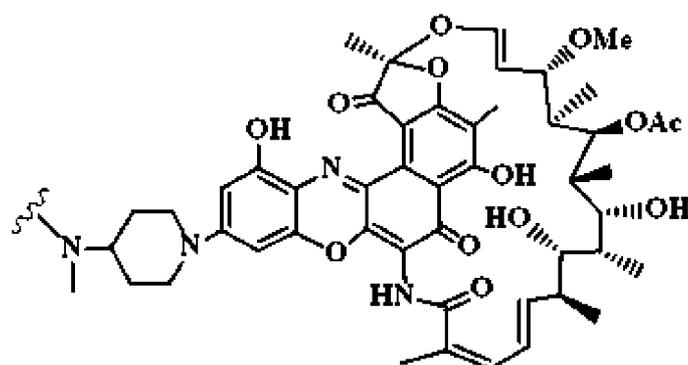
подобного рецептора),



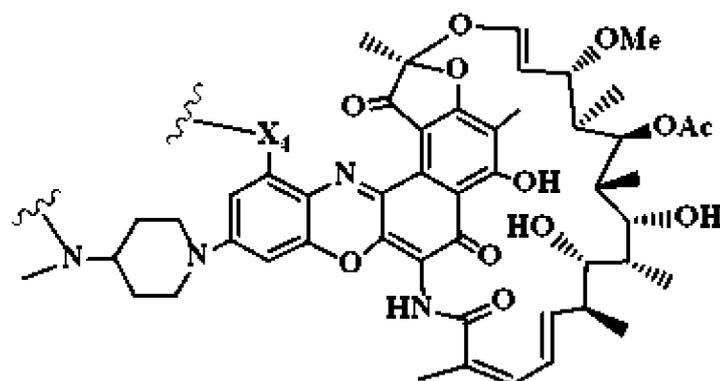
LB23 (рецептор андрогена),

LB24 (циленгитид/цикло(-RGDFV-) конъюгат для рецептора интергина α<sub>v</sub>)

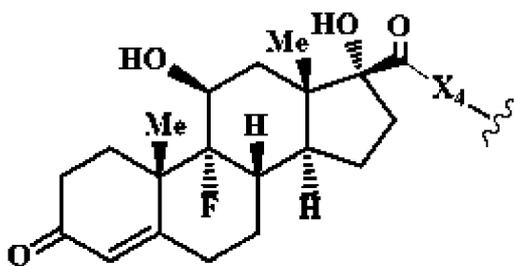
LB25 (аналог рифабутина),



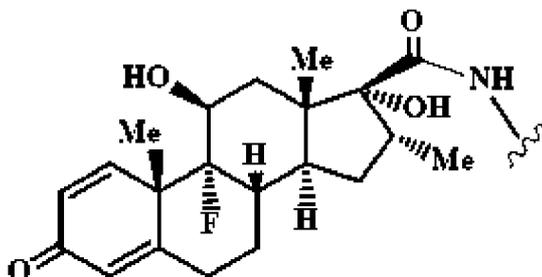
LB26 (аналог рифабутина),



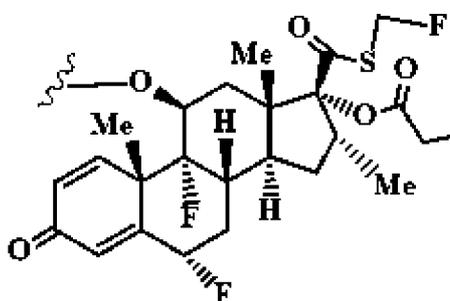
LB27 (аналог рифабутина),



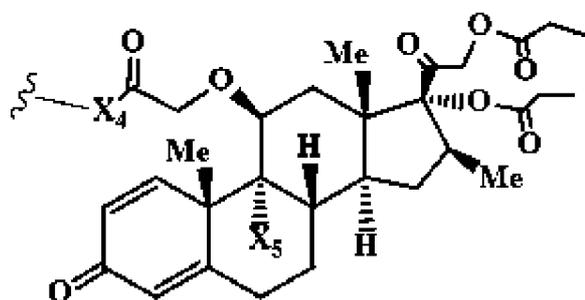
LB28 (флудрокортизон),



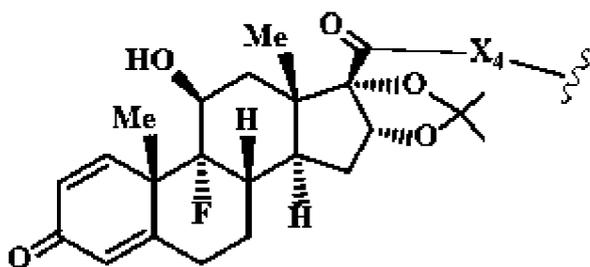
LB29 (дексаметазон),



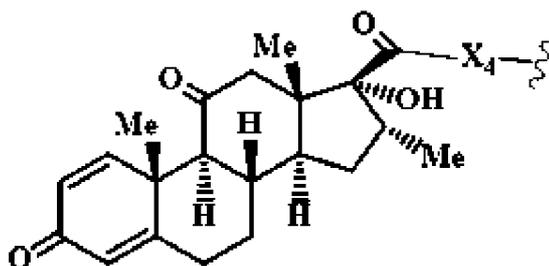
LB30 (флутиказона пропионат),



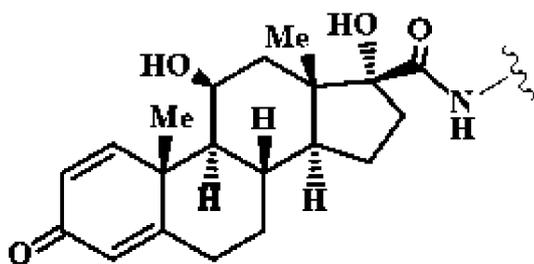
LB31 (беклометазона дипропионат),



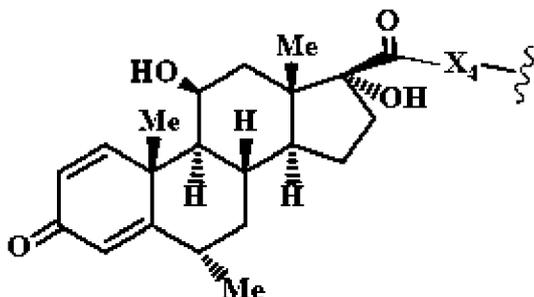
LB32 (триамцинолона ацетонид),



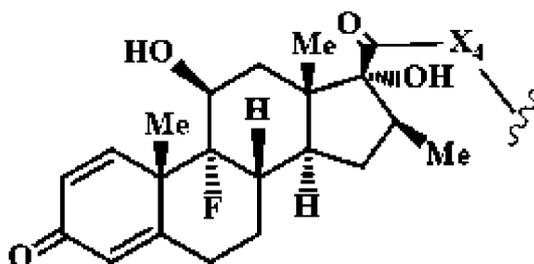
LB33 (преднизон),



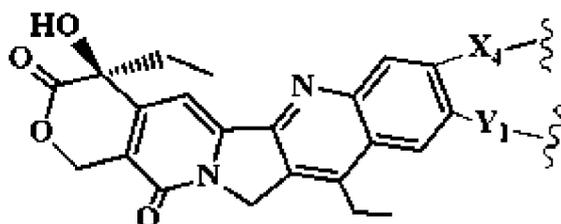
LB34 (преднизолон),



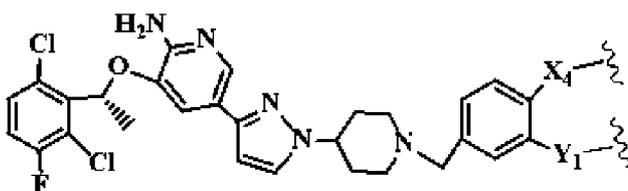
LB35 (метилпреднизолон),



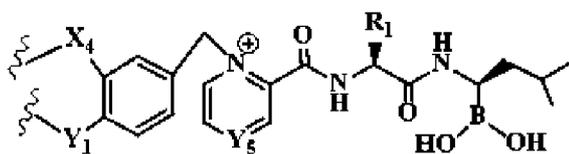
LB36 (бетаметазон),



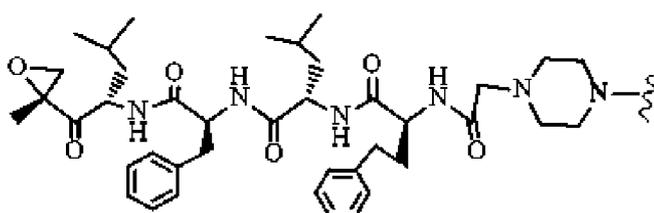
LB37 (аналог иринотекана),



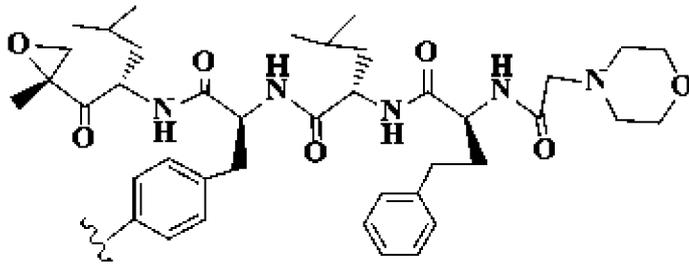
LB38 (аналог кризотиниба),



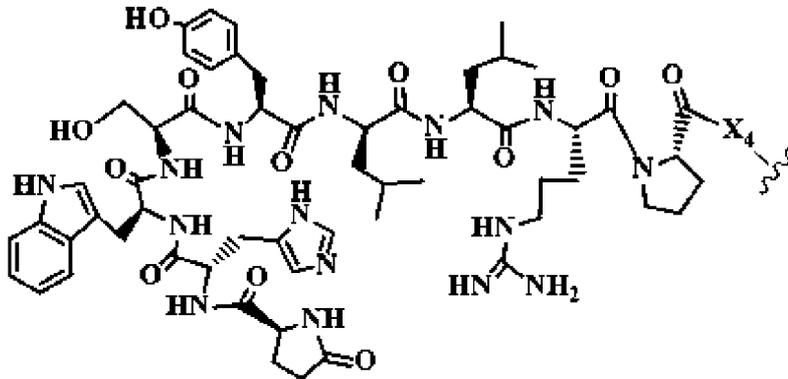
LB39 (аналог бортезомиба), где  $Y_5$  представляет собой N, CH, C(Cl), C(CH<sub>3</sub>) или C(COOR<sub>1</sub>); R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Ar;



LB40 (аналог карфилзомиба),

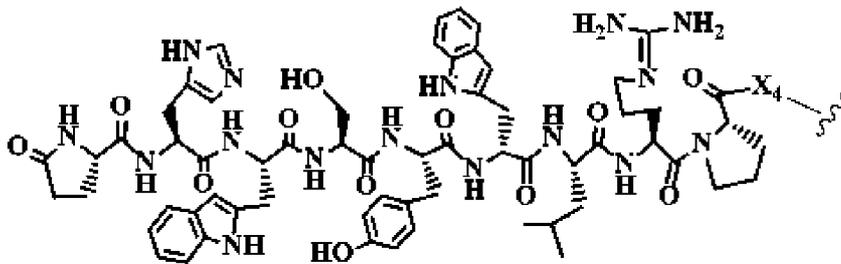


LB41 (аналог карфилзомиба),



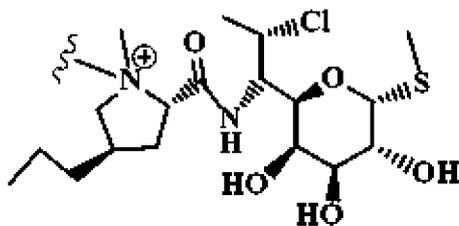
лейпролида),

LB42 (аналог

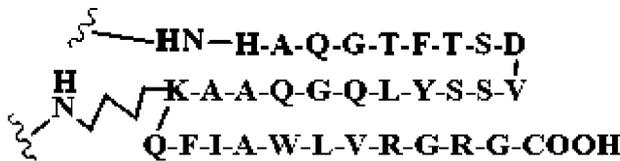


трипторелина),

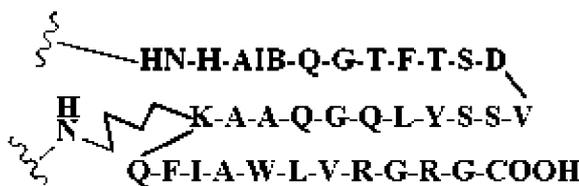
LB43 (аналог



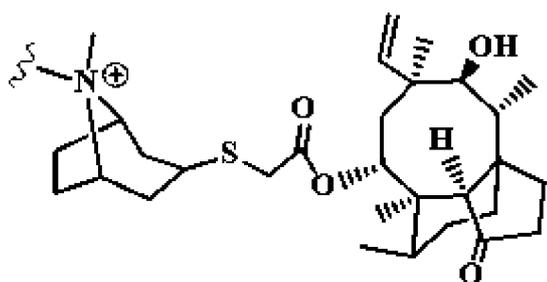
LB44 (клиндамицин),



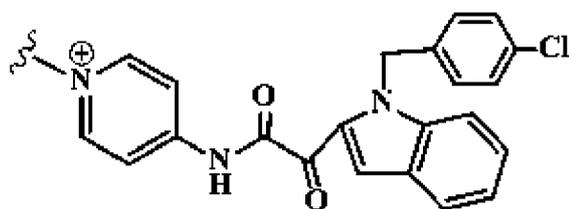
LB45 (аналог лираглутида),



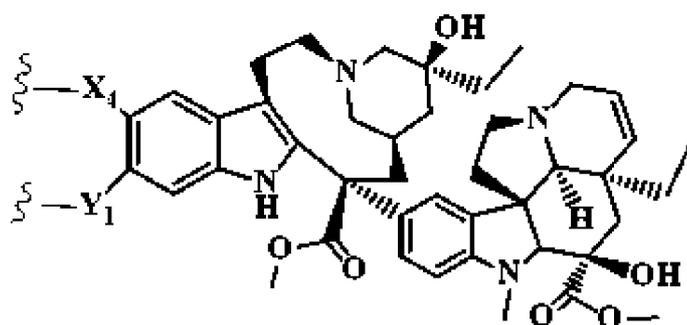
LB46 (аналог семаглутида),



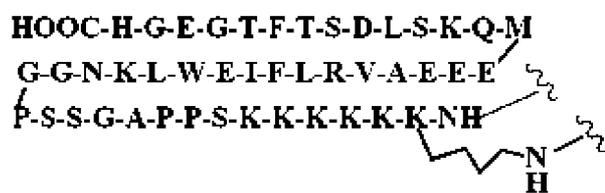
LB47 (аналог ретапамулина),



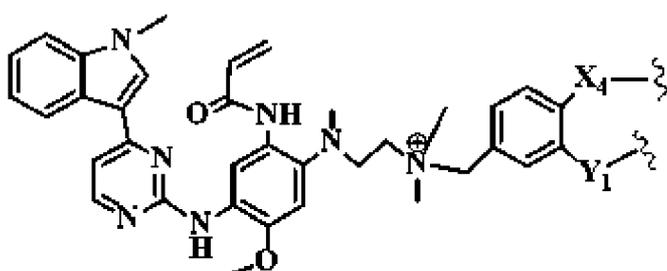
LB48 (аналог инбулина),



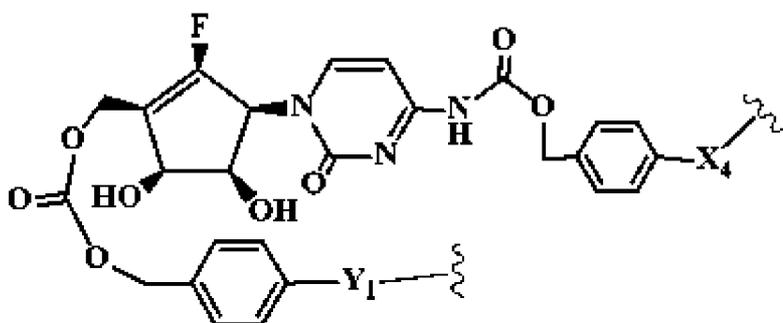
LB49 (аналог винбластина),



LB50 (аналог ликсисенатида),

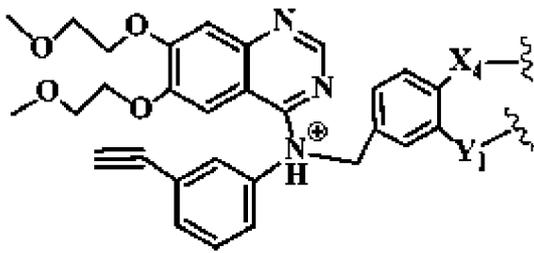


LB51 (аналог осимертиниба),

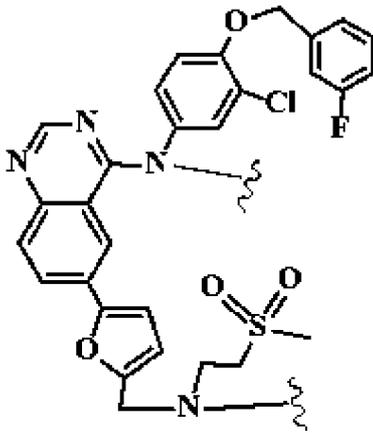


LB52 (аналог

неуклеозида),



LB53 (аналог эрлотиниба),



LB54 (аналог эрлотиниба),

где « ~ » представляет собой участок для присоединения линкера боковой цепи по настоящему патенту;  $X_4$  и  $Y_1$  независимо представляют собой O, NH, NHNH,  $NR_1$ , S, C(O)O, C(O)NH, OC(O)NH, OC(O)O, NHC(O)NH, NHC(O)S, OC(O)N( $R_1$ ), N( $R_1$ )C(O)N( $R_1$ ),  $CH_2$ , C(O)NHNHC(O) и C(O)NR<sub>1</sub>;  $X_1$  представляет собой H, CH<sub>2</sub>, OH, O, C(O), C(O)NH, C(O)N( $R_1$ ),  $R_1$ , NHR<sub>1</sub>, NR<sub>1</sub>, C(O)R<sub>1</sub> или C(O)O;  $X_5$  представляет собой H, CH<sub>3</sub>, F или Cl;  $M_1$  и  $M_2$  независимо представляют собой H, Na, K, Ca, Mg, NH<sub>4</sub>, N( $R_1R_2R_3R_4$ );  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  определены в формуле (I);

#### ПРИМЕНЕНИЕ КОНЪЮГАТА

В конкретном варианте осуществления конъюгаты связывающегося с клеткой лиганда и лекарственного средства, связанные через линкеры боковой цепи по настоящему изобретению, используются для нацеленного лечения рака. Целевые онкологические заболевания включают, без ограничений, аденокарциному, рак ануса, рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга (у взрослых глиому ствола головного мозга, у детей мозжечковую астроцитому, церебральную астроцитому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную и шишковидную опухоли, зрительную и гипоталамную глиому), рак молочной железы, карциноидную опухоль, рак желудочно-кишечного тракта, карциному неизвестного происхождения, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак внепеченочных желчных протоков, опухоли семейства Юинга (PNET), экстра-черепную эмбрионально-клеточную опухоль, рак глаз, внутриглазную меланому, рак желчного пузыря, рак желудка, эмбрионально-клеточную опухоль, экстрагонадную, гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, карциному гипофарингеальной области, карциному островковых клеток, рак почек (рак почечных

клеток), рак гортани, лейкоз (острый лимфобластный, острый миелоидный, хронический лимфоцитарный, хронический миелогенный, волосатоклеточный), рак губ и полости рта, рак печени, рак легких (немелкоклеточный, мелкоклеточный), лимфому (СПИД ассоциированная, центральной нервной система, Т-клеточная лимфома кожи, болезнь Ходжкина, неходжкинская болезнь), злокачественную мезотелиому, меланому, карциному клеток Меркеля, метастатический плоскоклеточный рак шеи с оккультной первичной, множественной миеломой и другими плазматическими новообразованиями, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные нарушения, рак носоглотки, нейробластома, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичника (эпителиальный, эмбрионально-клеточная опухоль, пограничная опухоль яичника), рак поджелудочной железы (экзокринный, карцинома островковых клеток), рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, феохромоцитомный рак, рак гипофиза, новообразование клеток плазмы, рак предстательной железы, рабдомиосаркома, рак прямой кишки, рак почечных клеток (рак почек), рак почечной лоханки и мочеточника (переходноклеточный), рак слюнных желез, синдром Сезари, рак кожи, рак кожи (кожная Т-клеточная лимфома, саркома Капоши, меланома), рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак желудка, рак яичка, тимому (злокачественную), рак щитовидной железы, рак уретры, рак матки (саркома), необычный детский рак, рак влагалища, рак вульвы, опухоль Вильмса.

В другом конкретном варианте осуществления конъюгаты агента, связывающегося с клеткой и лекарственного средства по данному изобретению используются в соответствии с композициями и способами для лечения или профилактики аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают в себя, без ограничений, ахлоргидрию при аутоиммунном активном хроническом гепатите, острый рассеянный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, гнездную алопецию, боковой амиотрофический склероз, анкилозирующий спондилит, анти-GBM/TBM нефрит, антифосфолипидный синдром, антисинтетазный синдром, артрит, атопическую аллергию, атопический дерматит, аутоиммунную апластическую анемию, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунную периферическую невропатию, аутоиммунные панкреатиты, аутоиммунные полиэндокринные синдромы типов I, II и III, аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный увеит, болезнь Бало/концентрический склероз Бало, синдром Бечетса, болезнь Бергера, энцефалит Бикерстаффа, синдром Блау, буллезный пемфигоид, болезнь Каслмана, болезнь Чага, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хроническую болезнь Лайма, хроническую обструктивную болезнь легких, синдром Шурга - Штрауса, рубцовую пемфигоидную болезнь, глютенную болезнь, синдром

Когана, холодную агглютининовую болезнь, дефицит компонента комплемента 2, височный артериит, CREST-синдром, болезнь Крона (тип идиопатических воспалительных заболеваний кишечника), синдром Кушинга, кожный лейкоцитокластический ангиит, болезнь Дего, болезнь Деркума, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, синдром Дрессера, дискоидную красную волчанку, экзему, эндометриоз, артрит, связанный с энтезитом, эозинофильный фасциит, приобретенный буллезный эпидермолиз, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эвана, прогрессирующую оссифицирующую фибродисплазию, фибромиалгию, фибромиозит, фиброзирующий альвеолит, гастрит, гастроинтестинальный пемфигоид, гигантоклеточный артериит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена - Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна - Геноха, гестационный герпес, гнойный гидраденит, синдром Хьюза (см. антифосфолипидный синдром), гипогаммаглобулинемию, идиопатические воспалительные демиелинизирующие болезни, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпура (см. аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура), IgA нефропатию (также болезнь Бергера), миозит включающего тела, воспалительную демиелинизирующую полинеопатию, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта - Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склеротический лишай, болезнь линейного IgA (LAD), болезнь Лу Герига (также боковой амиотрофический склероз), люпоидный гепатит, красную волчанку, синдром Мажида, болезнь Меньэ, микроскопический полиангиит, синдром Миллера - Фишера, смешанную болезнь соединительной ткани, морфею, болезнь Муха - Хабермана, синдром Макла - Уэллса, множественную миелому, рассеянный склероз, миастения гравис, миозит, нарколепсию, невромиелит зрительный (болезнь Девика), нейромиотонию, глазной рубцующийся пемфигоид, опсо-миоклональный синдром, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, палиндромный ревматизм, PANDAS (педиатрические аутоиммунные психоневрологические расстройства, связанные со стрептококком), паранеопластическую мозжечковую дегенерацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, синдром Парри Ромберга, синдром Парсоннажа - Тернера, парспланит, пемфигус, обычный пемфигус, злокачественную анемию, околососудистый энцефаломиелит, синдром ROEMS, узелковый полиартериит, ревматическая полимиалгия, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, прогрессирующую воспалительную невропатию, псориаз, псориагический артрит, гангренозную пиодермию, истинную эритроцитарную аплазию, энцефалит Расмунсена, феномен Рэйнада, рецидивирующий полихондрит, синдром Рейтера, синдром беспокойных ног, фиброзный периуретерит, ревматоидный артрит, ревматоидную лихорадка, саркоидоз, шизофрению, синдром Шмидта, синдром Шницлера, склерит,

склеродермию, синдром Шегрена, спондилоартропатию, синдром липкой крови, синдром Стилла, синдром скованного человека, подострый бактериальный инфекционный эндокардит, синдром Сусака, синдром Свита, болезнь Сиденгама, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит (гигантоклеточный артериит), синдром Толоза - Ханта, поперечный миелит, язвенный колит (тип идиопатических воспалительных заболеваний кишечника), недифференцированную болезнь соединительной ткани, недифференцированную спондилоартропатию, васкулит, витилиго, гранулематоз Вегенера, синдром Вильсона, синдром Вискотта - Олдрича.

В другом конкретном варианте осуществления связывающая молекула, используемая для конъюгата, связанного через линкеры боковой цепи, по настоящему изобретению для лечения или профилактики аутоиммунного заболевания, может быть, без ограничений, антиэластиновым антителом; антителом против антител к эпителиальным клеткам; белковым антителом к базальному мембранному коллагену типа IV; антиядерным антителом; антителом к двуспиральной нативной ДНК; антителом к односпиральной нативной ДНК, анти-кардиолипидным антителом IgM, IgG; анти-целиаковым антителом; анти-фосфолипидным антителом IgK, IgG; анти-SM антителом; анти-митохондриальным антителом; анти-тироидным антителом; микросомальным антителом, антителом Т-клеток; анти-тиреоглобулиновым антителом; анти-SCL-70; анти-Jo; анти-U.sub.1RNP; анти-La/SSB; анти-SSA; анти-SSB; антителом к перитальным клеткам; анти-гистоновым антителом; анти-RNP; C-ANCA; P-ANCA; анти-центромерным антителом; анти-фибрилларин и анти-GBM антителом, анти-ганглиозидным антителом; анти-десмогеин 3 антителом; анти-p62 антителом; анти-sp100 антителом; анти-митохондриальным (M2) антителом; анти-ревматоидный фактор антителом; анти-MCV антителом; анти-топоизомераза антителом; анти-нейтрофил цитоплазматическим (cANCA) антителом.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления связывающая молекула для конъюгата по настоящему изобретению может связываться как с рецептором, так и с рецепторным комплексом, экспрессируемым на поверхности активированного лимфоцита, который ассоциируется с аутоиммунным заболеванием. Рецептор или рецепторный комплекс может содержать член суперсемейства генов иммуноглобулинов (например, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22, CD28, CD30, CD33, CD37, CD38, CD56, CD70, CD79, CD79b, CD90, CD125, CD137, CD138, CD147, CD152/CTLA-4, PD-1 или ICOS), член суперсемейства рецепторов TNF (например, CD27, CD40, CD95/Fas, CD134/OX40, CD137/4-1BB, INF-R1, TNFR-2, RANK, TACI, BCMA, остеопротегерин, Apo2/TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4 и APO-3), интегрин, рецептор цитокинов, рецептор хемокинов, главный белок гистосовместимости, лектин (С-тип, S-тип или I-тип) или контрольный белок комплемента.

В другом конкретном варианте осуществления полезные лиганды, связывающиеся с клеткой, которые являются иммуноспецифичными для вирусного или микробного антигена, представляют собой гуманизированные или человеческие моноклональные

антитела. Используемый в данном документе термин «вирусный антиген» включает в себя, без ограничений, любой вирусный пептид, полипептидный белок (например, ВИЧ gp120, ВИЧ-nef, гликопротеин RSV F, нейрамимидазу вируса гриппа, гемагглютинин вируса гриппа, HTLV tax, гликопротеин вируса простого герпеса (например, gB, gC, gD и gE) и поверхностный антиген гепатита В)), способный вызывать иммунный ответ. Используемый в данном документе термин «микробный антиген» включает, без ограничений, любой микробный пептид, полипептид, белок, сахарид, полисахарид или молекулу липида (например, полипептиды бактерий, грибов, патогенных простейших или дрожжей, включая, например, LPS и капсульный полисахарид 5/8), который способен вызывать иммунный ответ. Примеры антител, доступных для лечения вирусной или микробной инфекции, включают, без ограничений, паливизумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против респираторного синцитиального вируса для лечения инфекции RSV; PRO542, который представляет собой слитое антитело CD4 для лечения ВИЧ-инфекции; оставир, который представляет собой антитело человека для лечения вируса гепатита В; ПРОТВИР, который представляет собой гуманизированное антитело IgG 1 для лечения цитомегаловируса; и анти-LPS антитела.

Конъюгаты связывающейся с клеткой молекулы и лекарственного средства, связанные через линкеры боковой цепи по настоящему изобретению, могут быть использованы для лечения инфекционных заболеваний. Данные инфекционные заболевания включают, без ограничений, инфекции *Acinetobacter*, актиномикоз, африканскую сонную болезнь (африканский трипаносомоз), СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию *Arcano-bacterium haemolyticum*, аргентинскую геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, бактероидную инфекцию, балантидиаз, инфекцию байлисаскарис, БК-вирусную инфекцию, черную пьедру, бластоцистную гуманистическую инфекцию, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, боррелиоз, ботулизм (и детский ботулизм), бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, инфекцию *Burkholderia*, язву Бурули, калицивирусную инфекцию (норовирус и саповирус), кампилобактериоз, кандидоз (монилиаз; молочница), болезнь кошачьих царапин, целлюлит, болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), шанкроид, ветряную оспу, хламидию, инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию *Clostridium difficile*, коксиодомикоз, американскую горную клещевую лихорадку, простуду (острый вирусный ринофарингит; острый насморк), болезнь Крейцфельда -Якоба, конго-крымскую геморрагическую лихорадку, криптококкоз, криптоспориоз, кожные мигрирующие личинки, циклоспориаз, цистикеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку Денге, диентамебиаз, дифтерию, дифилобосриаз, дракункулиаз, геморрагическую лихорадку Эбола, экинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз (остричная инфекция), энтерококковую

инфекцию, энтеровирусную инфекцию, эпидемический тиф, инфекционную эритему (пятую болезнь), внезапную экзантему, фасциолопсияз, фасциолоз, фатальную семейную бессонницу, филариаз, пищевое отравление *Clostridium perfringens*, свободно живущую амебную инфекцию, инфекцию *Fusobacterium*, газовую гангрену (*Clostridial myonecrosis*), геотрихоз, синдром Герстманна - Штройсслера - Шейнкера, гиардиаз, сап, гнатостомиаз, гонорейю, паховую гранулему (донованоз), стрептококковую инфекцию группы А, стрептококковую инфекцию группы В, гемофилическую инфекцию, энтеровирусный везикулярный стоматит (HFMD), хантавирусный легочный синдром, инфекцию *Helicobacter pylori*, гемолитико-уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомную инфекцию, бокавирусную инфекцию человека, эрлихиоз человека, гранулоцитный анаплазмоз человека, метапневмовирусную инфекцию, моноцитарный эрлихиоз человека, папилломавирусную инфекцию человека, вирусную парагриппозную инфекцию человека, гименолепаз, инфекционный мононуклеоз (моно), вызванный вирусом Эпштейна - Барр, грипп, изоспориаз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию *Kingella kingae*, куру, лихорадку Ласса, легионеллез (болезнь легионеров), легионеллез (лихорадка Понтиак), лейшманиоз, проказу, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз Лайма), лимфатический филяриоз (слоновая болезнь), лимфоцитарный хориоменингит, малярию, марбургскую геморрагическую лихорадку, корь, мелиодоз (болезнь Уитмора), менингит, менингококковую болезнь, метагонимоз, микроспоридиоз, контагиозный моллюск, паротит, мышинный тиф (эндемический тиф), микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, неонатальный конъюнктивит (офтальмия новорожденного), (новый) вариант болезни Крейтцфельдта - Якоба (vCJD, nvCJD), нокардиоз, онхоцеркоз (речная слепота), паракокцидиоидоз (южноамериканский бластомикоз), парагонимоз, пастереллез, *Pediculosis capitis* (головные вши), *Pediculosis corporis* (вши тела), *Pediculosis pubis* (лобковые вши, крабовые вши), воспаление тазовых органов, коклюш, чуму, пневмококковую инфекцию, пневмоцистную пневмонию, пневмонию, полиомиелит, инфекцию *Prevotella*, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, пситтакоз, лихорадку Q, бешенство, лихорадку от крысиного укуса, респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, рикцитозную осру, лихорадку долины Рифт, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, краснуху, сальмонеллез, ОРВИ (острый респираторный синдром), чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез (бациллярная дизентерия), опоясывающий лишай (*Herpes zoster*), натуральную оспу (*Variola*), споротрихоз, стафилококковое пищевое отравление, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, сифилис, тениоз, столбняк, дерматомироз бороды и усов (псевдофолликулит волос бороды), грибковое поражение волосистой части (дерматомироз волосистой части головы), дерматомироз гладкой кожи (стригущий лишай тела), паховый дерматомироз (паховый зуд), опоясывающий лишай (стригущий лишай рук), черный лишай, грибковое заболевание ног (стопа спортсмена), дерматофитный онихомироз

(онихомикоз), отрубевидный лишай (*Pityriasis versicolor*), токсокароз (глазные мигрирующие личинки), токсокароз (висцеральные мигрирующие личинки), токсоплазмоз, трихинеллез, трихомониаз, трихуроз (власоглав), туберкулез, туляремия, инфекцию *Ureaplasma urealyticum*, венесуэльский лошадиный энцефалит, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую пьедра (*Tinea blanda*), псевдотуберкулезную инфекцию *Yersinia*, иерсиниоз, желтую лихорадка, зигомикоз.

Связывающиеся с клетками молекулы, которые являются более предпочтительными в качестве описанных в данном патенте антител к патогенным штаммам, включают, без ограничений, антитела к *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae* и *Propionibacterium propionicum*, *Trypanosoma brucei*, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), *Entamoeba histolytica*, *Anaplasma* genus, *Bacillus anthracis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, вирус Junin, *Ascaris lumbricoides*, *Aspergillus* genus, семейство *Astroviridae*, *Babesia* genus, *Bacillus cereus*, разнообразные бактерии, *Bacteroides* genus, *Balantidium coli*, *Baylisascaris* genus, ВК вирус, *Piedraia hortae*, *Blastocystis hominis*, *Blastomyces dermatitidis*, Мачупо вирус, *Borrelia* genus, *Clostridium botulinum*, *Sabia*, *Brucella* genus, обычно *Burkholderia cepacia* и другие виды *Burkholderia*, *Mycobacterium ulcerans*, семейство *Caliciviridae*, *Campylobacter* genus, обычно *Candida albicans* и другие виды *Candida*, *Bartonella henselae*, группа А *Streptococcus* и *Staphylococcus*, *Trypanosoma cruzi*, *Haemophilus ducreyi*, *Varicella zoster* вирус (VZV), *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Vibrio cholerae*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Clonorchis sinensis*, *Clostridium difficile*, *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*, вирус колорадской клещевой лихорадки, риновирусы, коронавирусы, CJD прион, вирус конго-крымской геморрагической лихорадки, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium* genus, *Ancylostoma braziliense*; разнообразные паразиты, *Cyclospora cayentanensis*, *Taenia solium*, *Cytomegalovirus*, *Dengue* viruses (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) - флавивирусы, *Dientamoeba fragilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Diphyllobothrium*, *Dracunculus medinensis*, эболавирус, род *Echinococcus*, род *Ehrlichia*, *Enterobius vermicularis*, род *Enterococcus*, род *Enterovirus*, *Rickettsia prowazekii*, парвовирус B19, герпесвирус человека 6 и герпесвирус человека 7, *Fasciolopsis buski*, *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantica*, FFI прион, *Filarioidea* суперсемейство, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* genus, *Clostridium perfringens*; другие виды *Clostridium*, *Geotrichum candidum*, GSS прион, *Giardia intestinalis*, *Burkholderia mallei*, *Gnathostoma spinigerum* и *Gnathostoma hispidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella granulomatis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, энтеровирусы, в основном вирус коксаки А и энтеровирус 71, вирус Sin Nombre, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* O157:H7, семейство *Bunyaviridae*, вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита Е, вирус простого герпеса 1, вирус простого герпеса 2, *Histoplasma capsulatum*, *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*, *Haemophilus influenzae*, бокавирус человека, *Ehrlichia ewingii*, *Anaplasma phagocytophilum*, метапневмовирус человека, *Ehrlichia chaffeensis*, вирус

папилломы человека, вирус параинфлюенцы человека, *Humenolepis nana* и *Humenolepis diminuta*, вирус Эпштейна-Барр, семейство Orthomyxoviridae, *Isospora belli*, *Kingella kingae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenas*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, прион Kuru, вирус Lassa, *Legionella pneumophila*, *Legionella pneumophila*, *Leishmania* genus, *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*, *Leptospira* genus, *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* и другие виды *Borrelia*, *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), *Plasmodium* genus, марбургский вирус, вирус кори, *Burkholderia pseudomallei*, *Neisseria meningitidis*, *Metagonimus yokagawai*, *Microsporidia* phylum, вирус контагиозного моллюска (MCV), вирус паротита, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, разнообразные представители бактерий (*Actinomycetoma*) и грибков (*Eumycetoma*), паразитарные личинки двухкрылых насекомых, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, прион vCJD, *Nocardia asteroides* и другие виды *Nocardia*, *Onchocerca volvulus*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paragonimus westermani* и другие виды *Paragonimus*, *Pasteurella* genus, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, полиовирус, *Prevotella* genus, *Naegleria fowleri*, вирус JC, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, вирус бешенства, *Streptobacillus moniliformis* и *Spirillum minus*, респираторно-синцитиальный вирус, *Rhinosporidium seeberi*, риновирус, *Rickettsia* genus, *Rickettsia akari*, вирус лихорадки долины Рифт, *Rickettsia rickettsii*, ротавирус, вирус коревой краснухи, *Salmonella* genus, коронавирус SARS, *Sarcoptes scabiei*, *Schistosoma* genus, *Shigella* genus, вирус ветряной оспы, *Variola major* или *Variola minor*, *Sporothrix schenckii*, *Staphylococcus* genus, *Staphylococcus* genus, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Strongyloides stercoralis*, *Treponema pallidum*, *Taenia* genus, *Clostridium tetani*, *Trichophyton* genus, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton* genus, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, и *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Hortaea werneckii*, *Trichophyton* genus, *Malassezia* genus, *Toxocara canis* или *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichuris trichiura*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Francisella tularensis*, *Ureaplasma urealyticum*, вирус венесуэльского энцефалита лошадей, *Vibrio cholerae*, вирус Guanarito, вирус западного Нила, *Trichosporon beigeli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, вирус желтой лихорадки, *Mucorales* order (*Mucormycosis*) и *Entomophthorales* order (*Entomophthora-mycosis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter (Vibrio) fetus*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Yersinia pestis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Treponema pertenuis*, *Treponema caratense*, *Borrelia vincentii*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohemorrhagiae*, *Pneumocystis carinii*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia tsutsugumushi*, *Clamydia* spp.; патогенные грибки (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*); простейшие (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas tenax*, *Trichomonas hominis*, *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodesiense*, *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania braziliensis*, *Pneumocystis pneumonia*, *Plasmodium*

vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malaria); или гельминты (Schistosoma japonicum, Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, и анкилостомы).

Другие конъюгаты, используемые в данном изобретении для лечения вирусных заболеваний, включают, без ограничений, антитела к антигенам патогенных вирусов, включая в качестве неограничивающих примеров: Poxviridae, Herpesviridae, Adenoviridae, Papovaviridae, Enteroviridae, Picornaviridae, Parvoviridae, Reoviridae, Retroviridae, вирусы гриппа, вирусы парагриппа, паротита, кори, респираторно-синцитиальный вирус, вирус коревой краснухи, Arboviridae, Rhabdoviridae, Arenaviridae, не-А/не-В вирус гепатита, Rhinoviridae, Coronaviridae, Rotoviridae, онковирус [такой как, HBV (гепатоцеллюлярная карцинома), HPV (рак шейки матки, рак ануса), ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус (саркома Капоши), вирус Эпштейна-Барр (назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, первичная лимфома центральной нервной системы), MCPyV (рак клеток Меркеля), SV40 (вирус обезьян 40), HCV (гепатоцеллюлярная карцинома), HTLV-I (Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых)], иммунные расстройства вызванные вирусом: [таким как вирус иммунодефицита человека (СПИД)]; вирус, поражающий центральную нервную систему: [такой как JCV (прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия), MeV (подострый склерозирующий лейкоэнцефалит), LCV (лимфоцитарный хориоменингит), Arbovirus encephalitis, Orthomyxoviridae (возможно) (Encephalitis lethargica), RV (бешенство), вирус Chandipura, герпесвирусный менингит, синдром Рамсея-Ханта тип II; полиовирус (полиомиелит, пост-полио синдром), HTLV-I (тропический спастический парализ); цитомегаловирус (Cytomegalovirus retinitis, HSV (герпетический кератит)); кардиоваскулярный вирус [такой как CBV (перикардит, миокардит)]; респираторная системная/острая вирусная назофарингальная/вирусная пневмония: [вирус Эпштейна-Барр (инфекция EBV/инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирус; SARS коронавирус (тяжелый острый респираторный синдром) ортомиксовирусы: вирус гриппа А/В/С (грипп/птичий грипп), парамиксовирус: вирусы парагриппа человека (парагрипп), RSV (респираторный синцитиальный вирус человека), hMPV]; вирус, поражающий пищеварительную систему [MuV (паротит), цитомегаловирус (цитомегаловирусный эзофагит); аденовирус (аденовирусная инфекция); ротавирус, норовирус, астровирус, коронавирус; HBV (вирус гепатита В), CBV, HAV (вирус гепатита А), HCV (вирус гепатита С), HDV (вирус гепатита D), HEV (вирус гепатита E), HGV (вирус гепатита G)]; уrogenитальный вирус [например, вирус ВК, MuV (паротит)].

В соответствии с еще одной целью настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим конъюгат по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом для лечения онкологических заболеваний, инфекций или аутоиммунных расстройств. Способ лечения онкологических заболеваний, инфекций и аутоиммунных расстройств может применяться на практике *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*. Примеры применения *in vitro* включают обработку клеточных культур для уничтожения всех клеток, за исключением желаемых вариантов, которые не экспрессируют целевой антиген; или уничтожения

вариантов, которые экспрессируют нежелательный антиген. Примеры использования *ex vivo* включают обработку гемопоэтических стволовых клеток (HSC) перед выполнением трансплантации (HSCT) одному и тому же пациенту для уничтожения больных или злокачественных клеток. Например, клиническое лечение *ex vivo* для удаления опухолевых клеток или лимфоидных клеток из костного мозга перед аутологичной трансплантацией при лечении рака или при лечении аутоиммунного заболевания, или для удаления Т-клеток и других лимфоидных клеток из аллогенного костного мозга или ткани до трансплантации для того, чтобы предотвратить заболевание «трансплантат против хозяина», можно осуществлять следующим образом. У пациента или другого человека берут костный мозг, а затем инкубируют в среде, содержащей сыворотку, к которой добавляют конъюгат по изобретению, в диапазоне концентраций от около 1 пМ до 0,1 мМ, в течение от около 30 минут до около 48 часов при температуре около 37 °С. Точные условия концентрации и время инкубации (= доза) легко определяются квалифицированными врачами. После инкубации клетки костного мозга промывают средой, содержащей сыворотку, и возвращают пациенту внутривенной инфузией согласно известным методикам. В тех случаях, когда пациент получает другое лечение, такое как курс аблятивной химиотерапии или облучение всего тела между временем сбора костного мозга и реинфузией обработанных клеток, обработанные клетки костного мозга хранят замороженными в жидком азоте с использованием стандартного медицинского оборудования.

#### ХИМОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА/ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ СИНЕРГИЗМА

Химиотерапевтические лекарственные средства, которые можно использовать вместе с настоящим изобретением для синергизма, представляют собой низкомолекулярные лекарственные средства, включая цитотоксические агенты. Термин «низкомолекулярное лекарственное средство» широко используется в настоящем документе для обозначения органического, неорганического или металлоорганического соединения, которое может иметь молекулярную массу, например, от 100 до 2500, более приемлемую от 200 до 2000. Низкомолекулярные лекарственные средства хорошо охарактеризованы в данной области техники, например, в WO05058367A2 и в патенте США № 4,956,303, среди прочего, и включены во всей своей полноте посредством ссылки. Лекарственные средства включают в себя известные лекарственные средства и те, которые могут стать известными лекарственными средствами.

Лекарственные средства, которые известны, включают в себя, без ограничений:

1). Химиотерапевтические агенты: а). алкилирующие агенты: такие как азотистые иприты: хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, манномустин, митобронитол, мельфалан, митолактол, пипоброман, новембихин, фенестерин, преднимустин, тиотепа, трофосфамид, урацильный иприт; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); дуокармицин (включая

синтетические аналоги, димеры KW-2189, и CBI-TM1); димеры бензодиазепина (например, димеры пирролобензодиазепина (PBD) или томаймицина, индолинобензодиазепинов, имидазобензотиадиазепинов или оксазолидинобензодиазепинов); нитрозомочевины: (кармустин, ломустин, хлорозотоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин); алкилсульфонаты: (бусульфан, треосульфан, импросульфан и пипосульфан); триазены: (дакарбазин); платиносодержащие соединения: (карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин); азиридины, такие как бензодоба, карбоквон, метуредоба и уредоба; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин]; b). растительные алкалоиды: такие как алкалоиды барвинка: (винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, навелбин); таксоиды: (паклитаксел, доцетаксол) и их аналоги, майтанзиноиды (DM1, DM2, DM3, DM4, майтанзин и ансамитоцины) и их аналоги, криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); эпотилоны, элеутеробин, дискодермолид, бриостатины, долостатины, ауристатины, тубулизины, цефалостатины; панкратистатин; саркодиктин; спонгистатин; c). ингибиторы ДНК-топоизомеразы: такие как [эпиподофиллины: (9-аминокамптотецин, камптотецин, криснатол, дауномицин, этопозид, этопозид фосфат, иринотекан, митоксантрон, новантрон, ретиновые кислоты (ретинолы), тенипозид, топотекан, 9-нитрокамптотецин (RFS 2000)); митомицины: (митомицин C)]; d). антиметаболиты: такие как {[антифолаты: ингибиторы DHFR: (метотрексат, триметрексат, деноптерин, птероптерин, аминоптерин (4-аминоптероевая кислота) или другие аналоги фолиевой кислоты); ингибиторы IMP-дегидрогеназы: (микофеноловая кислота, тиазофурин, рибавирин, EICAR); ингибиторы рибонуклеотидредуктазы: (гидроксимочевина, дефероксамин)]; [аналоги пиримидина: аналоги урацила: (анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, капецитабин (кселода), кармофур, цитарабин, дидезоксуридин, доксифлуридин, эноцитабин, 5-фторурацил, флуксуридин, ратитрексед (томудекс)); аналоги цитозина: (цитарабин, цитозинарабинозид, флударабин); аналоги пурина: (азатиоприн, флударабин, меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин)]; пополнитель запаса фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота}; e). гормональные терапевтические средства: такие как {антагонисты рецепторов: [антиэстрогены: (мегестрол, ралоксифен, тамоксифен); агонисты LHRH: (госкрклин, лейпролид ацетат); антиандрогены: (бикалутамид, флутамид, калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, гозерелин, лейпролид, мепитиостан, нилутамид, тестолактон, трилостан и другие ингибиторы андрогенов)]; ретиноиды/дельтоиды: [аналоги витамина D3: (CB 1093, EB 1089 KN 1060, холекальциферол, эргокальциферол)]; фотодинамическая терапия: (вертепорфин, фталоцианин, фотосенсибилизатор Pc4, деметоксигипокреллин A); цитокины: (интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухолей (TNF), белки человека, содержащие домен TNF)}}; f). ингибиторы киназы, такие как BIBW 2992 (анти-EGFR/Erb2), иматиниб, гефитиниб, пегаптаниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, эрлотиниб, нилотиниб, лапатиниб, акситиниб, пазопаниб, вандетаниб, E7080 (анти-VEGFR2), мумбритиниб, понатиниб (AP24534), бафетиниб (INNO-406), бозутиниб (SKI-

606), кабозантиниб, висмодегиб, инипариб, руксолитиниб, СУТ387, акситиниб, тивозаниб, сорафениб, бевацизумаб, цетуксимаб, трастузумаб, ранибизумаб, панитумумаб, испинесиб; g). ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), такие как олапариб, нирапариб, инипариб, талазопариб, велипариб, велипариб, CEP 9722 (Cephalon), E7016 (Eisai), BGB-290 (BeiGene), 3-аминобензамид;

h). антибиотики, такие как энедииновые антибиотики (например, калихеамицины, особенно калихеамицин  $\gamma 1$ ,  $\delta 1$ ,  $\alpha 1$  и  $\beta 1$ , см., например, *J. Med. Chem.*, 39 (11), 2103-2117 (1996), *Angew Chem Intl. Ed. Engl.* 33:183-186 (1994); динемидин, включая динемидин А и дезоксидинемидин; эсперамицин, кедарцидин, С-1027, мадурупептин, а также неокарзиностатиновый хромофор и родственные хромопротеиновые хромофоры энедиинового антибиотика), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин; хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин, эпирубицин, зорубицин, идарубицин, марцелломицин, нитомицины, микофенолоксилат, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностаин, зорубицин; i). другие: такие как поликетиды (ацетогенины), особенно булатаин и булатаинон; гемцитабин, эпоксомицины (например, карфилзомиб), бортезомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, тозедостат, зибрестат, PLX4032, STA-9090, стимувакс, алловектин-7, ксегева, провенж, йервой, ингибиторы изопренилирования (такие как ловастатин), допаминергичные нейротоксины (такие как 1-метил-4-фенилпиридиниевый ион), ингибиторы клеточного цикла (такие как стауроспорин), актиномицины (такие как актиномицин D, дактиномицин), блеомицины (такие как блеомицин А2, блеомицин В2, пепломицин), антрациклины (такие как даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), идарубицин, эпирубицин, пирарубицин, зорубицин, метоксантрон, ингибиторы MDR (такие как верапамил), ингибиторы  $Ca^{2+}$ -АТФазы (такие как тапсигаргин), ингибиторы гистондеацетилазы (вориностаин, ромидеписин, панобиностаин, вальпруевая кислота, моцетиностаин (MGCD0103), белиностаин, PCI-24781, энтиностаин, SB939, ресминостаин, гивиностаин, AR-42, CUDC-101, сульфорафан, трихостатин А); тапсигаргин, целекоксиб, глитазоны, эпигаллокатехин галлат, дисульфирам, салиноспирамид А.; антиадреналовые средства, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; ацеглатон; альдофосфамидный гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; арабинозид, бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эфлорнитин (DFMO), эльфомитин; эллиптиния ацетат, этоглюцид; нитрат галлия; гацитозин, гидроксимочевина; ибандронат, лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK<sup>®</sup>; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, веррукарин А, роридин

А и ангуидин); уретан, миРНК, антисмысловые лекарственные средства и нуклеолитический фермент.

2). Агент против аутоиммунных заболеваний включает, без ограничений, циклоспорин, циклоспорин А, аминокaproновую кислоту, азатиоприн, бромокриптин, хлорамбуцил, хлорохин, циклофосфамид, кортикостероиды (например, амцинониды, бетаметазон, будесониды, гидрокортизон, флунизол, флутиказон пропионат, флуоокртолон даназол, дексаметазон, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат), ДНЕА, энанерцепт, гидроксихлорохин, инфликсимаб, мелоксикам, метотрексат, мофетил, микофенилат, преднизон, сиролimus, такролимус.

3). Агент против инфекционного заболевания включает в себя, без ограничений, а). аминогликозиды: амикацин, астромицин, гентамицин (нетилмицин, сизомицин, изепамицин), гигромицин В, канамицин (амикацин, арбекацин, беканамицин, дибекацин, тобрамицин), неомицин (фрамицетин, паромомицин, рибостамицин), нетилмицин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, вердамицин; б). **амфениколы**: азидамфеникол, хлорамфеникол, флорфеникол, тиамфеникол; с). ансамицины: гелданамицин, гербимицин; d). карбапенемы: биапенем, дорипенем, эртапенем, имипенем/циластатин, меропенем, панипенем; e). цефемы: карбацефем (лоракарбеф), цефацетрил, цефаклор, цефрадин, цефадроксил, цефалониум, цефалоридин, цефалотин или цефалосин, цефалексин, цефалоглицин, цефамандол, цефапирин, цефатризин, цефазафлур, цефазедон, цефазолин, цефбуперазон, цефкапен, цефальдоксим, цефепим, цефминокс, цефокситин, цефпрозил, цефроксадин, цефтезол, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефепим, цефетамет, цефменоксим, цефодизим, цефоницид, цефоперазон, цефоранид, цефотаксим, цефотиам, цефозопран, цефалексин, цефпимизол, цефпирамид, цефпиром, цефподоксим, цефпрозил, цефхином, цефсулодин, цефтазидим, цефтерам, цефтибутен, цефтиолен, цефтизоксим, цефтобипрол, цефтриаксон, цефутоксим, цефузолам, цефамицин (цефокситин, цефотетан, цефметазол), оксацефем (фломоксиф, латамоксиф); f). гликопептиды: блеомицин, ванкомицин (оритаванцин, телаванцин), тейкопланин (далбаванцин), рамопланин; g). глицилциклины: например, тигециклин; g). ингибиторы β-лактамазы: пенам (сульбактам, тазобактам), клавам (**клавулановая кислота**); i). линкозамиды: клиндамицин, линкомицин; j). липопептиды: даптомицин, А54145, кальций-зависимые антибиотики (CDA); k). макролиды: азитромицин, цетромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, флуритромицин, джозамицин, кетолид (телитромицин, цетромицин), мидекамицин, миокамицин, олеандомицин, рифамицин (рифампицин, рифампин, рифабутин, рифапентин), рокитамицин, рокситромицин, спектиномицин, спирамицин, такролимус (FK506), тролеандомицин, телитромицин; l). монобактамы: азтреонам, тигемонам; m). оксазолидиноны: линезолид; n). пенициллины: амоксициллин, ампициллин (пивампицилин, гетациклин, бакампациллин, метампициллин, талампациллин), азидоциллин, азлоциллин, бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин, бензатин феноксиметил-пенициллин, клометоциллин, прокаин бензилпенициллин, карбенициллин (кариндациллин),

клоксациллин, диклоксациллин, эпициллин, флуклоксациллин, мециллинам (пивмециллинам), мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенамециллин, пенициллин, фенетилциллин, феноксиметилпенициллин, пиперациллин, пропициллин, сульбенициллин, темоциллин, тикарциллин; о). полипептиды: бацитрацин, колистин, полимиксин В; р). хинолоны: алатрофлоксацин, балофлоксацин, ципрофлоксацин, клинафлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, эноксацин, энрофлоксацин, флоксин, гареноксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, кано тровафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин, моксифлоксацин, надифлоксацин, норфлоксацин, орбифлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, ситафлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин, тровафлоксацин; q). стрептограминны: пристинамицин, хинупристин/дальфопристин); г). сульфонамиды: мафенид, пронтозил, сульацетамид, сульфаметизол, сульфанилиимид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол); s). стероидные антибактериальные средства: например, фузидиевая кислота; t). тетрациклины: доксициклин, хлортетрациклин, кломоциклин, демеклоциклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пенимециклин, ролитетрациклин, тетрациклин, глицилциклины (например, тигециклин); u). другие типы антибиотиков: аннонацин, арсфенамин, ингибиторы бактопренола (бацитрацин), ингибиторы DADAL/AR (циклосерин), диктиостатин, дискодермолид, элейтеробин, эпотиолон, этамбутол, этопозид, фаропенем, фузидиевая кислота, фуразолидон, изониазид, лаулималид, метронидазол, мупироцин, миколактон, ингибиторы синтеза NAM (например, фосфомицин), нитрофурантоин, паклитаксел, платенсимицин, пиразинамид, квинупристин/дальфопристин, рифампицин (рифампин), тазобактам тинидазол, уварицин;

4). Противовирусные лекарственные средства: а). ингибиторы входа/слияния: аплавинок, маравинок, викривинок, gr41 (энфувиртид), PRO 140, CD4 (ибализумаб); б). ингибиторы интегразы: ралтегравир, элвитегравир, глобоиднан А; с). ингибиторы созревания: бевиримат, вивекон; d). **ингибиторы нейраминидазы** : осельтамивир, занамивир, перамивир; е). нуклеозиды и нуклеотиды: абакавир, ацикловир, адефовир, амдоксовир, априцитабин, бривудин, цидофовир, клебудин, дексельвуцитабин, диданозин (ddI), элвучитабин, эмтрицитабин (FTC), энтекавир, фамцикловир, фторурацил (5-FU), 3'-фтор-замещенные 2',3'-дидезоксинуклеозидные аналоги (например, 3'-фтор-2',3'-дидезокситимидин (FLT) и 3'-фтор-2',3'-дидезоксигуанозин (FLG), фомивирсен, **ганцикловир**, идоксуридин, ламивудин (ЗТС), 1-нуклеозиды (например,  $\beta$ -1-тимидин и  $\beta$ -1-2'-дезоксицитидин), пенцикловир, рацивир, рибавирин, стампидин, ставудин (d4T), тарибавирин (вирамидин), телбивудин, **тенофовир**, трифлуридин валацикловир, валганцикловир, зальцитабин (ddC), зидовудин (AZT); f). не-нуклеозиды: амантадин, атевирин, каправирин, диарилпиримидины (этравирин, рилпивирин), делавирдин, докозанол, эмивирин, эфавиренц, фоскарнет (фосфономуравьина кислота), имиквимод, интерферон-альфа, ловирид, лоденозин, метизазон, невирапин, NOV-205, пэгинтерферон альфа подофиллотоксин, рифампицин, римантадин, ресиквимод (R-848), тромантадин; g).

ингибиторы протеазы: ампренавир, атазанавир, **боцепревир**, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, плеконарил, ритонавир, саквинавир, телапревир (VX-950), типранавир; h). другие типы противовирусных лекарственных средств: абзим, арбидол, каланолит А, церагенин, циановирин-н, диарилпиримидины, эпигаллокатехин галлат (EGCG), фоскарнет, гриффитсин, тарибавирин (вирамин), гидроксимочевина, КР-1461, милтефозин, плеконарил, комбинированные гибридные ингибиторы рибавирин, селицилиб.

5). Радиоизотоп для лучевой терапии. Примерами радиоизотопов (радионуклидов) являются  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{211}\text{At}$  или  $^{213}\text{Bi}$ . Радиоизотопно-меченные антитела полезны в экспериментах по нацеленной визуализации рецепторов, или могут быть использованы для нацеленного лечения, такого как конъюгаты антитела и лекарственного средства (Wu et al (2005) *Nature Biotechnology* 23(9): 1137-46). Связывающиеся с клеткой молекулы, например антитело, могут быть мечеными реагентами лигандами, которые связывают, хелатируют или иным образом образуют комплекс с радиоактивным изотопом металла, используя методики, описанные в *Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2*, Coligen et al, Ed. Wiley-Interscience, New York, Pubs. (1991). Хелатирующие лиганды, которые могут образовывать комплекс с ионом металла, включают в себя DOTA, DOTP, DOTMA, DTPA и TETA (Macrocyclics, Даллас, Техас, США).

6). Другие конъюгаты связывающейся с клеткой молекулы и лекарственного средства в качестве синергетической терапии. Предпочтительный синергетический конъюгат может представлять собой конъюгат, в состав которого входит цитотоксический агент, такой как аналог тубулизина, аналог майтансиноида, аналог таксаноидов (таксан), аналог СС-1065, соединение даунорубицина и доксорубицина, аналог аматоксина, димер бензодиазепина (например, димеры пирролобензодиазепина (PBD), томаймицина, антрамицина, индолинбензодиазепинов, имидазобензотиадиазепинов или оксазолидинобензодиазепинов), калихеамицины и соединение энединовых антибиотиков, актиномицин, азасерин, блеомицины, эпирубицин, тамоксифен, идарубицин, доластатин, ауристатин (например, монометилауристатин Е, ММАЕ, ММАF, ауристатин РУЕ, ауристатин ТР, ауристатины 2-AQ, 6-AQ, ЕВ (АЕВ), и ЕFP (АЕFP)), дуокармицины, гелданамицины, метотрексаты, тиотепа, виндезины, винкристины, гемиастерлины, назумамиды, микрогинины, радиозумины, альтеробактины, микросклеродермины, теонелламыды, эсперамицины, PNU-159682 и их аналоги и производные.

7). Фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных лекарственных средств.

В еще одном варианте осуществления иммунотоксин может быть конъюгирован с молекулой, связывающейся с клеткой через как синергетическое лекарственное средство. Иммунотоксин в данном описании представляет собой макромолекулярное лекарственное средство, которое обычно представляет собой цитотоксический белок, полученный из

бактериального или растительного белка, такого как дифтерийный токсин (DT), холерный токсин (CT), трихосантин (TCS), диантин, экзотоксин *Pseudomonas A* (ETA'), эритрогенные токсины, дифтерийный токсин, токсины АВ, экзотоксины типа III и др. Также это может быть высокотоксичный бактериальный порообразующий протоксин, который требует протеолитической обработки для активации. Примером такого протоксина является проаэролизин и его генетически модифицированная форма, топсализин. Топсализин представляет собой модифицированный рекомбинантный белок, который был разработан для селективной активации ферментом в предстательной железе, что приводит к локализованной гибели клеток и разрушению тканей без повреждения соседних тканей и нервов.

При другом виде синергетической иммунотерапии вместе с конъюгатами по настоящему патенту для синергетической терапии предпочтительно использовать антитело-ингибитор контрольной точки, TCR (Т-клеточные рецепторы) Т-клетки или CAR (химерные антигенные рецепторы) Т-клеток или В-клеточных рецепторов (BCR), естественных клеток-киллеров (NK) или цитотоксических клеток, или антитело к CD3, CD4, CD8, CD16 (Fc $\gamma$ RIII), CD27, CD40, CD40L, CD45RA, CD45RO, CD56, CD57, CD57<sup>bright</sup>, TNF $\beta$ , Fas-лиганду, молекулы МНС класса I (HLA-A, B, C) или NKR-P1.

#### ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ПРИМЕНЕНИЕ

Конъюгаты по заявке на патент составляют в жидком виде или пригодны для лиофилизации, и впоследствии восстанавливаются до жидкой композиции. Содержание конъюгата в жидкой композиции или в составе лиофилизованного порошке может составлять от 0,01 до 99% масс. в качестве основного ингредиента в композиции. В общем, жидкая композиция, содержащая 0,1 г/л ~ 300 г/л концентрации активного ингредиента конъюгата для доставки пациенту без высоких уровней агрегации антител, может включать один или более полиолов (например, сахаров), буферный агент с рН от 4,5 до 7,5 поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 20 или 80), антиоксидант (например, аскорбиновая кислота и/или метионин), агент, регулирующий тоничность (например, маннит, сорбит или NaCl), хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); биоразлагаемые полимеры, такие как сложные полиэфиры; консервант (например, бензиловый спирт) и/или свободную аминокислоту.

Подходящие буферные агенты для использования в композициях включают, без ограничений, соли органических кислот, такие как натриевые, калиевые, аммониевые или тригидроксиэтиламино соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; трис, трометамин гидрохлорид, сульфатный или фосфатный буфер. Кроме того, аминокислотные катионные компоненты также могут быть использованы в качестве буферного агента. Такой аминокислотный компонент включает без ограничения аргинин, глицин, глицилглицин и гистидин. Аргининовые буферы представляют собой буферы включающие ацетат аргинина, хлорид аргинина, фосфат аргинина, сульфат

аргинина, сукцинат аргинина и т.д. В некоторых вариантах осуществления аргининовый буфер включает ацетат аргинина. Примеры гистидиновых буферов включают гистидин хлорид-аргинин хлорид, гистидин ацетат-аргинин ацетат, гистидин фосфат-аргинин фосфат, гистидин сульфат-аргинин сульфат, гистидин сукцинат-аргинин сукцинат и т. д. Композиции буферов имеют рН от 4,5 до 7,5, предпочтительно от около 4,5 до около 6,5, более предпочтительно от около 5,0 до около 6,2. В некоторых вариантах осуществления концентрация солей органических кислот в буфере составляет от около 10 мМ до около 500 мМ.

«Полиоол», который необязательно может быть включен в состав, представляет собой вещество с несколькими гидроксильными группами. Полиолы могут быть использованы в качестве стабилизирующих наполнителей и/или агентов изотоничности как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Полиолы могут защищать биофармацевтические препараты как от физического, так и от химического разложения. Преимущественно исключенные соразтворители увеличивают эффективное поверхностное натяжение растворителя на границе раздела белков, благодаря чему наиболее энергетически выгодные структурные конформации представляют собой структуры с наименьшей площадью поверхности. Полиолы включают сахара (восстанавливающие и невосстанавливающие сахара), сахарные спирты и сахарные кислоты. «Восстанавливающий сахар» представляет собой такой спирт, который содержит гемиацетальную группу, которая может восстанавливать ионы металлов или ковалентно реагировать с лизином и другими аминокетонами в белках, а «невосстанавливающий сахар» представляет собой такой, который не обладает этими свойствами восстанавливающего сахара. Примерами восстанавливающих сахаров являются фруктоза, манноза, мальтоза, лактоза, арабиноза, ксилоза, рибоза, рамноза, галактоза и глюкоза. Невосстанавливающие сахара включают сахарозу, трегалозу, сорбозу, мелезитозу и рафинозу. Сахарные спирты выбраны из маннита, ксилита, эритрита, мальтита, лактита, эритрита, треитола, сорбита и глицерина. Сахарные кислоты включают L-глюконат и его соли металлов. Содержание полиола в жидком составе или в составе лиофилизованного твердого вещества может составлять 0,0-20% масс. Предпочтительно невосстанавливающий сахар: сахароза или трегалоза в концентрации около от 0,1% до 15% выбирается в составе, где трегалоза предпочтительнее сахарозы из-за стабильности раствора трегалозы.

Поверхностно-активное вещество, необязательное в композициях, выбирают из полисорбата (полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 65, полисорбат 80, полисорбат 81, полисорбат 85 и тому подобное); полксамер (например, полксамер 188, поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид), полксамер 407 или полиэтилен-полипропиленгликоль и тому подобное); Triton; додецилсульфат натрия (ДСН); лаурилсульфат натрия; октилгликозид натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаин; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарил-саркозин; линолеил-, миристил- или цетил-бетаин; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-

, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилбетаин (например, лауроамидопропил); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилдиметиламин; метилкокоил- или динатрийметилолеилтаурат натрия; додецилбетаин, додецилдиметиламинооксид, кокамидопропилбетаин и кокоамфо глицинат; и серии MONAQUAT<sup>TM</sup> (например, изостеарилэтилимидония этосульфат); полиэтиленгликоль, полипропилгликоль и сополимеры этилена и пропиленгликоля (например, Pluronic, PF68 и т. д.); и т.п. Предпочтительными поверхностно-активными веществами являются сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот, например полисорбат 20, 40, 60 или 80 (Твин 20, 40, 60 или 80). Концентрация поверхностно-активного вещества в композиции находится в диапазоне от 0,0% до около 2,0% масс. В определенных вариантах осуществления концентрация поверхностно-активного вещества составляет от около 0,01% до около 0,2%. В одном варианте концентрация поверхностно-активного вещества составляет около 0,02%.

«Консервант», необязательный в композициях, представляет собой соединение, которое существенно снижает бактериальное действие. Примеры потенциальных консервантов включают в себя хлорид октадецилдиметилбензиламмония, хлорид гексаметония, хлорид бензалкония (смесь хлоридов алкилбензилдиметиламмония, в которой алкильные группы представляют собой длинноцепные соединения) и хлорид бензетония. Другие типы консервантов включают ароматические спирты, такие как фенол, бутил и бензиловый спирт, алкилпарабены, такие как метил или пропилпарабен, катехол, резорцин, циклогексанол, 3-пентанол и м-крезол. Содержание консерванта в жидком составе или в составе лиофилизированного порошка может составлять 0,0-5,0% масс. В одном варианте осуществления консервант в данном документе представляет собой бензиловый спирт.

Подходящие свободные аминокислоты в качестве объемистого материала или агента для регулирования тоничности или коррекции осмотического давления в композиции выбирают, без ограничений, из одного или более из аргинина, цистина, глицина, лизина, гистидина, орнитина, изолейцина, лейцина, аланина, глицина, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты. Включение основной аминокислоты, то есть аргинина, лизина и/или гистидина, является предпочтительным. Если композиция включает гистидин, то он может действовать как в качестве буферного агента, так и в качестве свободной аминокислоты, но когда используется буфер гистидина, он обычно включает в себя свободную негистидиновую аминокислоту, например, гистидиновый буфер и лизин. Аминокислота может присутствовать в своей D- и/или L-форме, но L-форма является типичной. Аминокислота может присутствовать в виде любой подходящей соли, например, гидрохлоридной соли, такой как аргинин-HCl. Содержание аминокислоты в жидком составе или в составе лиофилизированного порошка может составлять 0,0-30% масс.

Композиции могут необязательно содержать метионин глутатион, цистеин, цистин или аскорбиновую кислоту в качестве антиоксиданта в концентрации до около 5 мг/мл в

жидком составе или 0,0%-5,0% масс. в составе лиофилизированного порошка. Композиции могут необязательно содержать хелатообразующий агент, например, ЭДТА, EGTA и т. п. в концентрации до около 2 мМ в жидком составе или 0,0%-0,3% масс. в составе лиофилизированного порошка.

Конечный состав можно довести до предпочтительного значения pH с помощью корректирующего буферного агента (например, кислоты, такой как HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, уксусной кислоты, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, лимонной кислоты и т. д., или основания, такого как NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, этаноламина, диэтанолamina или триэтанолamina, фосфата натрия, фосфата калия, тринатрийцитрата, трометаминa и т. д.), и при этом состав следует поддерживать «изотоническим», что означает, что представляющий интерес состав по существу имеет такое же осмотическое давление, как человеческая кровь. Изотонические составы будут в общем иметь осмотическое давление от около 250 до 350 мОсм. Изотоничность может быть измерена с использованием осмометра давления паров или замерзания, например. Изотонический агент выбирают из маннита, сорбита, ацетата натрия, хлорида калия, фосфата натрия, фосфата калия, тринатрийцитрата или NaCl. Как правило, буферные соли и изотонический агент могут составлять до 30% масс. композиции.

Другие вспомогательные вещества, которые могут быть использованы в жидком или лиофилизированном составе согласно заявке на патент, включают, например, фукозу, целлобиозу, мальтотриозу, мелибиозу, октулозу, рибозу, ксилит, аргинин, гистидин, глицин, аланин, метионин, глутаминовую кислоту, лизин, имидазол, глицилглицин, маннозилглицерат, тритон X-100, плуроник F-127, целлюлозу, циклодекстрин, (2-гидроксипропил)-β-циклодекстрин, декстран (10, 40 и/или 70 кДа), полидекстрозу, мальтодекстрин, фикоколл, желатин, гидроксипропилметил, фосфат натрия, фосфат калия, ZnCl<sub>2</sub>, цинк, оксид цинка, цитрат натрия, тринатрийцитрат, трометамин, медь, фибронектин, гепарин, человеческий сывороточный альбумин, протамин, глицерин, глицерин, ЭДТА, метакрезол, бензиловый спирт, фенол, многоатомные спирты или многоатомные спирты, гидрированные формы углеводов с карбонильной группой, восстановленной до первичной или вторичной гидроксильной группы.

Другие предполагаемые вспомогательные вещества, которые могут быть использованы в водных фармацевтических композициях, согласно заявке на патент, включают, например, ароматизаторы, антимикробные агенты, подсластители, антиоксиданты, антистатики, липиды, такие как фосфолипиды или жирные кислоты, стероиды, такие как холестерин, белковые вспомогательные вещества, такие как сывороточный альбумин (человеческий сывороточный альбумин), рекомбинантный человеческий альбумин, желатин, казеин, солеобразующие противоионы, такие как натрий и тому подобное. Эти и дополнительные известные фармацевтические вспомогательные вещества и/или добавки, подходящие для использования в составах согласно настоящего изобретения, известны в данной области техники, например, как указано в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4<sup>th</sup> edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>th</sup>

edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Фармацевтический контейнер или сосуд используют для хранения фармацевтического состава любого из конъюгатов согласно заявке на патент. Сосуд представляет собой флакон, бутылку, предварительно заполненный шприц или предварительно заполненный шприц с автоинжектором. Жидкая композиция может быть лиофилизована или высушена в барабанной сушилке с образованием кека или порошка во флаконе из боросиликатного стекла или натриево-кальциево-силикатного стекла. Твердый порошок также может быть приготовлен путем эффективной распылительной сушки, а затем упакован во флакон или фармацевтический контейнер для хранения и распространения.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу приготовления состава, включающему стадии: (a) лиофилизации состава, содержащего конъюгаты, вспомогательные вещества и буферную систему; и (b) восстановление лиофилизованной смеси со стадии (a) в среде для восстановления, так что восстановленный состав является стабильным. Состав на стадии (a) может дополнительно содержать стабилизатор и одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, включающей наполнитель, соль, поверхностно-активное вещество и консервант, как описано выше. В качестве восстанавливающих сред может быть использовано несколько разбавленных органических кислот или вода, т. е. стерильная вода, бактериостатическая вода для инъекций (BWFI). Среда для восстановления может быть выбрана из воды, то есть стерильной воды, бактериостатической воды для инъекций (BWFI) или группы, состоящей из уксусной кислоты, пропионовой кислоты, янтарной кислоты, хлорида натрия, хлорида магния, кислого раствора хлорида натрия, кислого раствора хлорида магния и кислого раствора аргинина, в количестве от около 10 до около 250 мМ.

Жидкий фармацевтический состав конъюгатов согласно настоящей заявке на патент должен демонстрировать множество заранее определенных характеристик. Одной из основных проблем в жидких лекарственных препаратах является стабильность, поскольку белки/антитела имеют тенденцию образовывать растворимые и нерастворимые агрегаты в процессе производства и хранения. Кроме того, в растворе могут происходить различные химические реакции (дезаминирование, окисление, ограничение, изомеризация и т. д.), приводящие к повышению уровня продуктов разложения и/или потере биологической активности. Предпочтительно, конъюгат в жидкой форме или в форме лиофилизата должен иметь срок годности более 6 месяцев при 25 °С. Более предпочтительный конъюгат в жидкой форме или в форме лиофилизата должен иметь срок годности более 12 месяцев при 25 °С. Наиболее предпочтительный жидкий состав должен демонстрировать срок годности около 24-36 месяцев при 2-8 °С, а состав лиофилизата должен демонстрировать срок годности примерно предпочтительно до 60 месяцев при 2-8 °С. Как жидкие, так и лиофилизованные составы должны демонстрировать срок годности при хранении не менее двух лет при -20 °С или -70 °С.

В некоторых вариантах осуществления состав является стабильным после замораживания (например,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и оттаивания состава, например, после 1, 2 или 3 циклов замораживания и оттаивания. Стабильность может быть оценена качественно и/или количественно различными способами, включая оценку соотношения лекарственное средство/антитело (белок) и образование агрегатов (например, с использованием УФ, эксклюзионной хроматографии, путем измерения мутности и/или визуальным контролем); путем оценки неоднородности заряда с помощью катионообменной хроматографии, изоэлектрического фокусирования изображения (icIEF) или электрофореза в капиллярной зоне; анализ аминоконцевой или карбоксиконцевой последовательности; масс-спектрометрический анализ или матричная лазерная десорбционная ионизация/времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI/TOF MS) или ВЭЖХ-МС; ДСН-ПААГ анализ для сравнения восстановленного и интактного антитела; анализ пептидной карты (например, триптический или LYS-C); оценка биологической активности или антигенсвязывающей функции антитела; и т. п. Нестабильность может включать в себя одно или несколько из: агрегации, дезаминирования (например, Asp дезаминирование), окисления (например, окисление Met), изомеризации (например, изомеризации Asp), отсечения/гидролиза/фрагментации (например, фрагментация шарнирной области), образования сукцинимидов, неспаренного цистеина (-ов), удлинения N-конца, обработки C-конца, различий гликозилирования, и т. п.

Стабильный конъюгат также должен «сохранять свою биологическую активность» в фармацевтической композиции, если биологическая активность конъюгата в данный момент времени, например, в течение 12 месяцев, находится в пределах около 20%, предпочтительно около 10% (в пределах ошибок анализа) биологической активности, проявляемой в то время, когда фармацевтическую композицию готовили, определяли, например, в анализе связывания антигена и/или в анализе цитотоксичности *in vitro*.

Для клинического применения *in vivo* конъюгат через бис-связь по изобретению будет поставляться в виде растворов или в виде лиофилизированного твердого вещества, которое может быть повторно растворено в стерильной воде для инъекций. Примеры подходящих протоколов введения конъюгата представлены ниже. Конъюгаты вводят ежедневно, еженедельно, раз в две недели, три раза в неделю, один раз каждые четыре недели или ежемесячно в течение 8 ~ 54 недель в виде внутривенного болюса. Болюсные дозы вводятся в количестве от 50 до 1000 мл физиологического раствора, к которому необязательно может быть добавлен человеческий сывороточный альбумин (например, от 0,5 до 1 мл концентрированного раствора человеческого сывороточного альбумина, 100 мг/мл). Дозы будут составлять около от 50 мкг до 20 мг/кг массы тела в неделю, в/в (в диапазоне от 10 мкг до 200 мг/кг на инъекцию). Через 4~54 недели после лечения пациент может пройти второй курс лечения. Клиницисты могут определить конкретные клинические протоколы в отношении пути введения, вспомогательных веществ, разбавителей, дозировок, времени и т. д.

Примеры медицинских состояний, которые можно лечить в соответствии со

способами уничтожения выбранных клеточных популяций *in vivo* или *ex vivo*, включают злокачественные новообразования любых типов рака,

аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата и инфекции (вирусные, бактериальные или паразитарные).

Количество конъюгата, которое требуется для достижения желаемого биологического эффекта, будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая химические характеристики, активность и биодоступность конъюгатов, тип заболевания, вид, к которому относится пациент, состояние болезни пациента, путь введения, все факторы, которые диктуют необходимые количества дозы, доставку и режим для введения.

В общих чертах, конъюгаты через бис-линкеры по настоящему изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем 0,1-10% масс./об. конъюгатов для парентерального введения. Типичные диапазоны доз составляют от 1 мкг/кг до 0,1 г/кг массы тела в день; еженедельно, раз в две недели, раз в три недели или в месяц, предпочтительный диапазон доз составляет от 0,01 мг/кг до 20 мг/кг массы тела, еженедельно, раз в две недели или раз в месяц, эквивалентная доза для человека. Предпочтительная дозировка лекарственного средства, которая должна вводиться, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав соединения, путь введения (внутривенно, внутримышечно или др.), фармакокинетические свойства конъюгатов по выбранному пути доставки, а также скорость (болюс или непрерывная инфузия) и график введения (количество повторений за определенный период времени).

Конъюгаты через линкеры по настоящему изобретению также можно вводить в единичных дозированных формах, где термин «единичная доза» означает однократную дозу, которую можно вводить пациенту и которую можно легко обрабатывать и упаковывать, и при этом она будет оставаться в виде физически и химически стабильной стандартной дозы, содержащей либо сам активный конъюгат, либо в виде фармацевтически приемлемой композиции, как описано ниже. Таким образом, типичные суммарные суточные/еженедельные/раз в две недели/месячные дозы составляют от 0,01 до 100 мг/кг массы тела. В качестве общего руководства, стандартные дозы для людей варьируются от 1 мг до 3000 мг в день или в неделю, в течение двух недель (раз в две недели), три недели или в месяц. Предпочтительно диапазон стандартных доз составляет от 1 до 500 мг, вводимых от одного до четырех раз в месяц, и еще более предпочтительно от 1 до 100 мг, один раз в неделю или один раз в две недели или один раз в три недели. Конъюгаты, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в фармацевтические композиции путем смешивания с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями. Такие композиции с единичной дозой могут быть приготовлены для перорального применения, особенно в форме таблеток, простых капсул или мягких гелевых капсул; или интраназально, особенно в форме порошков, капель для

носа или аэрозолей; или на коже, например, местно в виде мазей, кремов, лосьонов, гелей или спреев или через трансдермальные пластыри.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество конъюгата формулы (I) или формулы (III) и любых конъюгатов, описанных в настоящей патентной заявке, может быть введена одновременно с другими терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтический агент, лучевая терапия, иммунотерапевтические агенты, агенты для лечения аутоиммунного расстройства, перотивоинфекционные агенты или другие конъюгаты для синергетически эффективного лечения или профилактики рака, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания Синергетические агенты предпочтительно выбраны из одного или более следующих лекарственных средств: абатацепт, абемациклиб, абиратерона ацетат, абраксан, ацетаминофен/гидрокодон, акалабрутиниб, адуканумаб, адалимумаб, ADXS31-142, ADXS-HER2, афатиниб дималеат, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алитретиноин, адо-трастузумаб эмтанзин, амфетамин/декстроамфетамин, анастрозол, арипипразол, антрациклины, арипипразол, атазанавир, атезолизумаб, аторвастатин, авелумаб, аксикабтаген цилолейцел, акситиниб, белинонат, BCG Live, бевацизумаб, бексаротен, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, будесонид, будесонид/формотерол, бупренорфин, кабазитаксел, кабозантиниб, капматиниб, капецитабин, карфилзомиб, химерные антигенные рецепторные сконструированные Т-клетки (CAR-T), целекоксиб, церитиниб, цетуксимаб, хидамид, циклоспорин, цинакальцет, кризотиниб, кобиметиниб, козентикс, кризотиниб, STL019, дабигатран, дабрафениб, дакарбазин, даклизумаб, дакомотиниб, даптомицин, даратумумаб, дарбэпоэтин альфа, дарунавир, дасатиниб, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депакот, декслансопразол, дексметилфенидат, дексаметазон, система охлаждения DigniCap, динутуксимаб, доксициклин, дулоксетин, дювелисиб, дурвалумаб, элотузумаб, эмтрицитабин/рилпивириин/тенофовира дизопроксилфумарат, эмтрицитабин/тенофовир/эфавиренз, эноксапарин, энсартиниб, энзалутамид, эпоэтин альфа, эрлотиниб, эзомепразол, эзопиклон, этанерцепт, эверолимус, экземестан, эверолимус, экзенатид ER, эзетимиб, эзетимиб/симвастатин, фенофибрат, филграстим, финголимод, флутиказона пропионат, флутиказон/сальметерол, фулвестрант, газыва, гефитиниб, глатирамер, ацетат гозерелина, икотиниб, иматиниб, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идеализиб, ифосфамид, инфликсимаб, имиквимод, ImmuCyst, иммуно БЦЖ, инипариб, инсулин аспарт, инсулин детемир, инсулин гларгин, инсулин лизпро, интерферон альфа, интерферон альфа-1b, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон гамма-1a, лапатиниб, ипилимумаб, ипратропия бромид/сальбутамол, иксазомиб, канума, ланреотид ацетат, леналидомид, леналиомид, ленватиниба мезилат, летрозол, левотиноксин, левотиноксин, лидокаин, линезолид, лираглутид, лидексамфетамин, LN-144, лорлатиниб, мемантин, метилфенидат, метопролол, мекинист, мерицитабин/рилпивириин/тенофовир, модафинил, мометазон, мицидак-С, нецитумумаб, нератиниб, нилотиниб, нирапариб,

ниволумаб, офатумумаб, обинутузумаб, олапариб, олмесартан, олмесартан/гидрохлоротиазид, омализумаб, сложные этиловые эфиры омега-3 жирных кислот, онкорин, осельтамивир, осимертиниб, оксикодон, палбоциклиб, паливизумаб, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пембролизумаб, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, пеметрексед, пертузумаб, пневмококковая конъюгатная вакцина, помалидомид, прегабалин, ProscAVax, пропранолол, кветиапин, рабепразол, хлорид радия 223, ралоксифен, ралтегравир, рамуцирумаб, ранибизумаб, регорафениб, рибоциклиб, ритуксимаб, ривароксабан, ромидепсин, розувастатин, руксолитиниба фосфат, салбутамол, саволитиниб, семаглутид, севеламер, силденафил, силтуксимаб, сипулейцел-Т, ситаглиптин, ситаглиптин/метформин, солифенацин, соланезумаб, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, такролимус, такримус, тадалафил, тамоксифен, тафинлар, талимоген, лагерпарепвек, талазопариб, телапревир, талазопариб, темозоломид, темсиролимус, тенофовир/эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумарат, тестостерон гель, талидомид, TICE БЦЖ, тиотропия бромид, тизагенлеклейцел, торемифен, траметиниб, трастузумаб, трабектедин (эктеинасцидин 743), траметиниб, тремелимумаб, трифлуридин/типипирацил, третиноин, уро-БЦЖ, устекинумаб, валсартан, велипариб, вандетаниб, вемурафениб, венетоклак, вориностат, зив-афлиберцепт, зоставакс и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, носители, разбавители или их вспомогательные вещества, или комбинация вышеуказанного.

Лекарственные средства/цитотоксические агенты, используемые для конъюгирования через разветвленный линкер согласно настоящего патента, могут представлять собой любые аналоги и/или производные тубулизина, описанные в настоящем патенте. Специалист в области лекарственных средств/цитотоксических агентов легко поймет, что каждый из тубулизинов, описанных в настоящем документе, может быть модифицирован таким образом, что получающееся в результате соединение все еще сохраняет специфичность и/или активность исходного соединения. Специалист в данной области техники также поймет, что многие из этих аналогов или производных соединений могут быть использованы вместо аналогов тубулизина, описанных в данном документе. Таким образом, аналоги тубулизина по настоящему изобретению включают множество аналогов и производных соединений тубулизина, которые могут быть подробно не описаны.

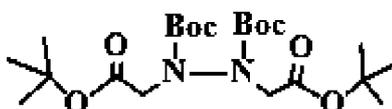
Все ссылки, цитируемые в данном документе и в следующих примерах, непосредственно включены в качестве ссылки во всей их полноте.

#### ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение далее описано в следующих примерах, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Клеточные линии, описанные в следующих примерах, поддерживали в культуре в соответствии с условиями, определенными Американской коллекцией типовых культур (ATCC) или Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Брауншвейг, Германия (DMSZ), или Шанхайским институтом клеточной культуры Китайской академии науки, если не

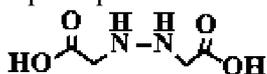
указано иное. Реагенты для клеточных культур были получены от Invitrogen Corp., если не указано иное. Все безводные растворители были получены коммерчески и хранились в герметичных склянках под азотом. Все остальные реагенты и растворители были приобретены, имели наивысшее качество и использовались без дальнейшей очистки. Разделение препаративной ВЭЖХ проводили с помощью прибора Varain PreStar HPLC. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker 500 МГц. Химические сдвиги ( $\delta$ ) представлены в частях на миллион (ч/млн) по отношению к тетраметилсилану при 0,00, а константы взаимодействия (J) указаны в Гц. Данные масс-спектров были получены на масс-спектрометре Waters Xevo QTOF, оборудованном модулем разделения Waters Acquity UPLC и детектором Acquity TUV.

**Пример 1.** Синтез ди-трет-бутил 1,2-бис(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)гидразин-1,2-дикарбоксилата.



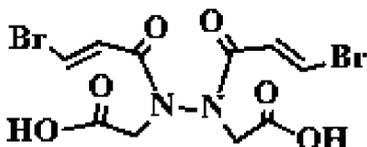
К ди-трет-бутил гидразин-1,2-дикарбоксилату (8,01 г, 34,4 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли NaH (60% в масле, 2,76 г, 68,8 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 30 минут, добавляли трет-бутил 2-бромацетат (14,01 г, 72,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, гасили дополнительным количеством метанола (3 мл), концентрировали, разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), разделяли и экстрагировали водный слой с помощью сEtOAc (2×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (EtOAc/гексан от 1:5 до 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (12,98 г, выход 82%) в виде бесцветного масла. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 461,28, найдено 461,40.

**Пример 2.** Синтез 2,2'-(гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты.



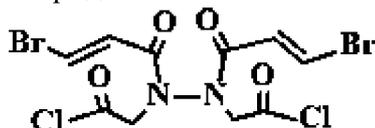
К ди-трет-бутил 1,2-бис(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)гидразин-1,2-дикарбоксилату (6,51 г, 14,14 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли HCl (12 M, 10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли диоксаном (20 мл) и толуолом (40 мл), выпаривали и совместно выпаривали с диоксаном (20 мл) и толуолом (40 мл) досуха с получением неочищенного указанного в заголовке продукта для следующей стадии без дальнейшей очистки (2,15 г, выход 103%, чистота~93%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 149,05, найдено 149,40.

**Пример 3.** Синтез 2,2'-(1,2-бис((E)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил) диуксусной кислоты.



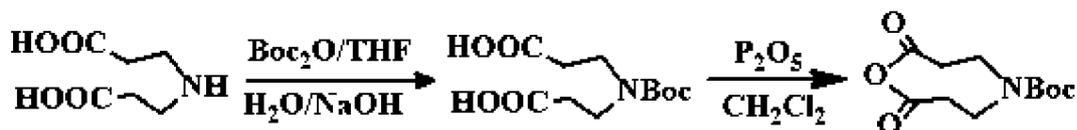
К раствору 2,2'-(гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (1,10 г, 7,43 ммоль) в смеси ТГФ (50 мл) и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,1 М, 80 мл, pH 6,0) добавляли (Е)-3-бромакрилоилбромид (5,01 г, 23,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 часов, упаривали и очищали на колонке  $\text{SiO}_2$ , элюируя  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  (1:9), содержащей 3% муравьиную кислоту с получением указанного в заголовке соединения (2,35 г, выход 77%, чистота ~93%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  412,89, найдено 413,50.

Пример 4. Синтез 2,2'-(1,2-бис((Е)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил) диацетил хлорида.



К 2,2'-(1,2-Бис((Е)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (210 мг, 0,509 ммоль) в дихлорэтано(15 мл) добавляли  $(\text{COCl})_2$  (505 мг, 4,01 ммоль), затем добавляли 0,040 мл ДМФА. После перемешивания при к. т. в течение 2 часов смесь концентрировали и совместно выпаривали с дихлорэтаном ( $2 \times 20$  мл) и толуолом ( $2 \times 15$  мл) досуха с получением указанного в заголовке неочищенного продукта (который не стабилен) для следующей стадии без дальнейшей очистки (245 мг, выход 107%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  448,82, 450,82, 452,82, 454,82, найдено 448,60, 450,60, 452,60, 454,60.

Пример 5. Синтез трет-бутил 2,8-диоксо-1,5-оксазокан-5-карбоксилата.

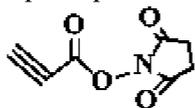


К раствору 3,3'-азандиилдипропановой кислоты (10,00 г, 62,08 ммоль) в 1,0 М  $\text{NaOH}$  (300 мл) при 4 °С добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (22,10 г, 101,3 ммоль) в 200 мл ТГФ в течение 1 часа. После добавления смесь перемешивали в течение 2 часов при 4 °С. Смесь осторожно подкисляли до pH ~4 с помощью 0,2 М  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , концентрировали в вакууме, экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюируя с использованием  $\text{AcOH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,01:1:5) с получением 3,3'-((трет-бутоксикарбонил)азандиил)дипропановой кислоты (13,62 г, выход 84%). МС ЭСИ m/z: для  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитано 262,27, найдено 262,40.

К раствору 3,3'-((трет-бутоксикарбонил)азандиил)дипропановой кислоты (8,0 г, 30,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл) при 0 °С добавляли оксид фосфора (8,70 г, 61,30 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, а затем при к. т. в течение 1 часа, фильтровали через небольшую колонку с  $\text{SiO}_2$ , и колонку промывали  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:6). Фильтрат концентрировали и растирали с  $\text{EtOAc}$ /гексаном с получением указанного в заголовке соединения (5,64 г, выход 74%). МС ЭСИ m/z  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитано

244,11, найдено 244,30.

Пример 6. Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-илпропиолата.



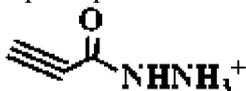
Пропиоловую кислоту (5,00 г, 71,4 ммоль), NHS (9,01 г, 78,3 ммоль) и EDC (20,0 г, 104,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) и ДИПЭА (5 мл, 28,7 ммоль) перемешивали в течение ночи, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (EtOAc/гексан 1:4) с получением указанного в заголовке соединения (9,30 г, выход 79%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,68 (с, 1H), 2,61 (с, 4H), МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaNO}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  190,02, найдено 190,20.

Пример 7. Синтез трет-бутил 2-пропиолоилгидразинкарбоксилата.



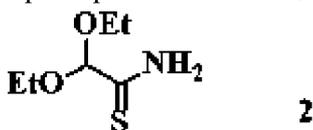
Пропиоловую кислоту (5,00 г, 71,4 ммоль), трет-бутил гидразинкарбоксилат (9,45 г, 71,5 ммоль) и EDC (20,0 г, 104,1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) и ДИПЭА (5 мл, 28,7 ммоль) перемешивали в течение ночи, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (EtOAc/гексан 1:5) с получением указанного в заголовке соединения (7,92 г, выход 84%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (м, 2H), 2,68 (с, 1H), 1,39 (с, 9H), МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NaN}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  155,09, найдено 155,26.

Пример 8. Синтез HCl соли пропиологидразида.



Трет-бутил 2-пропиолоилгидразинкарбоксилат (4,01 г, 30,35 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (12 мл), обрабатывали 4 мл HCl (конц.) при 4 °С. Смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли диоксаном (30 мл) и толуолом (30 мл), и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали на силикагеле с использованием смеси метанола (от 5% до 10%) и 1% муравьиной кислоты в метилхлориде в качестве элюента для получения указанного в заголовке соединения (2,11 г, выход 83%), МС ЭСИ  $m/z$   $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассчитано 85,03, найдено 85,30.

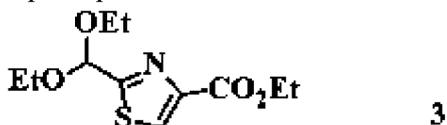
Пример 9. Синтез соединения 2



В 10-литровом реакторе смешивали 2,2-диэтоксацетонитрил (1,00 кг, 7,74 моль, 1,0 экв.) с  $(\text{NH}_4)_2\text{S}$  (48% водный раствор, 1,41 кг, 9,29 моль, 1,2 экв.) в метаноле (6,0 л) при комнатной температуре. Внутренняя температура увеличилась до 33 °С, а затем снова упала до к. т. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали

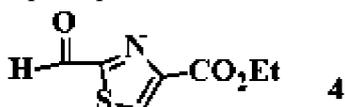
в вакууме, остаток растворяли в этилацетате (5 л) и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $4 \times 1,0$  л). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом ( $5 \times 1,0$  л). Органические фазы объединяли и промывали соляным раствором (3 л), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Полученное твердое вещество собирали путем вакуумной фильтрации и промывали петролейным простым эфиром. Фильтрат концентрировали и растирали с петролейным простым эфиром с получением нескольких порций белого или светло-желтого твердого вещества. Все порции объединяли с получением 1,1 кг желаемого продукта (выход 87%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (д,  $J=71,1$  Гц, 2H), 5,03 (с, 1H), 3,73 (дк,  $J=9,4$ , 7,1 Гц, 2H), 3,64 (дк,  $J=9,4$ , 7,0 Гц, 2H), 1,25 (т,  $J=7,1$  Гц, 6H).

Пример 10. Синтез соединения 3



В 5-литровую 3-горлую круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником и дополнительной воронкой, в течение 30 мин к смеси молекулярных сит ( $3\text{Å}$ , 500 г) и тиоамида (350 г, 2,14 моль, 1,0 экв.) в 3 л  $\text{EtOH}$  добавляли этилбромпируват (чистота 80%, 404 мл, 2,57 моль, 1,2 экв.). Во время добавления внутренняя температура немного увеличилась. Затем реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 30 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали осадок на фильтре этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Две партии неочищенного продукта объединяли, смешивали с силикагелем (1,5 кг), загружали на колонку с силикагелем (10 кг) и элюировали этилацетатом/ петролейным простым эфиром (10-20%) с получением тиазолкарбосилата в виде коричневого масла (509 г, выход 92%).

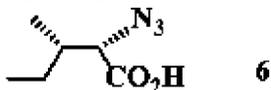
Пример 11. Синтез соединения 4



Раствор ацеталя (300 г, 1,16 моль) в ацетоне (3,0 л) нагревали до кипения с обратным холодильником и в течение 1,0 ч добавляли в кипящий раствор 4 н.  $\text{HCl}$  (250 мл). Анализ ТСХ показал полное расходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли фазы. Органическую фазу разводили этилацетатом (1,5 л) и промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1,0 л), водой (1,0 л) и соляным раствором (1,0 л), а затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Все водные фазы объединяли и экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органические растворы фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с петролейным простым эфиром и простым диэтиловым эфиром (5:1), собирали полученное твердое вещество путем вакуумной фильтрации и промывали петролейным простым эфиром и этилацетатом

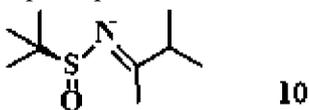
(10:1). Фильтрат концентрировали и проводили хроматографию с использованием 0-15% этилацетата/петролейного простого эфира с получением другой порции желаемого продукта. Все белые и светло-желтые твердые вещества объединяли и отвешивали 40 г (выход 43%), <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08-10,06 (м, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,44 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 186,01; найдено 186,01.

Пример 12. Синтез соединения **6**



NaN<sub>3</sub> (740 г, 11,4 моль) растворяли в воде (2,0 л), добавляли дихлорметан (2,0 л) и охлаждали при 0 °С, затем к нему в течение 1,5 ч добавляли Tf<sub>2</sub>O (700 мл, 4,10 моль, 1,8 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Органическую фазу разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 × 500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 1,0 л). Этот дихлорметановый раствор трифлилазида добавляли при к. т к смеси (L)-изолейцина (300 г, 2,28 моль, 1,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (472 г, 3,42 моль, 1,5 экв.), CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (5,7 г, 22,8 ммоль, 0,01 экв.) в воде (3,0 л) и метаноле (3,0 л). Во время добавления внутренняя температура немного увеличилась. Затем перемешивали смесь при к. т. в течение 16 ч. Органические растворители удаляли при пониженном давлении, подкисляли водную фазу до pH 6-6,5 с помощью концентрированной HCl (добавляли приблизительно 280 мл), а затем разводили фосфатным буфером (0,25 М, pH 6,2, 6,0 л), промывали с использованием EtOAc (6 × 2,0 л) для удаления сульфонамидного побочного продукта. Раствор подкисляли до pH 3 с помощью концентрированной HCl (добавляли приблизительно 400 мл), экстрагировали с использованием EtOAc (4 × 2,0 л). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2,0 л) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта **6** (320 г, выход 89%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,01 (с, 1H), 3,82 (д, J=5,9 Гц, 1H), 2,00 (ддд, J=10,6, 8,6, 5,5 Гц, 1H), 1,54 (дкд, J=14,8, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,36-1,24 (м, 1H), 1,08-0,99 (м, 3H), 0,97-0,87 (м, 3H).

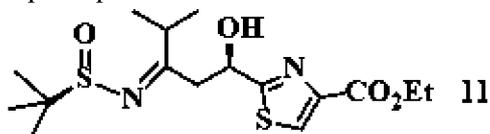
Пример 13. Синтез соединения **10**



К раствору (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 г, 0,825 моль, 1,0 экв.) в 1 л ТГФ добавляли при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> Ti(OEt)<sub>4</sub> (345 мл, 1,82 моль, 2,2 экв.) и 3-метил-2-бутанон (81 мл, 0,825 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, затем охлаждали до к. т. и выливали на ледяную воду (1 л). Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали с использованием EtOAc. Органический слой разделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением остатка, который очищали вакуумной перегонкой (15-20 торр, 95 °С) с

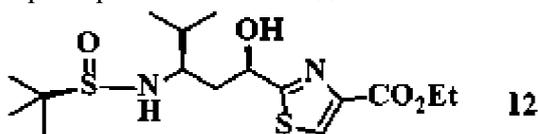
получением продукта **10** (141 г, выход 90%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54-2,44 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 1,06 (дд,  $J=6,9, 5,1$  Гц, 6H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NaNOS}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  212,12; найдено 212,11.

Пример 14. Синтез соединения **11**



К раствору диизопропиламина (264 мл, 1,87 моль, 1,65 экв.) в сухом ТГФ (1 л) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 681 мл, 1,70 моль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем снова охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Добавляли соединение **10** (258 г, 1,36 моль, 1,2 экв.) и промывали с использованием ТГФ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли  $\text{CTi}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  (834 г, 3,17 моль, 2,8 экв.) в ТГФ (1,05 л). После перемешивания в течение 1 ч, по каплям в течение 1 часа добавляли соединение **4** (210 г, 1,13 моль, 1,0 экв.), растворенное в ТГФ (500 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Анализ ТСХ показал завершение реакции. В реакционную смесь добавляли смесь уксусной кислоты и ТГФ (об./ об. 1:1, 300 мл), затем выливали в соляной раствор (2 л), экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  ( $8 \times 1$  л). Органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/ $\text{EtOAc}$ /ППЭ 2:1:2) с получением соединения **11** (298 г, выход 74%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,13 (с, 1H), 6,63 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,20-5,11 (м, 1H), 4,43 (к,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3,42-3,28 (м, 2H), 2,89 (дт,  $J=13,1, 6,5$  Гц, 1H), 1,42 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,25-1,22 (м, 6H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaN}_2\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  397,13, найдено 397,11.

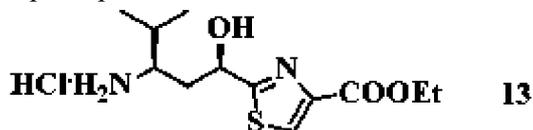
Пример 15. Синтез соединения **12**



Раствор соединения **11** (509 г, 1,35 моль, 1,0 экв.), растворенного в ТГФ (200 мл), охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ . Медленно добавляли  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (570 мл, 2,72 моль, 2,0 экв.). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего в течение 90 мин порциями добавляли  $\text{NaBH}_4$  (51,3 г, 1,36 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Анализ ТСХ показал неполное расходование исходного материала. Медленно добавляли  $\text{EtOH}$  (50 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 ч, а затем выливали в соляной раствор (2 л, с 250 мл  $\text{HOAc}$ ) и нагревали до к. т. После фильтрования через целит органическую фазу разделяли и промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{EtOAc}$ /ППЭ 1:1) с получением продукта **12** (364 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$

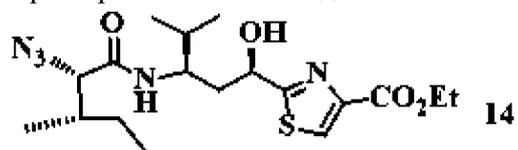
ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (с, 1H), 5,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,23-5,15 (м, 1H), 4,41 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,37 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,29 (т, J=13,0 Гц, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,73-1,67 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,93 (д, J=7,3 Гц, 3H), 0,90 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 399,15, найдено 399,14.

Пример 16. Синтез соединения **13**



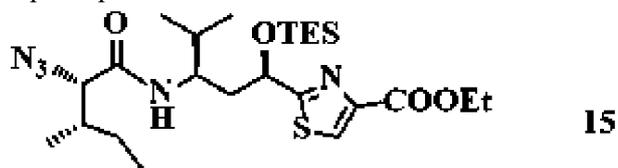
К раствору соединения **12** (600 г, 1,60 моль, 1,0 экв.) в этаноле (590 мл) при 0 °С медленно добавляли 4 н. HCl в диоксане (590 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 2,5 ч. Белый осадок растворяли, собирали с помощью фильтрации и промывали с использованием EtOAc. Фильтрат концентрировали и растирали с EtOAc. Две полученные порции белого твердого вещества объединяли и отвешивали 446 г (выход 90%).

Пример 17. Синтез соединения **14**



Соединение **10**: Азидо-Пе-ОН (**6**, 153 г, 0,97 моль, 2,0 экв.) растворяли в ТГФ (1,5 L) и охлаждали до 0 °С, после чего по очереди добавляли NMM (214 мл, 1,94 моль, 4,0 экв.) и изобутилхлорформиат (95 мл, 0,73 моль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,0 ч. Порциями добавляли соединение **13** (150 г, 0,49 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин, реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Для гашения реакции при 0 °С добавляли воду и трижды экстрагировали полученную смесь с использованием EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1 н. HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-30% EtOAc/ППЭ) с получением белого твердого вещества (140 г, выход 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,91 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,44 (дд, J=13,2, 6,3 Гц, 2H), 4,08-3,95 (м, 2H), 2,21 (дд, J=24,4, 11,5 Гц, 2H), 1,90-1,79 (м, 3H), 1,42 (т, J=6,6 Гц, 3H), 1,37-1,27 (м, 2H), 1,11 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,01-0,94 (м, 9H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 412,19, найдено 412,19.

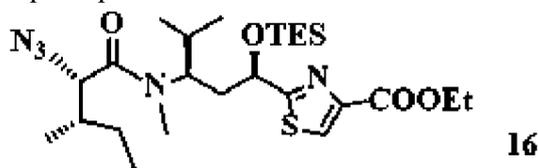
Пример 18. Синтез соединения **15**



Соединение **11**: К раствору соединения **14** (436 г, 1,05 моль, 1,0 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50

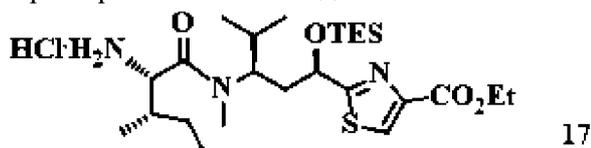
мл) при 0 °С добавляли вначале имидазол (94 г, 1,37 ммоль, 1,3 экв.), а потом хлортриэтилсилан (222 мл, 1,32 моль, 1,25 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. в течение 1 часа и перемешивали еще в течение одного дополнительного часа. К реакционной смеси добавляли соляной раствор, органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом 15-35% EtOAc в петролейном простом эфире с получением продукта **15** (557,4 г, выход 95%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,20-5,12 (м, 1H), 4,44 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,87 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,14 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,01-1,91 (м, 3H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,34-1,25 (м, 2H), 1,06 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,00-0,93 (м, 18H), 0,88 (дд, J=19,1, 6,8 Гц, 6H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 526,28, найдено 526,28.

Пример 19. Синтез соединения **16**



К раствору **15** (408 г, 0,77 моль, 1,0 экв.) и метилйодиду (145 мл, 2,32 моль, 3,0 экв.) в ТГФ (4 л) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 62,2 г, 1,55 моль, 2,0 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение ночи, а затем выливали на охлажденный на бане с ледяной водой насыщенный раствор хлорида аммония (5 л) при интенсивном перемешивании. Затем экстрагировали смесь с использованием EtOAc (3 × 500 мл), органические слои сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом 15-35% EtOAc в петролейном простом эфире с получением продукта **16** (388 г, выход 93%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (с, 1H), 4,95 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,56 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,27-2,06 (м, 4H), 1,83-1,70 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,29 (ддд, J=8,9, 6,8, 1,6 Гц, 3H), 1,01 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,96 (дт, J=8,0, 2,9 Гц, 15H), 0,92 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 540,30, найдено 540,30.

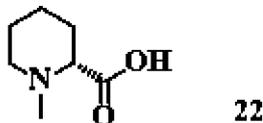
Пример 20. Синтез соединения **17**



К раствору соединения **16** (1,01 г, 1,87 ммоль) в метаноле (15 мл) по каплям добавляли 0,1 н. HCl до достижения нейтрального уровня pH. После добавления Pd/C (10% масс., 583 мг) смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем Pd/C удаляли с помощью фильтрации, промывая осадок

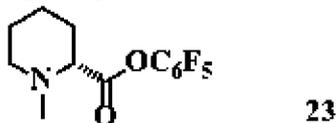
на фильтре метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и повторно растворяли остаток в EtOAc (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **17** (900 мг, выход 94%) в виде бледно-желтого масла.

Пример 21. Синтез соединения **22**



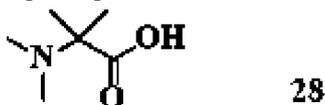
К раствору D-пипеколиновой кислоты (10,0 г, 77,4 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли вначале формальдегид (37% водный раствор, 30,8 мл, 154,8 ммоль, 2,0 экв.), а потом Pd/C (10% масс., 1,0 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение ночи, а затем фильтровали через целит, промывая осадок на фильтре метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **22** (10,0 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

Пример 22. Синтез соединения **23**



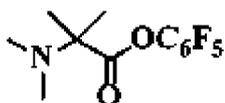
К раствору D-N-метилпипеколиновой кислоты (2,65 г, 18,5 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли пентафторфенол (3,75 г, 20,4 ммоль) и DCC (4,21 г, 20,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, а затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали 10 мл EtOAc. Фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки или концентрирования.

Пример 23. Синтез соединения **28**



Смесь 2-амино-2-метилпропановой кислоты (500 г, 4,85 моль, 1,0 экв.), водный раствор формальдегида (37%, 1,0 л, 12,1 моль, 2,5 экв.) и муравьиную кислоту (1,0 л) нагревали до кипения с обратным холодильником (80 °C) в течение 3,0 ч. Затем при к. т. добавляли 6 н. HCl (850 мл) и концентрировали реакционную смесь. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации с трехкратным промыванием этилацетатом (1,0 л). Твердое вещество растворяли в воде (1,5 л) и нейтрализовали до pH 7,0 с помощью 4 н. NaOH (приблизительно 1,0 л раствора). Раствор концентрировали и выпаривали совместно с этанолом (2,0 л) для удаления оставшейся воды. К остатку добавляли MeOH (2,0 л), отфильтровывали твердое вещество (NaCl) и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества 639,2 г, которое содержало некоторое количество NaCl, и использовали без дополнительной обработки.

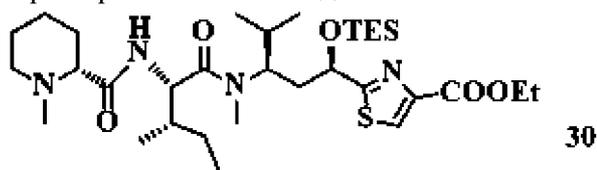
Пример 24. Синтез соединения **29**



29

К раствору 2-(диметиламино)-2-метилпропановой кислоты (97 г, 0,74 моль) в EtOAc (1 л) добавляли пentaфторфенол (163 г, 0,88 моль) и DIC (126 мл, 0,81 моль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч, а затем фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали 10 мл EtOAc. Фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки или концентрирования.

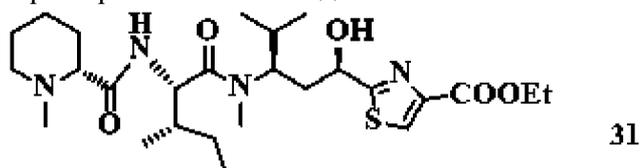
Пример 25. Синтез соединения 30



30

К пentaфторфениловому сложному эфиру 23 в EtOAc добавляли сухой Pd/C (10% масс., 300 мг) и азидное соединение 16 (3,33 г, 6,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 27 часов, а затем фильтровали через слой целита, промывая осадок на фильтре EtOAc. Объединенные органические порции концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом 0-5% метанола в EtOAc с получением соединения 30 (3,90 г, выход 86%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>59</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 639,39, найдено 639,39.

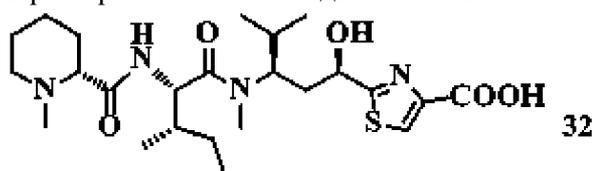
Пример 26. Синтез соединения 31



31

Связанный продукт соединения 30 (3,90 г, 6,1 ммоль) растворяли в AcOH/вода/ТГФ (об./об./об. 3:1:1, 100 мл) и перемешивали при к. т. в течение 48 ч. После этого реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (от 2:98 до 15:85 MeOH/EtOAc) с получением соединения 31 (2,50 г, выход 72% за 2 стадии). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 525,30, найдено 525,33.

Пример 27. Синтез соединения 32

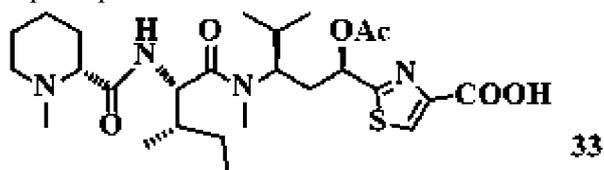


32

К раствору соединения 31 (2,50 г, 4,76 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (47,7 мл) при 0°C добавляли водный раствор LiOH (0,4 н., 47,7 мл, 19,1 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. С помощью колоночной

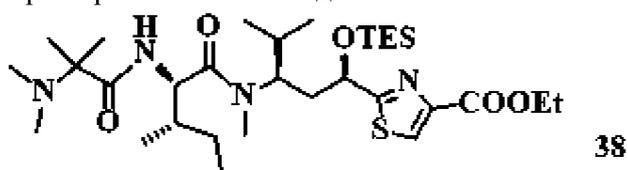
хроматографии (от 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 80:20:1) получали соединение **32** (2,36 г, выход 99%) в виде аморфного твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 497,27, найдено 497,28.

Пример 28. Синтез соединения **33**



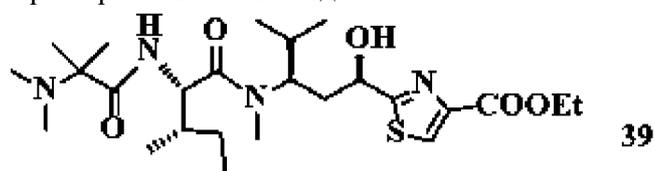
К раствору соединения **32** (2,36 г, 4,75 ммоль) в пиридине (50 мл) при 0°C медленно добавляли уксусный ангидрид (2,25 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. в течение 2 ч и перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем в течение 1 ч обрабатывали диоксаном/водой (об./об. 1:1, 10 мл) для разрушения возможного ангидрида. После концентрирования остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (от 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 50:50:1) с получением соединения **33** (2,25 г, выход 88%) в виде аморфного белого твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 539,28, найдено 539,28.

Пример 29. Синтез соединения **38**



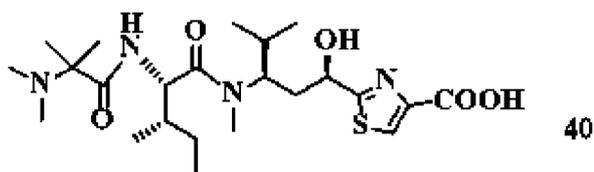
К раствору пентафторфенилового сложного эфира **29** в EtOAc, добавляли соединение **16** (200 г, 0,37 моль) и сухой Pd/C (10% масс., 10 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 27 ч, а затем фильтровали через слой целита, промывая осадок на фильтре EtOAc. Объединенные органические порции концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом 0-5% метанола в EtOAc с получением соединения **38** (184 г, выход 79%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 627,39, найдено 627,39.

Пример 30. Синтез соединения **39**



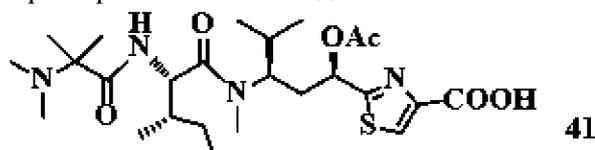
Соединение **38** (200 г, 0,32 ммоль) растворяли в AcOH/воде/ТГФ (об./ об./об. 3:1:1, 638 мл) и перемешивали при к. т. в течение 4 дней. После этого реакционную смесь концентрировали, добавляли толуол и концентрировали снова; эту стадию повторяли два раза с получением соединения **39**, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 513,30, найдено 513,30.

Пример 31. Синтез соединения **40**



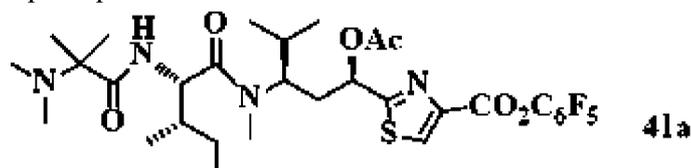
К раствору соединения **39** (160 г, 0,319 моль, 1,0 экв.) в MeOH (1,2 л) при 0 °С добавляли водный раствор LiOH (0,4 н., 600 мл, 2,55 моль, 8,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. С помощью колоночной хроматографии (от чистого CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 80:20:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) получали соединение **40** (140 г, выход 91% за две стадии) в виде аморфного твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 485,27, найдено 485,27.

Пример 32. Синтез соединения **41**



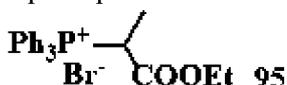
Раствор соединения **27** (143 г, 0,30 моль, 1,0 экв.) и ДМАП (0,36 г, 2,95 ммоль, 0,01 экв.) в безводном ТГФ (1,4 л) и безводном ДМФА (75 мл) охлаждали до 0 °С, после чего к нему добавляли ТЭА (82,2 мл, 0,59 ммоль, 2,0 экв.) и уксусный ангидрид (56 мл, 0,59 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 24 ч, а затем концентрировали. С помощью колоночной хроматографии (5-50% MeOH/ДХМ) получали соединение **41** (147 г, выход 95%) в виде аморфного твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 527,28, найдено 527,28.

Пример 33. Синтез соединения **41a**



К раствору соединения **41** (5,0 г, 9,5 ммоль, 1,0 экв) в безводном ДХМ (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли EDC (4,6 г, 23,8 ммоль, 2,5 экв) и пентафторфенол (4,4 г, 23,8 ммоль, 2,5 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разводили в ДХМ (100 мл), промывали водой (2 × 200 мл) и соляным раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (50% EtOAc/ППЭ) с получением соединения **41a** в виде белого твердого вещества (5,2 г, выход 79%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 693,27, найдено:693,27.

Пример 34. Синтез соединения **95**



В круглодонную колбу на 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, добавляли трифенилфосфин (100 г, 381 ммоль, 1,0 экв.) и этил 2-бромпропионат (100 мл, 762 ммоль,

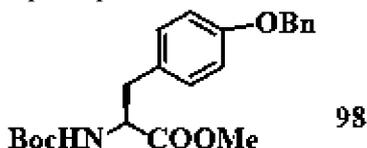
2,0 экв.). Затем смесь нагревали до 50°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. После растворения белого твердого вещества (PPh<sub>3</sub>) образовывалось большое количество белого твердого вещества. Растирание с петролейным простым эфиром/EtOAc и фильтрование позволяли получить соединение **95** в виде белого твердого вещества (135 г, выход 80%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>P [M-Br]<sup>+</sup> 363,15, найдено 363,13.

Пример 35. Синтез соединения **96**



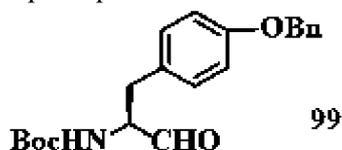
Раствор соединения **95** (135,42 г, 305,7 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли медленно в 10% раствор NaOH (450 мл) при интенсивном перемешивании. Органический раствор быстро становился ярко-желтым. Через 30 минут анализ ТСХ показал, что реакция завершена. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением желтого твердого вещества **96** (104 г, выход 94%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>P [M+H]<sup>+</sup> 362,14, найдено 363,13. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 36. Синтез соединения **98**



К смеси Boc-L-Туг-ОМе (670 г, 2,27 моль, 1,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(358 г, 2,5 моль, 1,1 экв.) и KI (38 г, 0,227 моль, 0,1 экв.) в ацетоне (3 л) медленно добавляли бензилбромид (283 мл, 2,38 моль, 1,05 экв.). Затем смесь в течение ночи кипятили с обратным холодильником. Добавляли воду (6 л) и экстрагировали реакцию смесь с использованием EtOAc (5 × 100 л). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (2 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (4:1 гексаны/EtOAc) с получением белого твердого вещества **98** (795 г, выход 91%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,38 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,32 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,55 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,03 (кд, J=14,0, 5,8 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 386,19, найдено 386,19.

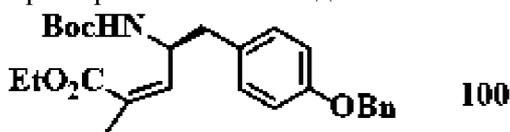
Пример 37. Синтез соединения **99**



К раствору сложного эфира **98** (380 г, 987 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (1 л) при -78 °C добавляли DIBAL (1,0 М в гексанах, 2,9 л, 2,9 экв.) в

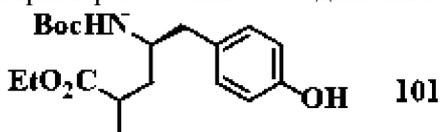
течение 3 ч. После завершения добавления смесь гасили с использованием 3 л этанола. Добавляли по каплям 1 н. HCl до достижения уровня pH 4. Полученную смесь оставляли нагреваться до 0 °С. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 3 л). Объединенный органический раствор промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Растирание с ППЭ/EtOAc и фильтрование позволяли получить белое твердое вещество **99** (263 г, выход 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,95 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,42 (дд, J=12,4, 6,1 Гц, 1H), 3,09 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 356,18, найдено 356,19.

Пример 38. Синтез соединения **100**



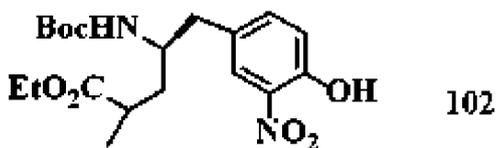
К раствору альдегида **99** (81,4 г, 229 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (800 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли илид **96** (2,0 экв.) в безводном дихлорметане (800 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (6:1 петролейный простой эфир/EtOAc) с получением белого твердого вещества **100** (63,4 г, выход 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,41 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 6,92-6,88 (м, 2H), 6,50 (дд, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,72 (дд, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,4 Гц, 3H), 1,41 (д, J=2,2 Гц, 9H), 1,28 (тд, J=7,5, 5,1 Гц, 4H), МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NaNO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 462,24, найдено 462,22.

Пример 39. Синтез соединения **101**



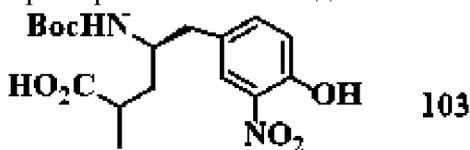
В сосуде для гидрирования к раствору соединения **100** (30,2 г, 68,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) и метаноле (300 мл) добавляли Pd/C (1,83 г, 10% масс., 50% вода). Смесь встряхивали в атмосфере водорода H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и концентрировали фильтрат с получением соединения **101** (25,0 г, теоретический выход) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,72 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,39 (с, 1H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,82 (с, 1H), 2,60 (дд, J=37,2, 20,9 Гц, 4H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,39 (с, 11H), 1,24 (дд, J=9,5, 4,3 Гц, 3H), 1,13 (т, J=8,9 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 352,20, найдено 352,19.

Пример 40. Синтез соединения **102**



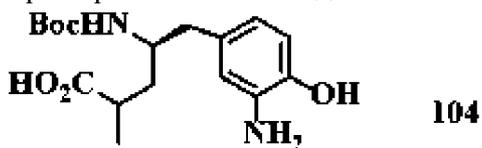
К раствору соединения **101** (5,96 г, 35,9 ммоль, 1,0 экв.) в безводном дихлорметане (200 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3,2 мл, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{HNO}_3$  (65%-68%, 3,5 мл, 50,79 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и анализ ТСХ показал, что реакция завершена. Реакционный раствор промывали водой ( $3 \times 200$  мл), и водный слой снова экстрагировали дихлорметаном ( $3 \times 100$  мл). Объединенный раствор дихлорметана промывали соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (5:1 гексаны/  $\text{EtOAc}$ ) с получением соединения **102** в виде желтого твердого вещества (4,18 г, выход 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,49 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,44 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,12 (дд,  $J=14,0, 7,0$  Гц, 2H), 3,80 (с, 1H), 2,76 (дд,  $J=13,0, 6,8$  Гц, 2H), 2,59 (с, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,37 (т,  $J=8,7$  Гц, 9H), 1,25 (дд,  $J=13,5, 6,9$  Гц, 4H), 1,16 (т,  $J=8,0$  Гц, 3H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaN}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  419,19, найдено 419,17.

Пример 41. Синтез соединения **103**



К раствору сложного эфира **102** (15,3 г, 38,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) и метаноле (100 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (16,3 г, 389 ммоль, 10,0 экв.) в воде (190 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, а затем разводили водой (400 мл) и добавляли по каплям 1 н.  $\text{KHSO}_4$  до достижения уровня pH 3-4. После экстрагирования с использованием  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 300$  мл), органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали с получением **103** в виде желтого твердого вещества (14,4 г, теоретический выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,48 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,42 (дд,  $J=18,4, 8,2$  Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 4,48 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,90 (с, 1H), 2,82-2,53 (м, 3H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,42-1,27 (м, 10H), 1,21 (д,  $J=6,7$  Гц, 4H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  367,16, найдено 367,14.

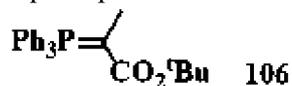
Пример 42. Синтез соединения **104**



В сосуде для гидрирования к раствору соединения **103** (26,0 г, 70,6 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (260 мл) добавляли Pd/C (2,60 г, 10% масс., 50% вода). Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере  $\text{H}_2$  при давлении 1 атм, затем фильтровали через целит

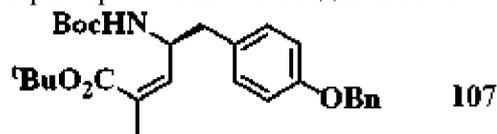
(вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали с получением соединения **104** в виде зеленого масла (24,0 г, выход > 100%).

Пример 43. Синтез соединения **106**



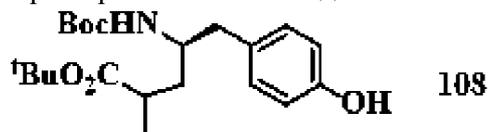
Смесь *трет*-бутил-2-бромпропаноата (255 г, 1,22 моль, 1,0 экв.) и трифенилфосфина (320 г, 1,22 моль, 1,0 экв.) в сухом ацетонитриле (1 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении и добавляли толуол для растворения белого осадка. После этого толуол декантировали, белое твердое вещество растворяли в дихлорметане (1 л) и переносили в делительную воронку. В воронку добавляли 10% NaOH (1 л), и после встряхивания органический слой сразу же желтел. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном (1 л). Дихлорметановые слои объединяли и один раз промывали соляным раствором (400 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением илида **106** в виде желтого твердого вещества (280 г, 58%).

Пример 44. Синтез соединения **107**



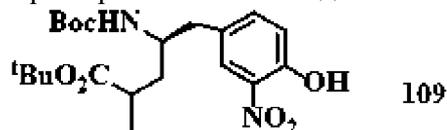
Растворяли альдегид **99** (450 г, 1,27 моль, 1,0 экв.) в сухом дихлорметане (3 л), добавляли к нему *трет*-бутиловый сложный эфир илида **106** (546 г, 1,40 ммоль, 1,1 экв.), и перемешивали раствор при к. т. в течение ночи, после чего по результатам ТСХ наблюдали завершение реакции. Очистка с помощью колоночной хроматографии (10-50% EtOAc/гексаны) позволяла получить соединение **107** (444 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 468,27, найдено 468,22.

Пример 45. Синтез соединения **108**



Соединение **107** (63 г, 0,13 моль) растворяли в метаноле (315 мл) и гидрировали (H<sub>2</sub> 1 атм) с катализатором Pd/C (10% масс., 6,3 г) при к. т. в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **108** (45,8 г, выход 93%).

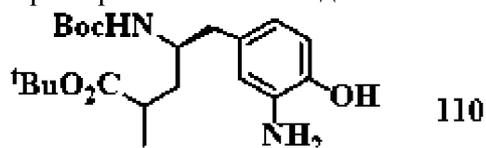
Пример 46. Синтез соединения **109**



К раствору соединения **108** (390 г, 1,03 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 л) при к. т добавляли *трет*-бутилнитрит (1,06 кг, 10,3 моль, 10 экв.) и перемешивали реакционную

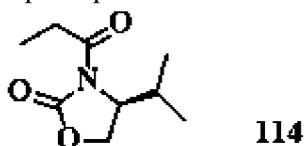
смесь в течение ночи. После удаления ТГФ остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-50% EtOAc/гексаны) с получением соединения **109** (314 г, выход 72%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 47. Синтез соединения **110**



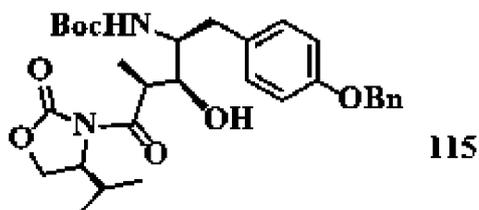
К раствору **109** (166 г, 0,392 моль, 1,0 экв.) в EtOAc (500 мл) добавляли Pd/C (10% масс., 16 г) в атмосфере азота, реакционную колбу вакуумировали и 3 раза продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при к. т. в течение 16 ч, а затем фильтровали через целит и концентрировали с получением продукта **110** (146 г, выход 97%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,62 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,43 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,39 (дд,  $J=53,0, 44,2$  Гц, 1H), 3,77 (с, 4H), 2,72-2,29 (м, 3H), 1,83-1,58 (м, 1H), 1,40 (д,  $J=7,6$  Гц, 18H), 1,24 (с, 1H), 1,06 (т,  $J=5,7$  Гц, 3H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394,25, найдено 395,25.

Пример 48. Синтез соединения **114**



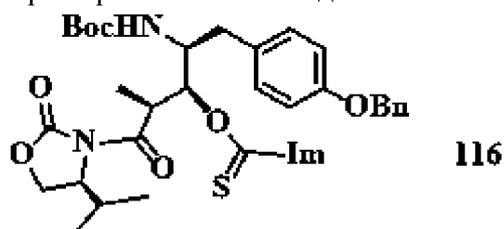
К раствору (S)-4-изопропилпиперазин-2-она (5,00 г, 38,7 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  течение 30 мин добавляли  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексанах, 17,0 мл, 1,2 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, а затем добавляли по каплям пропионилхлорид (4,0 мл, 42,58 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания смеси при  $-78^\circ\text{C}$  в течение еще 1 ч анализ ТСХ показал завершение реакции. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (250 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали 1 н. раствором NaOH (200 мл) и соляным раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (7:1 гексаны/ EtOAc) с получением соединения **114** в виде бесцветного масла (6,36 г, выход 89%). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  186,10, найдено 186,10.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,48-4,39 (м, 1H), 4,27 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,21 (дд,  $J=9,1, 3,1$  Гц, 1H), 3,06-2,82 (м, 2H), 2,38 (дтд,  $J=14,0, 7,0, 4,0$  Гц, 1H), 1,17 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H), 0,90 (дд,  $J=17,0, 7,0$  Гц, 6H).

Пример 49. Синтез соединения **115**



К раствору (S)-4-изопропил-3-пропионилоксазолидин-2-она (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,1 экв.) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0 °С добавляли ДИПЭА (2,3 мл, 12,9 ммоль, 1,2 экв.) и *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf (1,0 М в дихлорметане, 12,0 мл, 1,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0°С в течение 45 мин, затем охлаждали до -78 °С и добавляли по каплям раствор соединения **99** (4,24 мл, 10,8 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане. Смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и добавляли ФБСР (0,1М, рН 7,0, 100 мл). После разделения фаз водную фазу дополнительно экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в метаноле (100 мл) и при 0°С обрабатывали в течение 3 ч H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% водный раствор, 26 мл, 23 экв.). Удаляли на роторном испарителе метанол и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (3:1 гексаны/EtOAc) с получением соединения **115** в виде пенистого твердого вещества (2,70 г, выход 49%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ7,52-7,26 (м, 5H), 7,15 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,36 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,93 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,84 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,31 (с, 1H), 1,40-1,37 (м, 9H), 1,31 (с, 3H), 0,92 (дд, J=13,4, 6,6 Гц, 6H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 541,28, найдено 541,30.

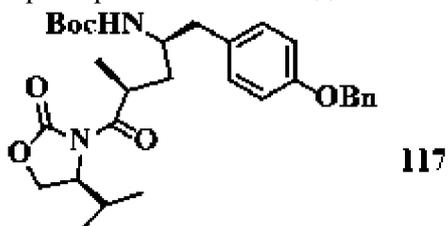
Пример 50. Синтез соединения **116**



Смесь соединения **115** (2,50 г, 4,63 ммоль, 1,0 экв.) и 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (2,48 г, 13,89 ммоль, 3,0 экв.) в безводном ТГФ (46 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали полученную смесь с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (3:1 гексаны/EtOAc) с получением соединения **116** в виде желтого пенистого вещества (2,33 г,

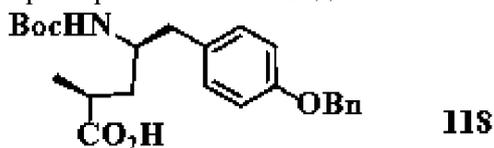
выход 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,36 (дт,  $J=16,0$ , 6,9 Гц, 6H), 7,09 (с, 1H), 7,05 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,86 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,32 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,56-4,43 (м, 2H), 4,32 (ддд,  $J=16,2$ , 15,6, 7,8 Гц, 3H), 4,19 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 2,96 (дд,  $J=14,6$ , 4,4 Гц, 1H), 2,49 (дд,  $J=14,5$ , 10,5 Гц, 1H), 2,29 (тд,  $J=13,4$ , 6,7 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,91 (дд,  $J=13,9$ , 6,9 Гц, 6H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  651,27, найдено 651,39.

Пример 51. Синтез соединения **117**



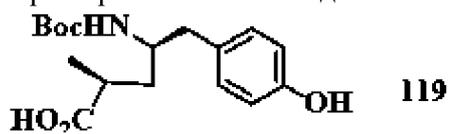
К раствору соединения **116** (1,90 г, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) в безводном толуоле (30 мл) по очереди добавляли  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (1,6 мл, 5,84 ммоль, 2,0 экв.) и азодиизобутиронитрил (0,05 г, 0,584 ммоль, 0,1 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч, а затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (5:1 гексаны/ $\text{EtOAc}$ ) с получением соединения **117** в виде белого пенистого вещества (1,21 г, выход 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (ддд,  $J=24,5$ , 14,5, 7,1 Гц, 5H), 7,08 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,90 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 5,04 (д,  $J=5,1$  Гц, 2H), 4,48 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,33 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,22 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 4,15 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,73 (дд,  $J=14,1$ , 5,9 Гц, 1H), 2,61 (дд,  $J=14,0$ , 7,2 Гц, 1H), 2,29 (дк,  $J=13,5$ , 6,8 Гц, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,35 (с, 9H), 1,20 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 0,89 (дд,  $J=14,0$ , 6,9 Гц, 6H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6[\text{M}+\text{H}]^+$  525,28, найдено 525,37.

Пример 52. Синтез соединения **118**

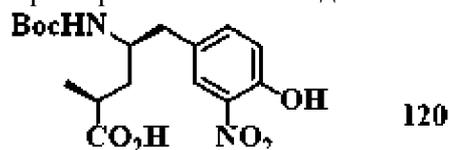


К раствору соединения **117** (1,20 г, 2,29 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли  $\text{LiOH}$  (0,192 г, 4,58 ммоль, 2,0 экв.) в воде (6 мл) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% водный раствор, 1,4 мл, 6,0 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 0 °С для гашения реакции добавляли раствор бисульфита натрия (1,5 М, 30 мл). Через 30 мин добавляли по каплям 1 н.  $\text{KHSO}_4$  до достижения уровня pH 4. После этого реакционную смесь экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  50 мл). Раствор  $\text{EtOAc}$  промывали соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (3:1 гексаны/ $\text{EtOAc}$  с содержанием 1%  $\text{HOAc}$ ) с получением соединения **118** в виде белого твердого вещества (0,78 г, выход 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,28 (м, 5H), 7,07 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 4,52 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,87 (д,  $J=41,8$  Гц, 1H), 2,82-2,43 (м, 3H), 1,85 (т,  $J=12,2$  Гц, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,17 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5[\text{M}+\text{H}]^+$  414,22, найдено

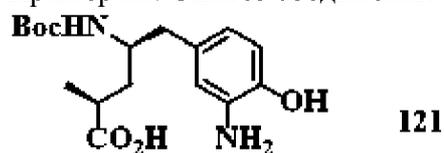
414,21.

Пример 53. Синтез соединения **119**

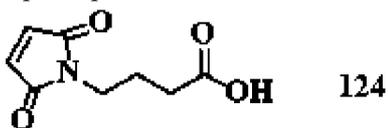
Смесь соединения **118** (0,77 г, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 0,25 г) в метаноле (15 мл) гидрировали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение 16 ч, а затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал). Фильтрат концентрировали с получением соединения **119** в виде белого твердого вещества (0,58 г, выход 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,00 (д, J=7,5 Гц, 2H), 6,80 (с, 2H), 4,51 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,66 (дд, J=65,6, 22,6 Гц, 4H), 1,88 (т, J=12,2 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 324,17, найдено 324,16.

Пример 54. Синтез соединения **120**

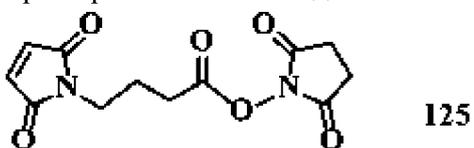
К раствору соединения **119** (0,57 г, 1,76 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли t-BuONO (0,63 мл, 5,28 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, а затем в течение 1 ч при комнатной температуре. После добавления воды (50 мл) реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (2:1 гексаны/EtOAc, с содержанием 1% HOAc) с получением соединения **120** в виде желтого твердого вещества (0,50 г, выход 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,78 (дд, J=13,6, 5,3 Гц, 1H), 2,69-2,47 (м, 2H), 1,87 (т, J=11,9 Гц, 1H), 1,47-1,37 (м, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,17 (д, J=7,2 Гц, 3H). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 369,15, найдено 369,14.

Пример 55. Синтез соединения **121**

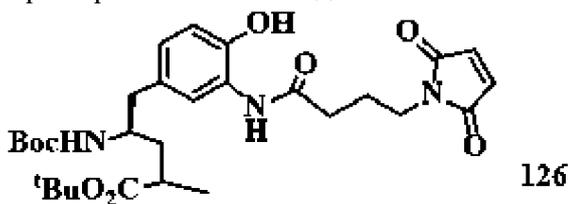
Смесь соединения **120** (0,50 г, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10% масс., 0,02 г) в метаноле (10 мл) гидрировали (H<sub>2</sub> 1 атм) при к. т. в течение 1 ч, а затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал). Фильтрат концентрировали с получением соединения **121** в виде белого пенистого вещества (0,43 г, выход 93%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 339,18, найдено 339,17. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,60 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 2,62-2,37 (м, 3H), 1,83 (ддд, J=13,7, 9,9, 3,7 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,13 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 56. Синтез соединения **124**

К раствору малеинового ангидрида (268 г, 2,73 моль) в уксусной кислоте (1 л) добавляли 4-аминобутановую кислоту (285 г, 2,76 моль). После перемешивания при к. т. в течение 30 мин реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч, охлаждали до к. т. и выпаривали в вакууме с получением остатка, который растворяли в ЭА, промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт кристаллизовали из EtOAc и ППЭ с получением белого твердого вещества (400 г, выход 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,71 (с, 2H), 3,60 (т,  $J=6,7$  Гц, 2H), 2,38 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,00-1,84 (м, 2H).

Пример 57. Синтез соединения **125**

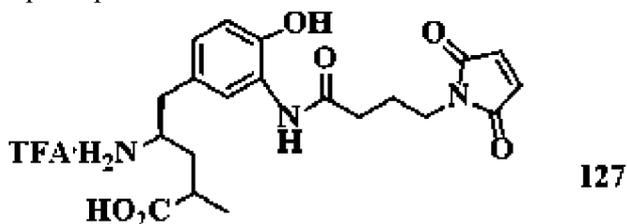
Соединение **124** (400 г, 2,18 моль, 1,0 экв.) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 л), после чего к нему при к. т. добавляли N-гидрохисукцинимид (276 г, 2,40 ммоль, 1,1 экв.) и DIC (303 г, 2,40 моль, 1,1 экв.), и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (1:2 петролейный простой эфир/EtOAc) с получением сложного эфира NHS **125** в виде белого твердого вещества (382 г, выход 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,74 (с, 2H), 3,67 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,85 (с, 4H), 2,68 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H).

Пример 58. Синтез соединения **126**

К раствору **124** (60 г, 328 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (600 мл) при 0 °С добавляли по каплям при перемешивании NMM (85,3 мл, 984 ммоль, 3,0 экв.), с последующим добавлением изобутилхлорформиата (44,6 мл, 426 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при 0 °С в течение 2 ч полученную смесь добавляли по каплям к раствору **104** (102 г, 259 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (400 мл), поддерживая температуру на уровне 0 °С. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, после чего гасили водой (300 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом 9-35% EtOAc/ППЭ с получением соединения **126** (104 г, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР

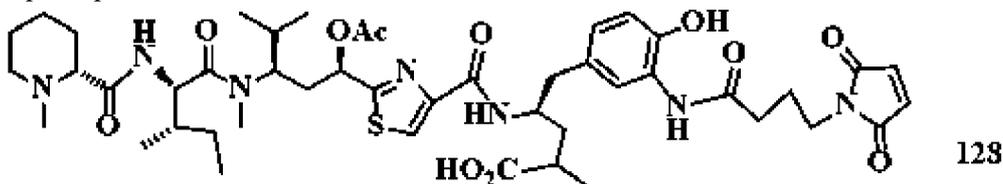
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (с, 1H), 8,40 (д, J=17,3 Гц, 1H), 6,87 (с, 3H), 6,70 (с, 2H), 4,53-4,16 (м, 0H), 3,79 (с, 1H), 3,62 (т, J=6,1 Гц, 1H), 2,63 (с, 1H), 2,40 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,12-1,88 (м, 4H), 1,84-1,64 (м, 1H), 1,38 (т, J=9,6 Гц, 6H), 1,06 (т, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 59. Синтез соединения **127**



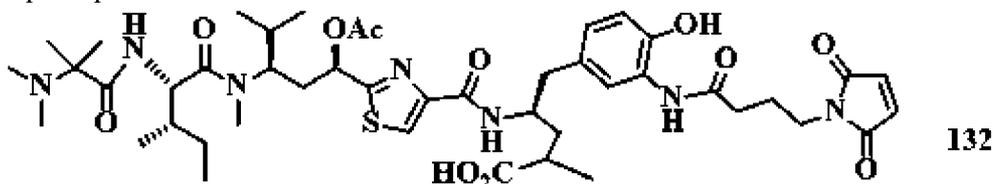
Соединение **126** (12,7 г, 22,7 ммоль), растворенное в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), обрабатывали при 0°C ТФК (40 мл), реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали и выпаривали три раза совместно с толуолом. Остаток растирали с простым диэтиловым эфиром, и собирали светло-желтое твердое вещество **127** (11,4 г, теоретический выход).

Пример 60. Синтез соединения **128**



К раствору карбоновой кислоты **33** (40 мг, 0,074 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc добавляли пентафторфенол (27 мг, 0,148 ммоль, 2,0 экв.) и DCC (23 мг, 0,111 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, а затем фильтровали через слой целита, промывая осадок на фильтре с использованием EtOAc. Фильтрат концентрировали и повторно растворяли в ДМА (6 мл), затем добавляли соединение **127** (56,6 мг, 0,13 ммоль) и ДИПЭА (47,4 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч, а затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C<sub>18</sub>, 10-100% ацетонитрил/вода) с получением соединения **128** (43 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>66</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 924,45, найдено 924,45.

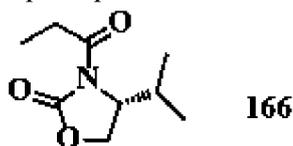
Пример 61. Синтез соединения **132**



К раствору соединения **41a** (11 г, 15,9 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **127** (12,3 г, 23,8 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (100 мл) при 0°C добавляли ДИПЭА (6,9 мл, 39,7 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (от 100% ДХМ до 10% MeOH/ДХМ) с получением соединения **132** (10 г, выход 69%) в виде аморфного твердого

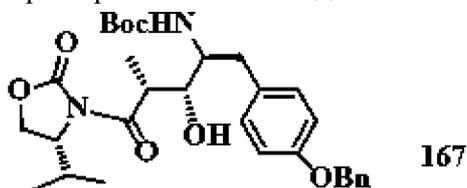
вещества. МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{45}H_{65}N_7O_{11}S$   $[M+H]^+$  912,45, найдено 912,45.

Пример 62. Синтез соединения 166



К раствору (R)-4-изопропилоксазолидин-2-она (25,0 г, 0,194 моль, 1,0 экв) в безводном ТГФ (1150 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (85,0 мл, 0,213 моль, 1,1 экв) в атмосфере  $N_2$ , и перемешивали смесь при той же температуре в течение 1 ч, при этом образовывалось большое количество белых твердых веществ. Затем при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  добавляли пропионилхлорид (20,0 мл, 0,232 моль, 1,2 экв), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 1 ч. После расходования (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она, отслеживаемого с помощью ТСХ, раствор выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (1,2 л), и экстрагировали смесь с использованием ЭА (700 мл, 350 мл  $\times$  2). Органический экстракт промывали 1,0 н. раствором NaOH (1,0 л) и соляным раствором (1,0 L), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $SiO_2$  (ППЭ:ЭА=10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (32,6 г, 90,8%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_9H_{17}NO_3$   $[M+H]^+$ : 186,1, найдено 186,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,48-4,37 (м, 1H), 4,27 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,21 (дд,  $J=9,1, 3,1$  Гц, 1H), 3,04-2,82 (м, 2H), 2,45-2,30 (м, 1H), 1,17 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H), 0,90 (дд,  $J=17,1, 7,0$  Гц, 6H).

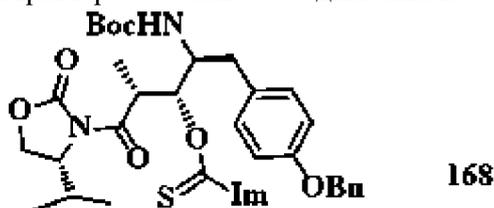
Пример 63. Синтез соединения 167.



К раствору (R)-4-изопропил-3-пропионилоксазолидин-2-она (18,4 г, 99,5 ммоль, 1,1 экв) в безводном ДХМ (200 мл) добавляли  $Bu_2BOTf$  (1 М раствор дихлорметана, 100 мл, 100 ммоль, 1,1 экв) и ДИПЭА (19 мл, 108,6 ммоль, 1,2 экв) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $N_2$ , и смесь перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Добавляли раствор альдегида **99** (32,2 г, 90,5 ммоль, 1,0 экв) в дихлорметане (320 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, после чего раствор оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 15 часов. Смесь выливали в 700 мл буфера фосфата калия (рН 7,0) и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (730 мл) и охлаждали до  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , затем медленно добавляли 30% водный раствор  $H_2O_2$  (225 мл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 3 часов. После добавления воды (750 мл) смесь концентрировали в вакууме для удаления метанола. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (500 мл, 150 мл  $\times$  2), органический экстракт

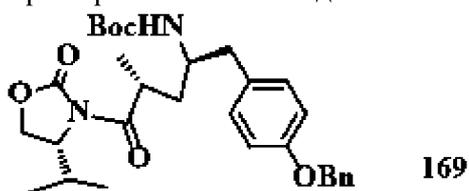
промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ППЭ:ЭА=3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого вещества (31,7 г, 64,8%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 541,3, найдено 541,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49-7,29 (м, 5H), 7,17 (т,  $J=10,7$  Гц, 2H), 6,93 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,28 (дд,  $J=44,4, 36,4$  Гц, 3H), 4,04-3,52 (м, 3H), 3,11-2,73 (м, 2H), 2,35 (с, 1H), 1,41 (т,  $J=16,3$  Гц, 9H), 0,91(дд,  $J=15,6,6,4$  Гц, 5H).

Пример 64. Синтез соединения 168.



К раствору соединения 167 (28,3 г, 52,3 ммоль, 1,0 экв) в безводном ТГФ (350 мл) добавляли 1,1-тиокарбонилдиимидазол (ТСДИ) (35,1 г, 157,0 ммоль, 3,0 экв), и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение ночи. После расходования исходного материала, отслеживаемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ППЭ:ЭА=3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого пенистого вещества (26,1 г, 76,8%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 651,3, найдено 651,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,43 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 5H), 7,06 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,80 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,17 (дд,  $J=8,5, 2,9$  Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,42-4,04 (м, 5H), 2,83 (дд,  $J=14,2, 6,2$  Гц, 1H), 2,69 (дд,  $J=14,2, 7,1$  Гц, 1H), 2,32 (дд,  $J=6,8, 4,2$  Гц, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H), 0,87 (дд,  $J=9,9, 7,0$  Гц, 6H).

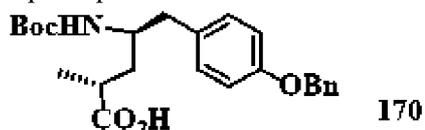
Пример 65. Синтез соединения 169.



К раствору соединения 168 (26,0 г, 40,0 ммоль, 1,0 экв) в безводном толуоле (350 мл) добавляли  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  (21,5 мл, 80,0 ммоль, 2,0 экв) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (AIBN) (0,066 г, 0,01 экв) в атмосфере  $\text{N}_2$ , и нагревали смесь до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. После расходования исходного материала, отслеживаемого с помощью ТСХ, смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ППЭ:ЭА=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого вещества (6,0 г, 37,3%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 525,3, найдено 525,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (ддд,  $J=25,1, 15,1, 7,1$  Гц, 5H), 7,08 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,61 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,32-4,08 (м, 2H), 3,91-3,66 (м, 2H), 2,83 (д,  $J=8,4$

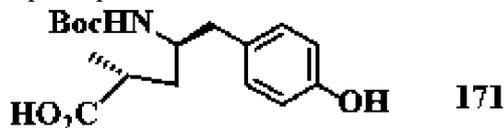
Гц, 1H), 2,60 (т, J=10,1 Гц, 1H), 2,33 (с, 1H), 1,71 (с, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,15 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,87 (дд, J=17,0, 7,0 Гц, 6H).

Пример 66. Синтез соединения **170**



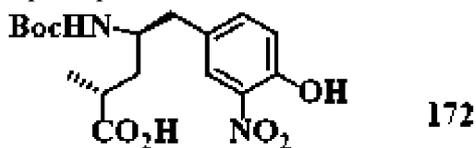
К раствору соединения **169** (7,84 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (90 мл) и воде (30 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,57 г, 37,5 ммоль, 2,5 экв) в 30% водном растворе H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (11,4 мл, 112,5 ммоль, 7,5 экв) при 0 °С, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. После добавления 1,5 М раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (160 мл) при 0 °С, смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, затем медленно добавляли 1 н. KHSO<sub>4</sub> до достижения уровня pH 4. Полученный водный раствор экстрагировали с использованием (200 мл, 75 мл × 2), органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (ППЭ:ЭА=2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,18 г, 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 414,2, найдено 414,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (ддд, J=24,5, 15,0, 7,2 Гц, 5H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J= 8,3 Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,44 (т, J=8,3 Гц, 1H), 3,83 (д, J=69,4 Гц, 1H), 2,85-2,61 (м, 2H), 2,61-2,40 (м, 1H), 1,99-1,70 (м, 1H), 1,39 (д, J=26,1 Гц, 9H), 1,19 (с, 3H).

Пример 67. Синтез соединения **171**



К раствору соединения **170** (6,18 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв) в MeOH (50 мл) добавляли в сосуде для гидрирования Pd/C (0,6 г, 10% Pd/C). Смесь встряхивали в атмосфере водорода при давлении 1 атм в течение ночи, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4,8 г, выход 99%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 324,2, найдено 324,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (д, J=6,5 Гц, 2H), 6,74 (д, J=8,2 Гц, 2H), 3,93-3,66 (м, 1H), 2,58 (тдд, J=19,5, 12,9, 7,4 Гц, 3H), 1,75 (ддд, J=20,1, 16,3, 7,7 Гц, 1H), 1,37 (д, J=21,5 Гц, 9H), 1,11 (д, J=7,0 Гц, 3H).

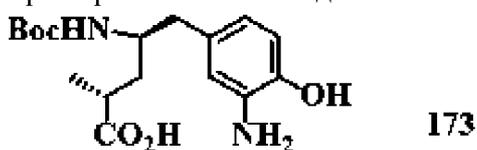
Пример 68. Синтез соединения **172**



К раствору соединения **171** (4,8 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв) в безводном ТГФ (75 мл) добавляли медленно t-BuONO (18,0 мл, 150 ммоль, 10,0 экв) при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>, и перемешивали смесь при той же температуре в течение 3 часов. После расходования

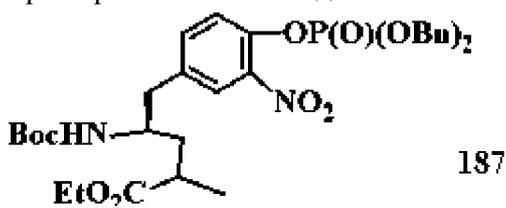
исходного материала, отслеживаемого с помощью ТСХ, в смесь медленно добавляли 1 н  $\text{KHSO}_4$  до достижения уровня pH 4. Полученный водный раствор экстрагировали с использованием ЭА (150 мл, 75 мл  $\times$  2), органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ППЭ:ЭА=3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3,6 г, 65,4%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 369,2, найдено 369,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,83-3,71 (м, 1H), 2,82 (дд, J=13,6, 5,0 Гц, 1H), 2,66-2,41 (м, 2H), 1,84 (ддд, J=14,0, 10,6, 5,6 Гц, 1H), 1,65-1,51 (м, 1H), 1,28 (д, J=24,9 Гц, 9H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 69. Синтез соединения **173**

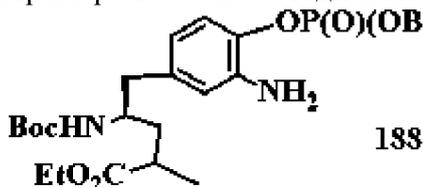


К раствору соединения **172** (3,2 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв) в MeOH (20 мл) добавляли в сосуде для гидрирования Pd/C (0,2 г, 10% Pd/C). Смесь встряхивали в атмосфере  $\text{H}_2$  при давлении 1 атм в течение 3 ч. После расходования исходного материала, отслеживаемого с помощью ТСХ, смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого вещества (2,3 г, выход 92,0%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 339,2, найдено 339,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  6,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,45 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,72 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,68-2,34 (м, 3H), 1,81-1,66 (м, 1H), 1,56-1,45 (м, 1H), 1,36 (д, J=29,0 Гц, 9H), 1,08 (д, J=6,9 Гц, 3H).

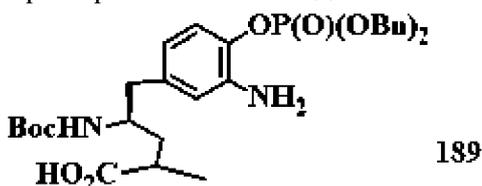
Пример 70. Синтез соединения **187**



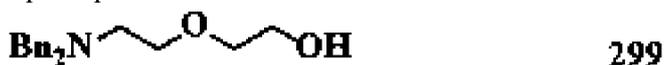
К раствору соединения **102** (1,00 г, 2,52 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при  $-25$  °C добавляли  $\text{CCl}_4$  (2,2 мл, 22,7 ммоль, 9,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин добавляли сначала диизопропилэтиламин (0,88 мл, 5,04 ммоль, 2,0 экв.) и ДМАП (0,03 г, 0,252 ммоль, 0,1 экв.), с последующим добавлением дибензилфосфита (0,84 мл, 3,78 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли на 1,5 ч для достижения к. т., а затем гасили раствором  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,5 М, 50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-50% EtOAc/ППЭ) с получением соединения **187** (1,60 г, выход 96%) в виде бесцветного масла. MS ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  657, найдено 657.

Пример 71. Синтез соединения **188**

К раствору соединения **187** (1,60 г, 2,43 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (10% масс., 160 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при к. т. в течение 3 ч, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **188** (1,00 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 447, найдено 447.

Пример 72. Синтез соединения **189**

Раствор соединения **188** (730 мг, 1,63 ммоль) в этаноле (10 мл) обрабатывали 1 н. NaOH (16 мл, 16,3 ммоль, 10 экв.) при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (20 мл) и подкисляли до pH 6 с использованием 1 н. HCl. Водный раствор концентрировали при пониженном давлении, растирали остаток с MeOH/EtOAc (80:20, 5 мл) и собирали фильтрованием соединение **189** (0,68 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P [M-H]<sup>-</sup> 417, найдено 417.

Пример 73. Синтез соединения **299**

К 2-(2-аминоэтокси)этанолу (21,00 г, 200 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83,00 г, 600 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (350 мл) добавляли BnBr (57,0 мл, 480 ммоль, 2,4 экв.). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли воду (1 л) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (1000 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (4:1 гексаны/EtOAc) с получением бесцветного масла (50,97 г, выход 89,2%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 309,17, найдено 309,19.

Пример 74. Синтез соединения **300**

К смеси 2-(2-(добензиламино)этокси)этанола (47,17 г, 165,3 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутилакрилата (72,0 мл, 495,9 ммоль, 3,0 экв.) и *n*-Bu<sub>4</sub>NI (6,10 г, 16,53 ммоль, 0,1 экв.) в ДХМ (560 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (300 мл, 50%). Смесь

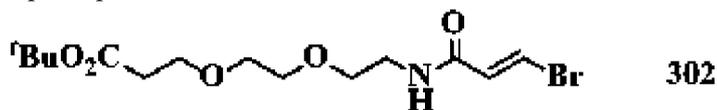
перемешивали в течение ночи. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои промывали водой (3 × 300 мл) и соляным раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (7:1 гексаны/ EtOAc) с получением бесцветного масла (61,08 г, выход 89,4%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 414,2566, найдено 414.2384,

Пример 75. Синтез соединения **301**



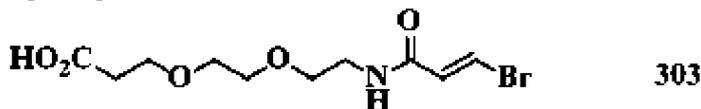
К раствору трет-бутил 3-(2-(2-(дибензиламино)этокси)этокси) пропаноата (20,00 г, 48,36 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (2,00 г, 10% масс., 50% влажный) в склянке для гидрирования. Смесь встряхивали в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательное фильтрационное вещество), и фильтрат концентрировали с получением бесцветного масла (10,58 г, выход 93,8%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 234,1627, найдено 234,1810.

Пример 76. Синтез соединения **302**



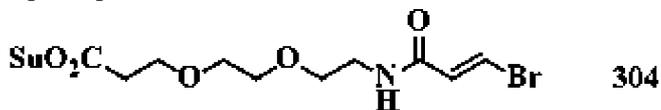
К раствору (E)-3-бромакриловой кислоты (0,15 г, 1 ммоль), ДМАП (0,15 г, 1,2 ммоль) и DCC (0,21 г, 1 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли соединение **301** (0,23 г, 1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с градиентом ЭА/ ДХМ с получением указанного в заголовке продукта **302** (0,31 г, выход 85%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 366,08, найдено 366,08.

Пример 77. Синтез соединения **303**



Соединение **302** (0,31 г, 0,84 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (4 мл) при 0 °С, после чего добавляли H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение ночи. Неочищенный продукт концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 310,02, найдено 310,03.

Пример 78. Синтез соединения **304**



Соединение **303** (0,12 г, 0,39 ммоль), NHS (0,067 г, 0,58 ммоль) и EDCI (0,11 г, 0,58 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), перемешивали смесь при к. т. в течение ночи,

концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **304** (0,13 г, выход 82%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>:407,04, найдено 407,04.

Пример 79. Синтез соединения **326**



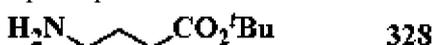
Раствор 4-аминомасляной кислоты (7,5 г, 75 ммоль) и NaOH (6 г, 150 ммоль) в H<sub>2</sub>O (40 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор CbzCl (16,1 г, 95 ммоль) в ТГФ (32 мл). Через 1 ч реакционную смесь оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. ТГФ удаляли в вакууме, доводили pH водного раствора до 1,5 добавлением б. н. HCl. Раствор экстрагировали этилацетатом, и промывали органический слой соляным раствором, сушили и концентрировали с получением соединения **326** (16,4 г, выход 92%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 238,10, найдено 238,08.

Пример 80. Синтез соединения **327**



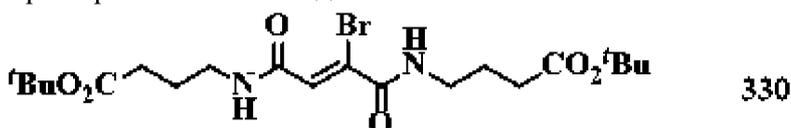
К раствору 4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (16,4 г, 69,2 ммоль) и t-BuOH (15,4 г, 208 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ДМАП (0,8 г, 6,56 ммоль) и DCC (17,1 г, 83 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение ночи реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате и промывали 1 н. HCl, соляным раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Концентрирование и очистка с помощью колоночной хроматографии (от 10 до 50% EtOAc/гексаны) позволяла получить соединение **327** (7,5 г, выход 37%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 316,16, найдено 316,13.

Пример 81. Синтез соединения **328**



*tert*-Бутил 4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноат (560 мг, 1,91 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и смешивали с катализатором Pd/C (10% масс., 100 мг) затем гидрировали (1 атм) при к. т. в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали, и все летучие вещества удаляли в вакууме с получением соединения **328** (272 мг, выход 90%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 160,13, найдено 160,13.

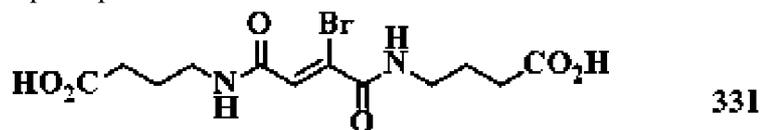
Пример 82. Синтез соединения **330**



*tert*-Бутил 4-аминобутаноат (477 мг, 3 ммоль) и 2,3-дибромянтарную кислоту (414 мг, 1,5 ммоль) растворяли в ДХМ (35 мл) и добавляли к ней ДИПЭА (1,16 г, 9 ммоль) и EDC (0,86 г, 4,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрация, концентрирование и очистка с помощью колоночной хроматографии (от чистого ДХМ до

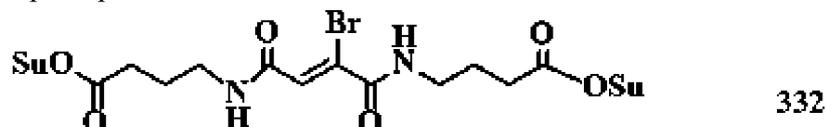
10% MeOH/ДХМ) обеспечивали выход соединения **330** (160 мг, выход 22%). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{20}H_{34}BrN_2O_6$   $[M+H]^+$  477,15, найдено 477,16.

Пример 83. Синтез соединения **331**



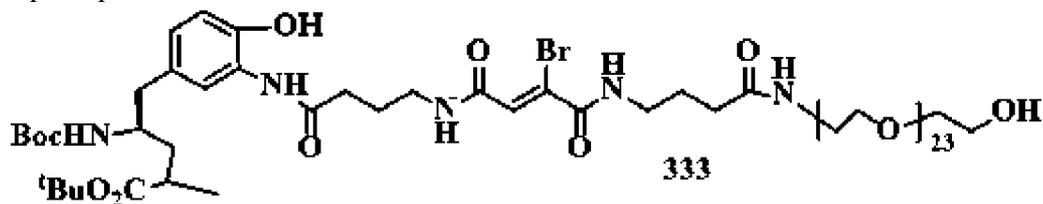
Соединение **330** (80 мг, 0,168 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали муравьиной кислотой (8 мл) при 38°C в течение ночи. Все летучие вещества удаляли в вакууме с получением соединения **331** (61 мг, выход 99%). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{12}H_{18}BrN_2O_6$   $[M+H]^+$  365,03, найдено 365,05.

Пример 84. Синтез соединения **332**



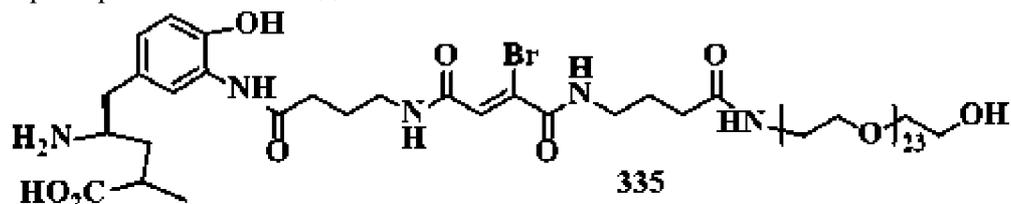
К раствору соединения **331** (61 мг, 0,168 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NHS (60 мг, 0,504 ммоль) и EDCI (97 мг, 0,504 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH/ДХМ) с получением соединения **332** (72 мг, выход 77%). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{20}H_{24}BrN_4O_{10}$   $[M+H]^+$  559,06, найдено 559,78.

Пример 85. Синтез соединения **333**



К раствору соединения **332** (36 мг, 0,065 ммоль) и соединения **110** (25 мг, 0,063 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли  $NaH_2PO_4$  (0,1 М в воде, 1 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи, после чего к смеси добавляли HO-(ПЭГ)<sub>24</sub>-NH<sub>2</sub> (95 мг) и перемешивали при к. т. в течение ночи. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH/ДХМ) с получением соединения **333** (28 мг, выход 24%). МС ЭСИ  $m/z$  1798,93 ( $[M+H]^+$ ).

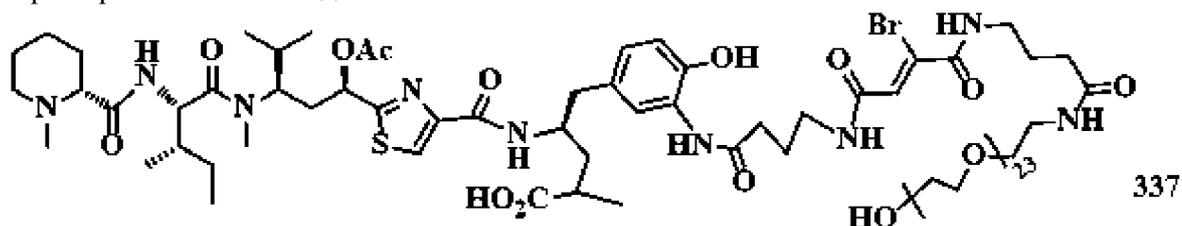
Пример 86. Синтез соединения **335**



Соединение **333** (28 мг, 0,0156 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали ТФК (2 мл) при к. т. в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме с получением соединения **335** (25 мг, выход 98%), которое использовали непосредственно на следующей

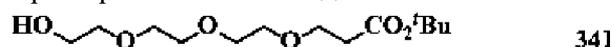
стадии. МС ЭСИ  $m/z$  1642,82 ( $[M+H]^+$ ).

Пример 87. Синтез соединения 337



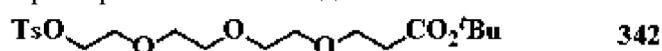
Соединение 335 (25 мг, 0,0152 ммоль) и пентафторфениловый сложный эфир 33а (15 мг, 0,0213 ммоль) растворяли в ДМА (5 мл). К смеси добавляли ДИПЭА (10 мг, 0,077 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , 10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением соединения 337 (13 мг, выход 40%). МС ЭСИ  $m/z$  2163,82 ( $[M+H]^+$ ).

Пример 88. Синтез соединения 341



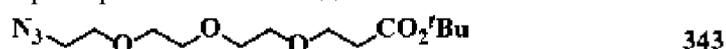
К раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанола (55,0 мл, 410,75 ммоль, 3,0 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) добавляли натрий (0,1 г). Смесь перемешивали до полного израсходования Na, а затем по каплям добавляли *трет*-бутилакрилат (20,0 мл, 137,79 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем гасили раствором HCl (20,0 мл, 1 н) при 0 °С. Удаляли ТГФ на роторном испарителе, добавляли соляной раствор (300 мл), и экстрагировали полученную смесь с использованием EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои промывали соляным раствором (3 × 300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного масла (30,20 г, выход 79,0%), которое использовали без дополнительной очистки. МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>  $[M+H]^+$  278,1729, найдено 278,1730.

Пример 89. Синтез соединения 342



К раствору трет-бутил 3-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)пропаноата (30,20 г, 108,5 ммоль, 1,0 экв.) и TsCl (41,37 г, 217,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ДХМ (220 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (30,0 мл, 217,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем промывали водой (3 × 300 мл) и соляным раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (3:1 гексаны/EtOAc) с получением бесцветного масла (39,4 г, выход 84,0%). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub>S  $[M+H]^+$  433,1818, найдено 433,2838,

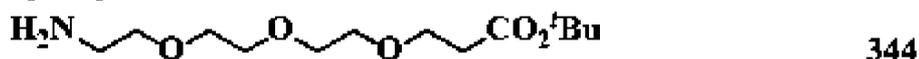
Пример 90. Синтез соединения 343



К раствору трет-бутил 3-(2-(2-(2-(тозилокси)этокси)этокси)этокси)пропаноата (39,4 г, 91,1 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФА (100 мл) добавляли NaN<sub>3</sub> (20,67 г, 316,6 ммоль,

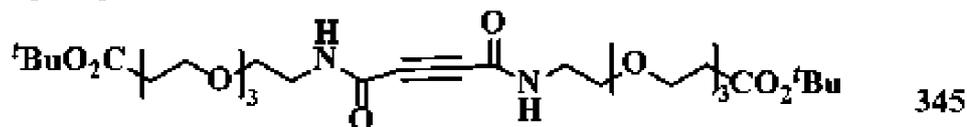
3,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (500 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 900 мл) и соляным раствором (900 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (5:1 гексаны/ EtOAc) с получением светло-желтого масла (23,8 г, выход 85,53%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 326,2, найдено 326,2,

Пример 91. Синтез соединения 344



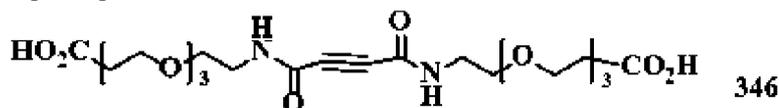
Ni Ренея (7,5 г, суспендированный в воде) промывали водой (три раза), изопропиловым спиртом (три раза) и смешивали с соединением 343 (5,0 г, 16,5 ммоль) в изопропиловом спирте. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем фильтровали через слой целита, промывая изопропиловым спиртом. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (5-25% MeOH/ДХМ) с получением светло-желтого масла (2,60 г, выход 57%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 279,19; найдено 279,19.

Пример 92. Синтез соединения 345



Ацетилендикарбоновую кислоту (0,35 г, 3,09 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в NMP (10 мл) и охлаждали до 0 °С, затем к ней порциями добавляли соединение 344 (2,06 г, 7,43 ммоль, 2,4 экв.) и DMTMM (2,39 г, 8,65 ммоль, 2,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 6 ч, а затем разводили этилацетатом и промывали водой и соляным раствором. Органический раствор концентрировали и растирали со смесью растворителей, содержащей этилацетат и петролейный простой эфир. Твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (80-90% ЭА/ППЭ) с получением светло-желтого масла (2,26 г, выход > 100%), которое использовали без дополнительной очистки. МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> [M+H]<sup>+</sup> 633,35; найдено 633,30.

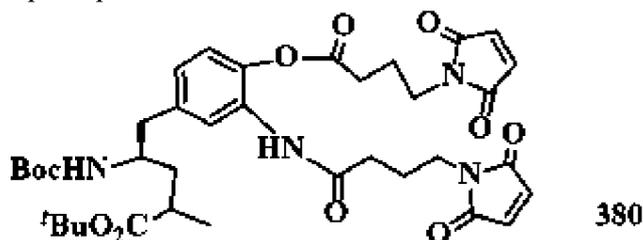
Пример 93. Синтез соединения 346



Соединение 345 (2,26 г) растворяли в дихлорметане (15 мл) и охлаждали до 0 °С, а затем обрабатывали ТФК (15 мл). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 45 мин, а затем удаляли на роторном испарителе растворитель и остаточную ТФК. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (0-15% MeOH/ДХМ) с получением светло-желтого масла (1,39 г, выход 86% за две стадии). МС

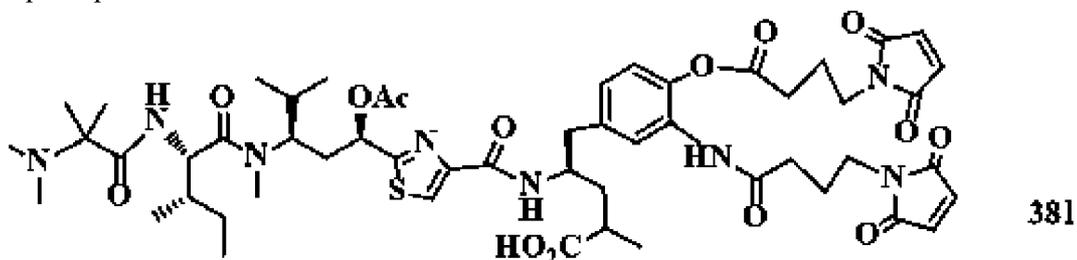
ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{22}H_{37}N_2O_{12}$   $[M+H]^+$  521,23; найдено 521,24.

Пример 94. Синтез соединения **380**



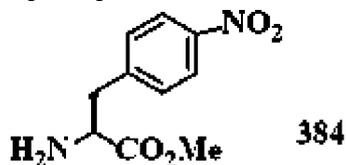
Соединение **110** (68 мг, 0,17 ммоль), соединение **124** (94,5 мг, 0,52 ммоль) и НАТУ (162 мг, 0,425 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Затем добавляли ТЭА (73 мкл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке  $SiO_2$  с получением указанного в заголовке продукта **380** (98 мг, выход 80%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{37}H_{49}N_4O_{11}$   $[M+H]^+$ : 725,33, найдено 725,34.

Пример 95. Синтез соединения **381**

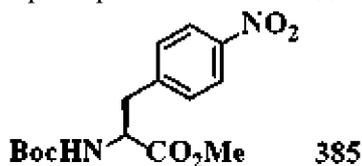


Соединение **380** (98 мг, 0,135 ммоль), растворенное в ДХМ (1,0 мл), обрабатывали ТФК (1,0 мл) при к. т. в течение 2 ч, после чего концентрировали и повторно растворяли в ДМА (1 мл), а затем добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (44 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (45,8 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом  $MeCN/H_2O$  с получением указанного в заголовке продукта **381** (37 мг, выход 55%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{53}H_{73}N_8O_{14}S$   $[M+H]^+$ : 1077,49, найдено 1077,50.

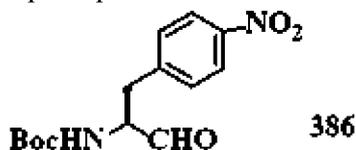
Пример 96. Синтез соединения **384**



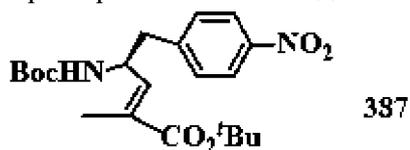
К раствору (S)-2-амино-3-(4-нитрофенил)пропановой кислоты (13,2 г, 62,8 ммоль) в метаноле (120 мл) при  $0^\circ C$  добавляли тионилхлорид (9 мл, 125,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме и суспендировали в этилацетате (50 мл). После этого смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (14,5 г, выход 91%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{10}H_{13}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 225,08, найдено 225,08.

Пример 97. Синтез соединения **385**

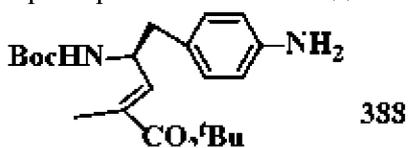
К раствору соединения **384** (9,5 г, 36,4 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли триэтиламин (12,6 мл, 91,1 ммоль). После перемешивания смеси в течение 30 минут добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (12,5 мл, 54,7 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, а затем разводили этилацетатом (200 мл), промывали 1 н. HCl (30 мл), водой (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,4 г, выход 97%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 325,13, найдено 325,13.

Пример 98. Синтез соединения **386**

К раствору соединения **385** (14 г, 43,2 ммоль) в безводном дихлорметане (150 мл) при -78 °С добавляли DIBAL-H (108 мл, 108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин, затем выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl (2 × 50 мл), водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г, выход 68%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 295,12, найдено 295,12.

Пример 99. Синтез соединения **387**

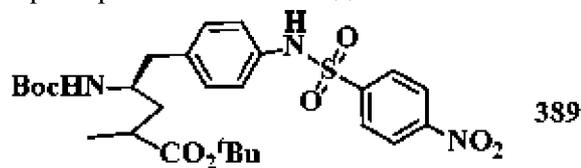
К раствору соединения **106** (8,1 г, 20,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °С добавляли соединение **386** (5,2 г, 17,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,9 г, выход 82%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 406,21, найдено 406,21.

Пример 100. Синтез соединения **388**

К раствору соединения **387** (4 г, 9,85 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли в сосуде

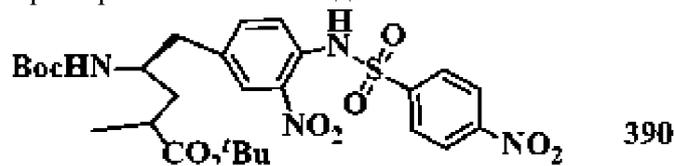
для гидрирования Pd/C (0,4 г, 10% масс). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и фильтрат концентрировали с получением соединения **388** (3,6 г, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 379,25, найдено 379,25.

Пример 101. Синтез соединения **389**



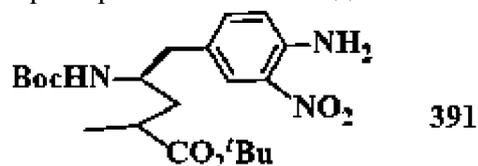
К раствору соединения **388** (3,6 г, 9,52 ммоль) и триэтиламина (1,3 мл, 9,52 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли 4-нитробензолсульфонилхлорид (2,1 г, 9,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем разводили ДХМ (50 мл), промывали 1 н. HCl (20 мл), водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, после чего очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4 г, выход 75%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 564,23, найдено 564,23.

Пример 102. Синтез соединения **390**



К раствору соединения **389** (3,6 г, 6,39 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли трет-бутилнитрит (2,29 мл, 19,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 6 часов. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход 79%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 609,22, найдено 609,22.

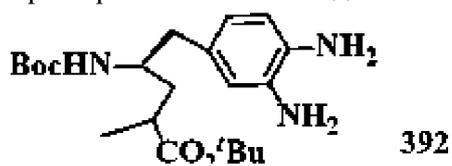
Пример 103. Синтез соединения **391**



К раствору соединения **390** (3,0 г, 4,92 ммоль) в ацетонитриле/ДМСО (30 мл/1 мл) добавляли 4-метокситиофенол (2,76 г, 19,7 ммоль) и карбонат калия (2,7 г, 19,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разводили этилацетатом (100 мл), промывали водой (20 мл), соляным раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 85%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 424,24,

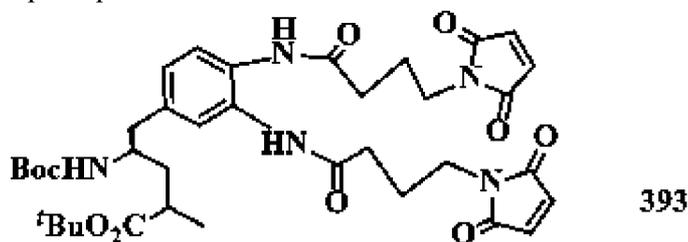
найдено 424,24.

Пример 104. Синтез соединения 392



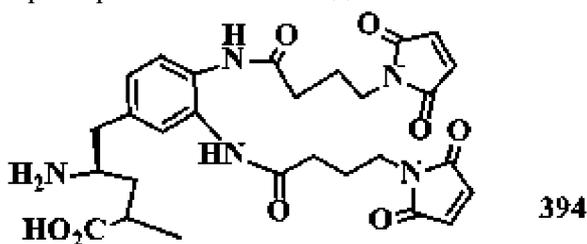
К раствору соединения **391** (100 мг, 0,236 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли в сосуде для гидрирования Pd/C (10 мг, 10% масс.). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (92,9 мг, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 394,26, найдено 394,26.

Пример 105. Синтез соединения 393



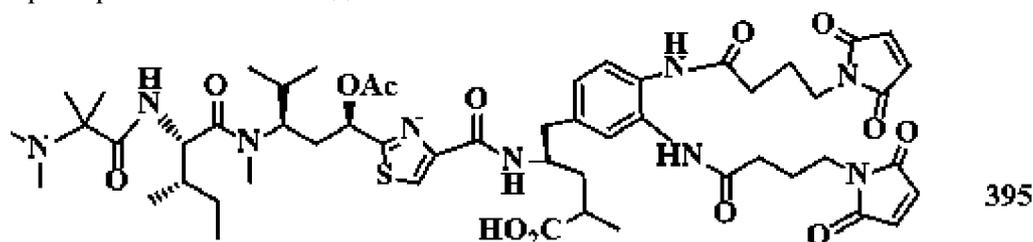
Соединение **392** (66 мг, 0,17 ммоль), соединение **124** (94,5 мг, 0,52 ммоль) и HATU (162 мг, 0,425 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Затем добавляли ТЭА (73 мкл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **393** (98 мг, выход 80%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 724,35, найдено 724,35.

Пример 106. Синтез соединения 394



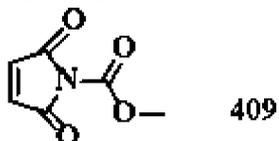
Соединение **393** (98 мг, 0,135 ммоль), растворенное в ДХМ, (1,0 мл) обрабатывали ТФК (1,0 мл) при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали с получением соединения **394**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Пример 107. Синтез соединения 395



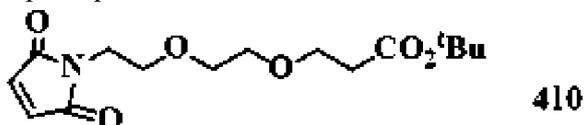
К раствору соединения **394** (76,9 мг, 0,135 ммоль) в ДМА (1 мл) добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (44 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (45,8 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, и очищали остаток с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **395** (37 мг, выход 55%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>53</sub>H<sub>74</sub>N<sub>9</sub>O<sub>13</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1076,50, найдено 1076,50.

Пример 108. Синтез соединения **409**



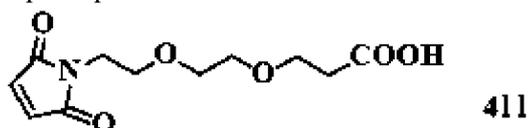
К раствору малеимида (6,35 г, 65,4 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (120 мл) при 0 °С добавляли N-метилморфолин (8,6 мл, 78,5 ммоль, 1,2 экв.) и метилхлорформиат (6,0 мл, 78,5 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин и при к. т. в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтровали через слой силикагеля и элюировали с использованием CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для обесцвечивания. Соответствующие фракции концентрировали, и полученное твердое вещество растирали с 10% EtOAc/ППЭ с получением белого твердого вещества (9,00 г, выход 89%).

Пример 109. Синтез соединения **410**



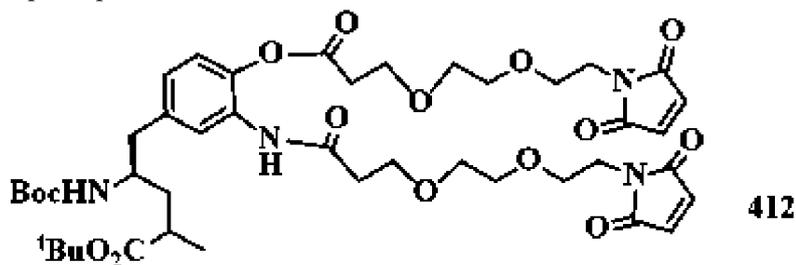
Смесь соединения **301** (8,16 г, 35,0 ммоль, 1,0 экв.) и насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) охлаждали до 0 °С, после чего порциями добавляли соединение **409** (5,43 г, 35,0 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при 0°С в течение 1 ч реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 100 мл), органический экстракт промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> с получением белого твердого вещества (6,76 г, выход 62%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314,15, найдено 314,15.

Пример 110. Синтез соединения **411**



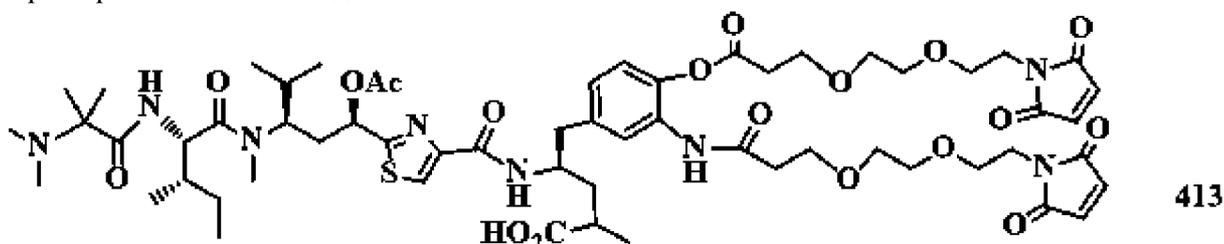
Раствор соединения **410** (1,85 г, 5,9 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и обрабатывали ТФК (7 мл) при к. т. в течение 16 ч, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (11:1 ДХМ/MeOH) с получением белого пенистого вещества (1,47 г, выход 97%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 258,09, найдено 258,09.

## Пример 111. Синтез соединения 412



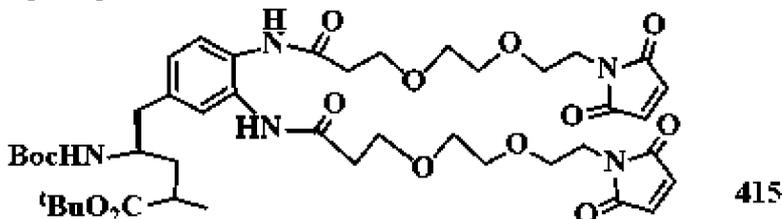
Соединение **110** (100 мг, 0,25 ммоль), соединение **411** (65 мг, 0,25 ммоль) и НАТУ (190 мг, 0,5 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли ТЭА (73 мкл, 0,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **412** (164 мг, выход 75%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 873,41, найдено 873,41.

## Пример 112. Синтез соединения 413



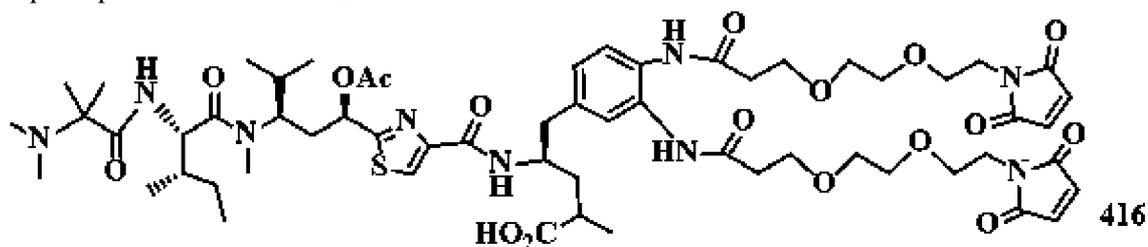
Соединение **412** (52,4 мг, 0,06 ммоль), растворенное в ДХМ (1,0 мл), обрабатывали ТФК (1,0 мл) при к. т. в течение 2 ч, после чего концентрировали и повторно растворяли в ДМА (1 мл), а затем добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (44 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (34 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **413** (33 мг, выход 45%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>85</sub>N<sub>8</sub>O<sub>18</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1225,56, найдено 1225, 55.

## Пример 113. Синтез соединения 415



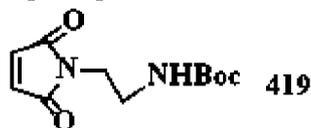
Соединение **392** (98 мг, 0,25 ммоль), соединение **411** (130 мг, 0,5 ммоль) и НАТУ (190 мг, 0,5 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли ТЭА (73 мкл, 0,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем удаляли реакционный растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **415** (163 мг, выход 75%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>62</sub>N<sub>5</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 872,42, найдено 872,42.

## Пример 114. Синтез соединения 416



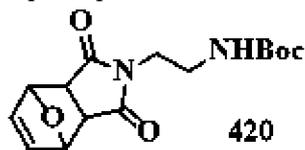
Соединение **415** (54,3 мг, 0,06 ммоль), растворенное в ДХМ (1,0 мл), обрабатывали ТФК (1,0 мл) при к. т. в течение 2 ч, после чего концентрировали и повторно растворяли в ДМА (1 мл), а затем добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (44 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (34 мкл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, и очищали остаток с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **416** (33 мг, выход 45%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>59</sub>H<sub>86</sub>N<sub>9</sub>O<sub>17</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1224,58, найдено 1224,58.

## Пример 115. Синтез соединения 419



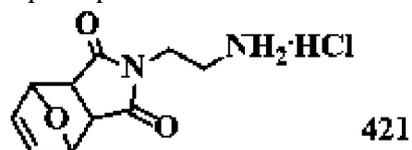
Смесь N-Вос-этилендиамина (5,6 мл, 35,4 ммоль, 1,1 экв.) и насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (60 мл) охлаждали до 0 °С, после чего порциями добавляли соединение **409** (5,00 г, 32,2 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали холодной водой, затем растворяли в EtOAc и промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением белого твердого вещества (6,69 г, выход 87%).

## Пример 116. Синтез соединения 420



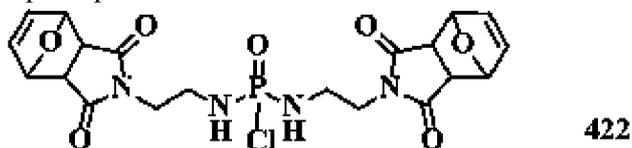
Раствор соединения **419** (6,00 г, 25,0 ммоль), фуран (18,0 мл) в толуоле (120 мл) в пробирке, устойчивой к действию высокого давления, нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение 16 ч. Бесцветный раствор во время реакции пожелтел. Затем смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученное белое твердое вещество растирали с простым этиловым эфиром с получением соединения **420** (6,5 г, выход 84%).

## Пример 117. Синтез соединения 421



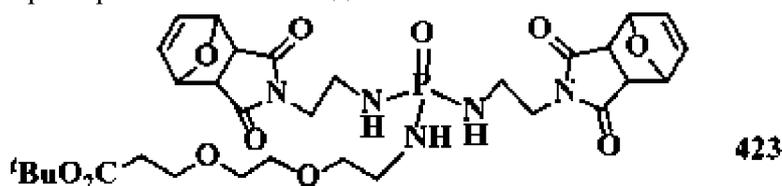
Раствор соединения **420** (9,93 г, 32,2 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл) и обрабатывали концентрированной HCl (15 мл) при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывая осадок на фильтре с использованием EtOAc. Твердое вещество сушили в печи (50 °C) в течение ночи с получением соединения **421** (6,94 г, выход 88%).

Пример 118. Синтез соединения **422**



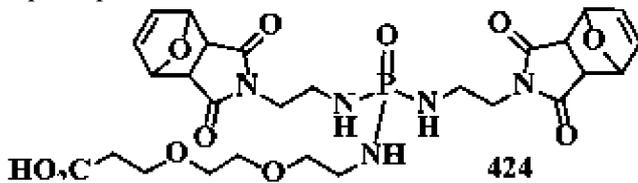
К раствору соединения **421** (0,85 г, 3,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -10°C добавляли вначале POCl<sub>3</sub> (162 мкл, 1,73 ммоль), а потом ТЭА (966 мкл, 6,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 3 ч, а затем раствор разводили ДХМ (20 мл) и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали с получением соединения **422**, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 497,09, найдено 497,09.

Пример 119. Синтез соединения **423**



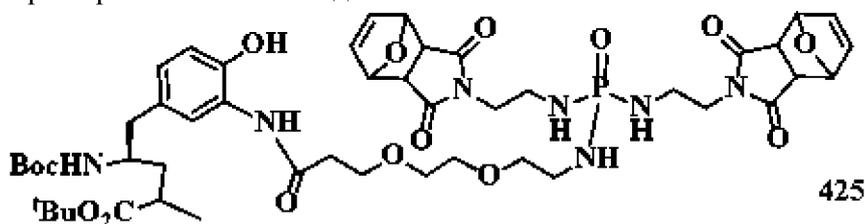
Соединение **422** (0,50 г, 1,0 ммоль) и ДИПЭА (0,4 мл, 2,4 ммоль) растворяли в ДХМ (5,0 мл) при 0 °C, а затем добавляли соединение **301** (0,23 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч, затем концентрировали и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **423** (0,30 г, 43%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 694,28, найдено 694,28.

Пример 120. Синтез соединения **424**



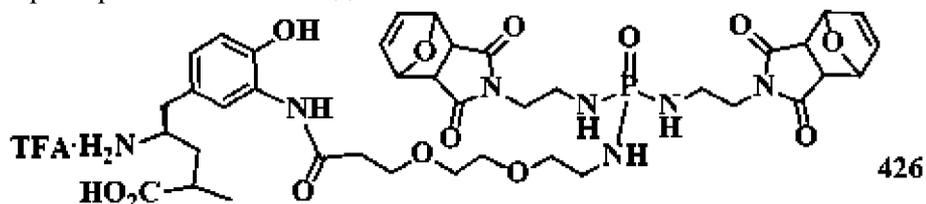
Соединение **423** (0,30 г, 0,5 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали с получением соединения **424**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Пример 121. Синтез соединения **425**



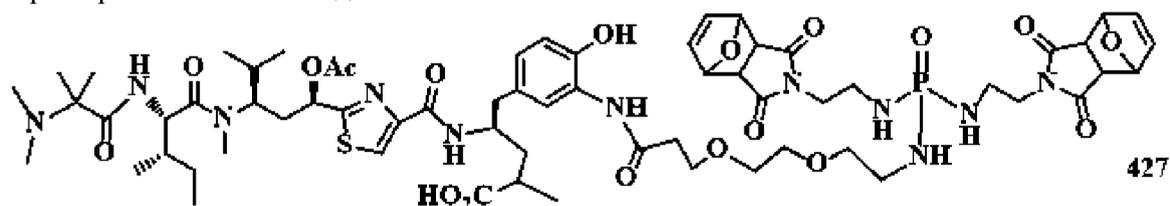
Соединение **424** (40 мг, 0,063 ммоль), соединение **110** (40 мг, 0,10 ммоль), НАТУ (24 мг, 0,063 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), а затем добавляли ТЭА (27,8 мкл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **425** (53,4 мг, выход 84%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>15</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 1014,45, найдено 1014,45.

Пример 122. Синтез соединения **426**



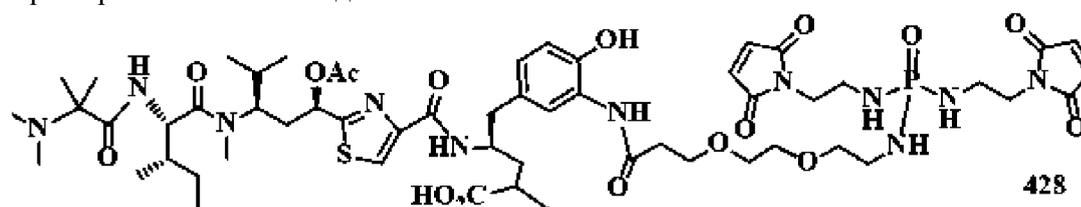
Соединение **425** (53,4 мг, 0,053 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), обрабатывали ТФК (2 мл) при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали с получением соединения **426**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Пример 123. Синтез соединения **427**



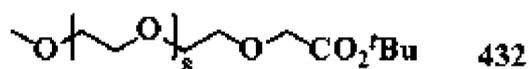
К раствору соединения **426** (45,0 мг, 0,053 ммоль) в ДМА (1 мл) добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (37,0 мг, 0,053 ммоль) и ДИПЭА (17 мкл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **427** (26,2 мг, выход 36%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>64</sub>H<sub>93</sub>N<sub>11</sub>O<sub>18</sub>PS [M+H]<sup>+</sup>: 1366,61, найдено 1366,61.

Пример 124. Синтез соединения **428**



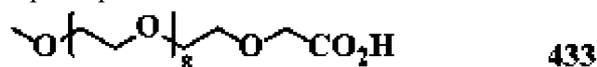
Соединение **427** (8,0 мг, 0,0058 ммоль) растворяли в толуоле (5,0 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **428** (6,4 мг, выход 90%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>56</sub>H<sub>85</sub>N<sub>11</sub>O<sub>16</sub>PS [M+H]<sup>+</sup>: 1230,56, найдено 1230,56.

Пример 125. Синтез соединения **432**



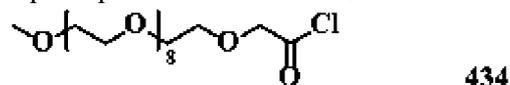
К раствору 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксоактacosан-28-ола (42,8 г, 100 ммоль) в ТГФ (1,0 л) добавляли NaH (60%, 8,0 г, 200 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 30 мин к смеси добавляли *трет*-бутил 2-бромацетат (48,8 г, 250 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь выливали на ледяную воду, экстрагировали с использованием ДХМ, и органический слой промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очистка с помощью колоночной хроматографии (0%-5% MeOH: ДХМ) позволяла получить соединение **432** в виде желтого масла (32 г, выход 59%).

Пример 126. Синтез соединения **433**



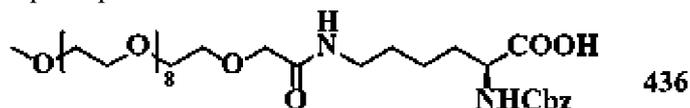
Соединение **432** (40,0 г, 73,8 ммоль) растворяли в ДХМ (400 мл), а затем добавляли муравьиную кислоту (600 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение ночи. Все летучие вещества удаляли в вакууме, что позволяло получить указанный в заголовке продукт в виде желтого масла (36,0 г, теоретический выход). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>O<sub>12</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 487,27, найдено 487,24.

Пример 127. Синтез соединения **434**



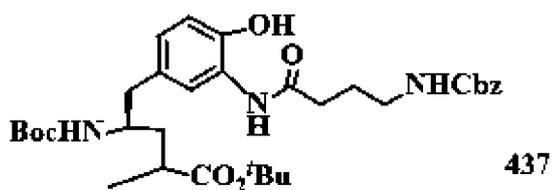
К раствору соединения **433** (36,0 г, 73,8 ммоль), растворенного в ДХМ (640 мл), добавляли (COCl)<sub>2</sub> (100 мл) и ДМФА (52 г, 0,74 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла.

Пример 128. Синтез соединения **436**



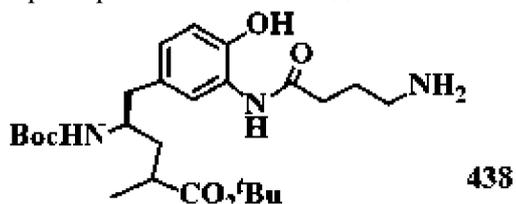
Z-L-Lys-OH (41,4 г, 147,6 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,4 г, 221,4 ммоль) и NaOH (5,9 г, 147,6 ммоль) растворяли в воде (720 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, после чего к ней добавляли раствор соединения **434** (37,2 г, 73,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. ТГФ удаляли в вакууме, и к водному раствору при охлаждении льдом добавляли концентрированную HCl до достижения уровня pH 3. После экстрагирования с помощью ДХМ органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (55 г, выход 99%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 749,40, найдено 749,39.

Пример 129. Синтез соединения **437**



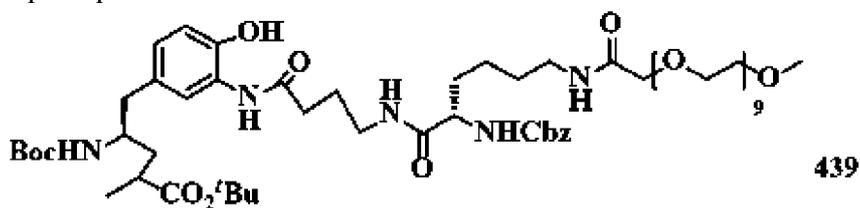
К раствору 4-(((бензилокси)карбонил)амино) бутановой кислоты (26,1 г, 110 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли НАТУ (39,9 г, 105 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 30 мин добавляли смесь к раствору соединения **110** (39,4 г, 100 ммоль) и ТЭА (20,2 г, 200 ммоль) в ДМФА (300 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После этого добавляли воду, экстрагировали с использованием EtOAc, промывали органический слой соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очистка с помощью колоночной хроматографии (20%-70% ЭА/ППЭ) позволяла получить указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества (45 г, выход 73%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 614,34, найдено 614,15.

Пример 130. Синтез соединения **438**



Соединение **437** (100 г, 163 ммоль) растворяли в метаноле (500 мл) и гидрировали (1 атм) с катализатором Pd/C (10% масс., 10 г) при к. т. в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая соединение **438** (75,8 г, выход 97%) в виде коричневого пенистого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (с, 1H), 6,83 (д, J=10,3 Гц, 2H), 5,04-4,52 (м, 6H), 3,90-3,56 (м, 1H), 2,81 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,63 (дд, J=12,5, 6,1 Гц, 2H), 2,54-2,26 (дд, J=14,0, 7,6 Гц, 4H), 1,94-1,64 (м, 3H), 1,44-1,36 (м, 18H), 1,08 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 480,30, найдено 480,59.

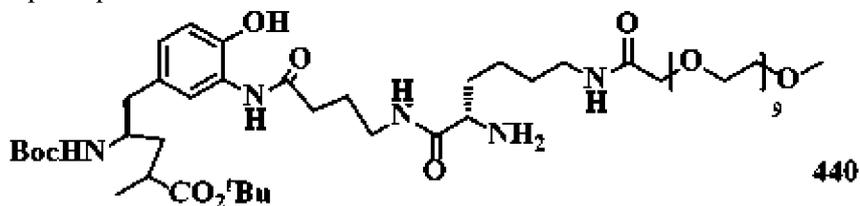
Пример 131. Синтез соединения **439**



К раствору соединения **436** (130 г, 174 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (500 мл) при 0°C по очереди добавляли ТЭА (66 мл, 474 ммоль, 3 экв.) и НАТУ (72 г, 190 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. К упомянутому выше раствору при 0 °C добавляли раствор соединения **438** (75,8 г, 158 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (500 мл), и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (4 л), водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 500 мл), а органические слои объединяли и промывали

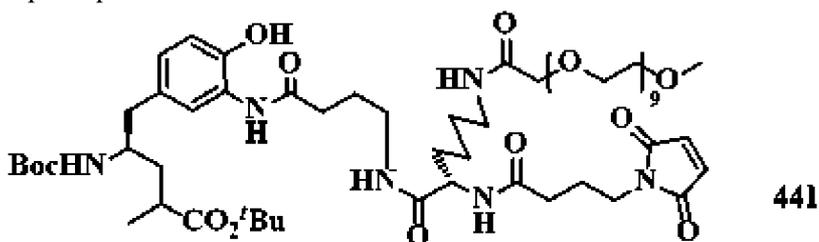
соляным раствором (2 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и использовали неочищенный продукт **439** (190 г) непосредственно на следующей стадии. ЭСИ:  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{60}\text{H}_{100}\text{N}_5\text{O}_{20}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1210,69, найдено 1210,69.

Пример 132. Синтез соединения **440**



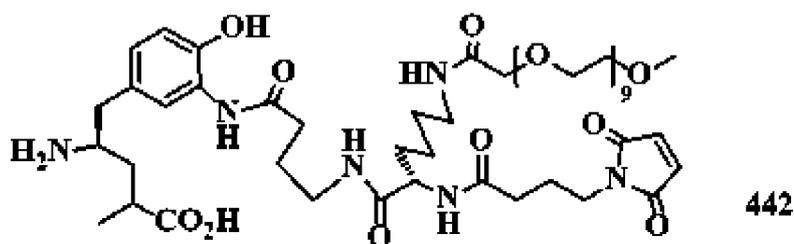
Неочищенный продукт из предыдущей реакции **439** (190 г) растворяли в метаноле (900 мл) и гидрировали (1 атм) с катализатором Pd/C (10% масс., 19 г) при к. т. в течение ночи. Катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение на колонке  $\text{SiO}_2$  с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке продукта **440** (105 г, выход 62% за две стадии) в виде коричневого масла. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{52}\text{H}_{95}\text{N}_5\text{O}_{18}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1077,65, найдено 1077,65.

Пример 133. Синтез соединения **441**



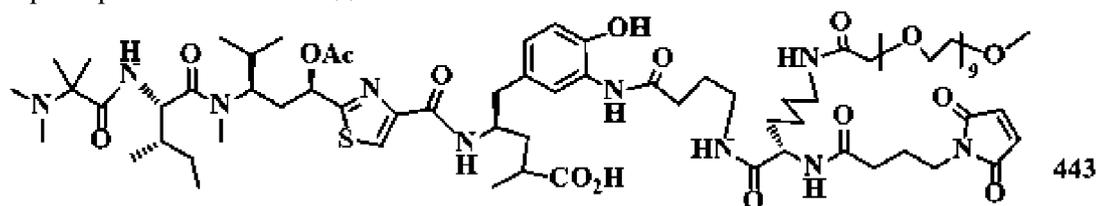
К раствору соединения **440** (105 г, 97,1 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5,3 л) при к. т. добавляли соединение **125** (54,4 г, 194,2 ммоль, 2,0 экв). Затем добавляли 0,1 М раствор  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1,1 л), и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение ночи. Затем EtOH выпаривали в вакууме и остаток выливали в воду (3 л). Водный раствор экстрагировали с использованием EtOAc ( $4 \times 500$  мл), органические слои объединяли и промывали соляным раствором (2 л), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, и очищали неочищенный продукт на колонке  $\text{SiO}_2$  с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **441** (100 г, выход 83%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,43 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (т,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,01 (д,  $J=4,5$  Гц, 2H), 6,89 (с, 2H), 6,70 (с, 2H), 4,56-4,45 (м, 1H), 4,30 (т,  $J=9,7$  Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 36H), 3,58-3,52 (м, 5H), 3,38 (с, 3H), 3,33-3,19 (м, 3H), 2,47 (д,  $J=6,2$  Гц, 4H), 2,23 (дд,  $J=11,6$ , 6,1 Гц, 2H), 1,91 (дтд,  $J=26,8$ , 13,6, 6,5 Гц, 7H), 1,71 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 1,56-1,49 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,39 (с, 9H), 1,10 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{60}\text{H}_{101}\text{N}_6\text{O}_{21}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1241,69, найдено 1241,69.

Пример 134. Синтез соединения **442**



Раствор соединения **441** (79,1 мг, 0,062 ммоль) в ДХМ (2 мл) обрабатывали ТФК (2 мл) при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали и выпаривали совместно с толуолом с получением неочищенного продукта **442**, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 135. Синтез соединения **443**



Соединение **442** (67 мг, 0,062 ммоль) и соединение **41a** (43 мг, 0,062 ммоль) растворяли в ДМА (4 мл). После этого добавляли ДИПЭА (43 мкл, 0,248 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , 10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке продукта **443** (59 мг, выход 60%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{76}H_{125}N_{10}O_{24}S$  [M+H]<sup>+</sup>: 1594,92, найдено 1594,24.

Пример 136. Синтез соединения **457**



К раствору 2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-ола (2,37 г, 8 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли NaH (60%, 0,64 г, 16 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 15 мин добавляли *tert*-бутил 2-бромацетат (3,90 г, 20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь вливали на ледяную воду, экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, очищали с помощью колоночной хроматографии (20%-50% ППЭ/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г, 45%) в виде бесцветного масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{19}H_{39}O_9$  [M+H]<sup>+</sup>: 411,25, найдено 411,15.

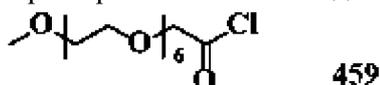
Пример 137. Синтез соединения **458**



Соединение **457** (1,47 г, 3,60 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл) и обрабатывали муравьиной кислотой (50 мл). Полученный раствор перемешивали при 38°C в течение ночи. Все летучие вещества удаляли в вакууме, что позволяло получить указанное в заголовке соединение (1,20 г, выход 94%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано

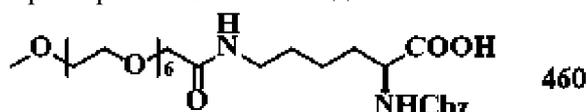
для  $C_{15}H_{31}O_9$   $[M+H]^+$ : 355,19, найдено 355,18.

Пример 138. Синтез соединения 459



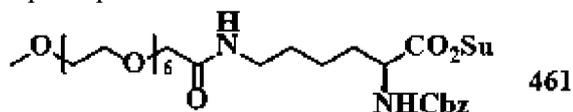
Соединение 458 (1,10 г, 3,20 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), к смеси добавляли  $(COCl)_2$  (4 мл) и ДМФА (3 капли). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Пример 139. Синтез соединения 460



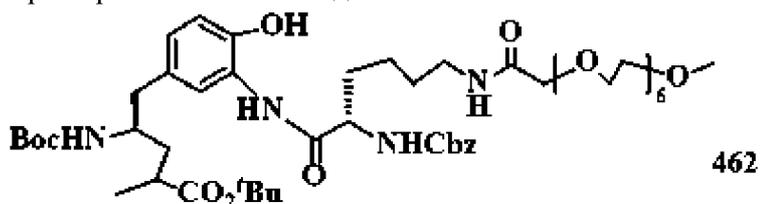
Z-L-Lys-OH (1,80 г, 6,4 ммоль),  $Na_2CO_3$  (1,00 г, 9,6 ммоль) и NaOH (0,26 г, 6,4 ммоль) растворяли в воде (30 мл) и охлаждали до 0 °С, после чего добавляли раствор соединения 459 (1,20 г, 3,2 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. ТГФ удаляли в вакууме, и при охлаждении льдом добавляли концентрированную HCl до достижения уровня pH 3. Раствор экстрагировали с помощью ДХМ, органический слой промывали соляным раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,77 г, 90%) в виде коричневого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{29}H_{49}N_2O_{12}$   $[M+H]^+$ : 617,32, найдено 617,31.

Пример 140. Синтез соединения 461



К раствору соединения 460 (2,30 г, 3,70 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли NHS (644 мг, 5,60 ммоль) и EDC (1,08 г, 5,60 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение ночи реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем, и после очистки с помощью колоночной хроматографии (0%-10% MeOH/ДХМ) получали указанное в заголовке соединение (2,10 г, выход 80%) в виде коричневого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{33}H_{52}N_3O_{14}$   $[M+H]^+$ : 714,34, найдено 714,32.

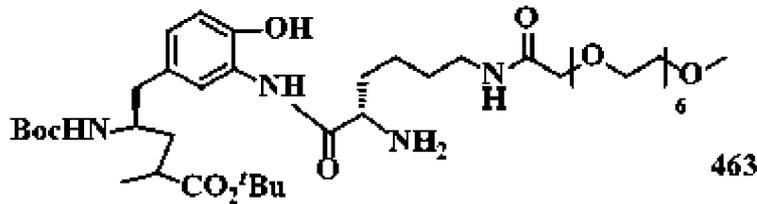
Пример 141. Синтез соединения 462



К раствору соединения 461 (357 мг, 0,50 ммоль) и соединения 110 (200 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли  $NaH_2PO_4$  (0,1 М, 3 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток

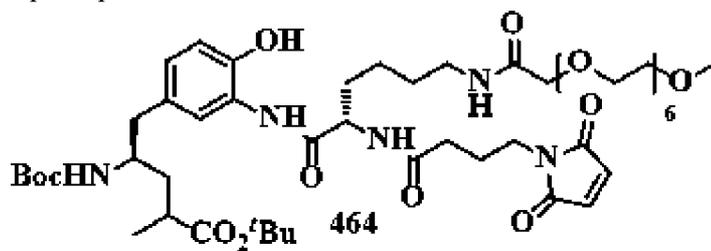
очищали с помощью колоночной хроматографии (5%-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (216 мг, выход 44%) в виде коричневого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{50}H_{81}N_4O_{16}$   $[M+H]^+$ : 993,56, найдено 993,57.

Пример 142. Синтез соединения 463



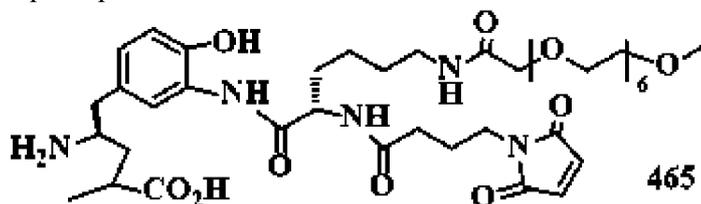
Соединение 462 (108 мг, 0,109 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и перемешивали с палладиевым катализатором (10% на углероде, 50 мг) в атмосфере водорода (1 атм) при к. т. в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и удаляли в вакууме все летучие вещества, что позволяло получить указанное в заголовке соединение (94 мг, теоретический выход) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{42}H_{75}N_4O_{14}$   $[M+H]^+$ : 859,52, найдено 859,93.

Пример 143. Синтез соединения 464



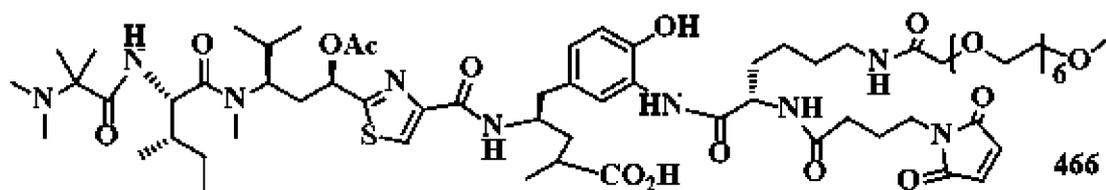
К раствору соединения 463 (94 мг, 0,109 ммоль) и соединения 125 (61 мг, 0,218 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли  $NaH_2PO_4$  (0,1 М, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и очистка с помощью колоночной хроматографии (5%-10% MeOH/ДХМ) позволяла получить указанное в заголовке соединение (40 мг, выход 36%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{50}H_{82}N_5O_{17}$   $[M+H]^+$ : 1024,56, найдено 1024,98.

Пример 144. Синтез соединения 465



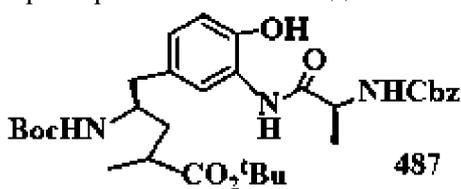
Соединение 464 (20 мг, 0,0196 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, что позволяло получить указанное в заголовке соединение (17,0 мг, теоретический выход) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{41}H_{66}N_5O_{15}$   $[M+H]^+$ : 868,45, найдено 868,47.

Пример 145. Синтез соединения 466



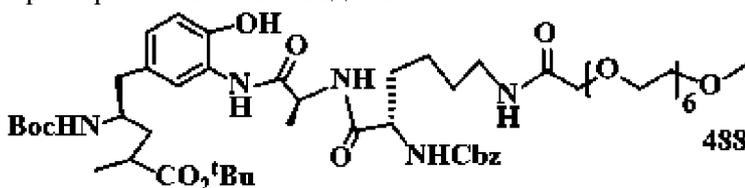
Соединение **465** (17,0 мг, 0,0196 ммоль) и соединение **41a** (14 мг, 0,0196 ммоль) растворяли в ДМА (3 мл). К смеси добавляли ДИПЭА (10 мкл, 0,0588 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После этого растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , 10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением указанного в заголовке соединения **466** (15 мг, выход 64%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{66}H_{106}N_9O_{20}S$  [M+H]<sup>+</sup>: 1376,72, найдено 1376,72.

Пример 146. Синтез соединения **487**



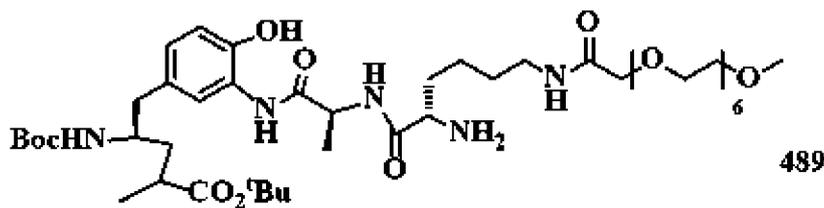
Соединение **110** (0,30 г, 0,76 ммоль), соединение Z-L-Ala-OH (0,17 г, 0,76 ммоль) и НАТУ (0,29 г, 0,76 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли ТЭА (110 мкл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали остаток на колонке SiO<sub>2</sub> с получением указанного в заголовке продукта **487** (0,43 г, выход 95%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{32}H_{46}N_3O_8$  [M+H]<sup>+</sup>: 600,32, найдено 600,32.

Пример 147. Синтез соединения **488**



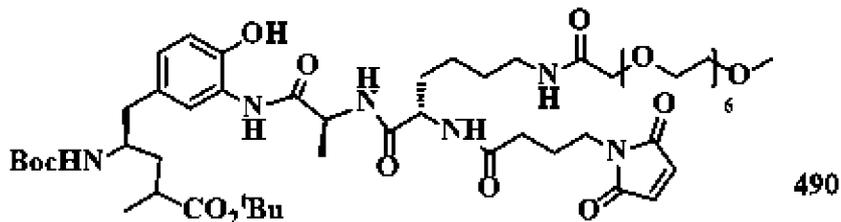
В сосуде для гидрирования к раствору соединения **487** (0,3 г, 0,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,10 г, 33% масс., влажность 50%). Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм, затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали и смешивали с соединением **461** (357 мг, 0,5 ммоль) в EtOH (20 мл). Добавляли NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,1M, 4 мл) и перемешивали полученный раствор при к. т. в течение 24 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (5%-10% MeOH/ДХМ), что позволяло получить указанное в заголовке соединение (176 мг, 33%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{53}H_{86}N_5O_{17}$  [M+H]<sup>+</sup>: 1064,59, найдено 1064,60.

Пример 148. Синтез соединения **489**



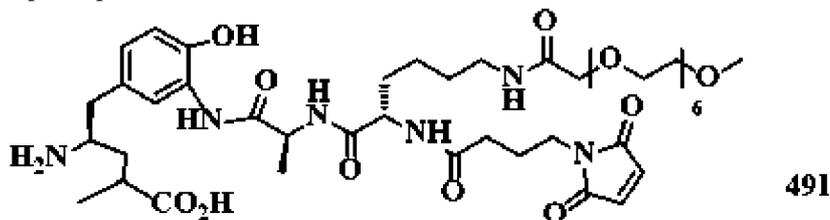
Соединение **488** (176 мг, 0,166 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл), гидрировали (1 атм) с палладиевым катализатором (10%, 80 мг) при к. т. в течение 3 ч. Катализатор отфильтровывали и все летучие вещества удаляли в вакууме, что позволяло получить указанное в заголовке соединение (154 мг, теоретический выход) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{45}H_{80}N_5O_{15}$   $[M+H]^+$ : 930,56, найдено 930,56.

Пример **149**. Синтез соединения **490**



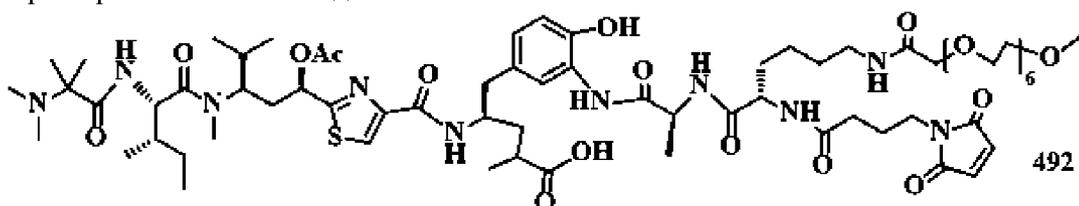
К раствору соединения **489** (154 мг, 0,166 ммоль) и соединения **125** (93 мг, 0,332 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли  $NaH_2PO_4$  (0,1 М, 4 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, очистка с помощью колоночной хроматографии (5%-10% MeOH: ДХМ) позволяла получить указанное в заголовке соединение (117 мг, 64%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{53}H_{87}N_6O_{18}$   $[M+H]^+$ : 1095,60, найдено 1095,61.

Пример **150**. Синтез соединения **491**



Соединение **490** (39 мг, 0,0356 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, что позволяло получить указанное в заголовке соединение (33 мг, теоретический выход) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{44}H_{71}N_6O_{16}$   $[M+H]^+$ : 939,48, найдено 939,49.

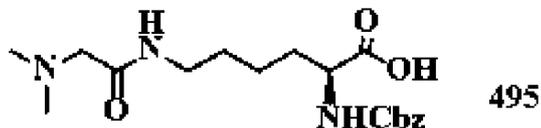
Пример **151**. Синтез соединения **492**



Соединение **491** (33 мг, 0,0356 ммоль) и соединение **41a** (25 мг, 0,0356 ммоль) растворяли в ДМА (3 мл) и добавляли ДИПЭА (15 мг, 0,116 ммоль). Полученную смесь

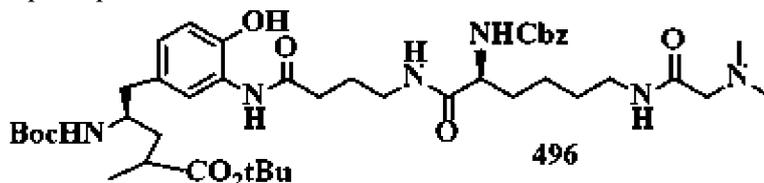
перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , 10-90% MeCN/ $H_2O$ ) с получением указанного в заголовке соединения **492** (17 мг, 33%) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{69}H_{111}N_{10}O_{21}S$   $[M+H]^+$ : 1447,76, найдено 1448,78.

Пример 152. Синтез соединения **495**



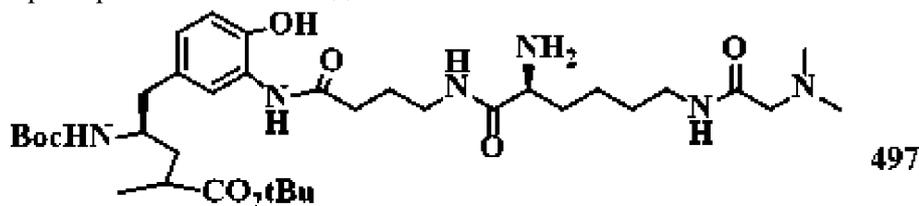
2-(диметиламино)уксусную кислоту (0,60 г, 4,30 ммоль) и HATU (1,08 г, 2,86 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и добавляли ТЭА (1 мл, 7,16 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 1 ч добавляли раствор Z-L-Lys-OH (0,80 г, 2,86 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/ $H_2O$  с получением указанного в заголовке соединения **495** (0,50 г, выход 50%) в виде бесцветного масла. ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{18}H_{28}N_3O_5$   $[M+H]^+$  366,20, найдено 366,20.

Пример 153. Синтез соединения **496**



К раствору карбоновой кислоты **495** (0,50 г, 1,37 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли пентафторфенол (0,38 г, 2,05 ммоль) и EDCI (0,52 г, 2,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем фильтровали через целит, промывая осадок на фильтре с использованием ДХМ. Фильтрат концентрировали, и полученный сложный эфир ПФФ растворяли в 10 мл ДХМ. Добавляли соединение **438** (0,44 г, 0,91 ммоль) и  $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$  (0,32 мл, 1,82 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. Остаток очищали на колонке  $SiO_2$  с использованием градиента MeOH/ДХМ с получением продукта **496** (1,02 г, теоретический выход). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{43}H_{67}N_6O_{10}$   $[M+H]^+$ : 827,48, найдено 827,48.

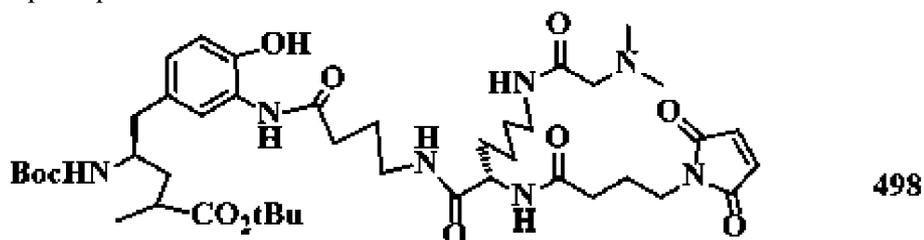
Пример 154. Синтез соединения **497**



Соединение **496** (1,02 г, 1,23 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и перемешивали с палладиевым катализатором (10% на углероде, 100 мг) в атмосфере водорода (1 атм) при к. т. в течение ночи. Катализатор отфильтровывали и все летучие вещества удаляли в

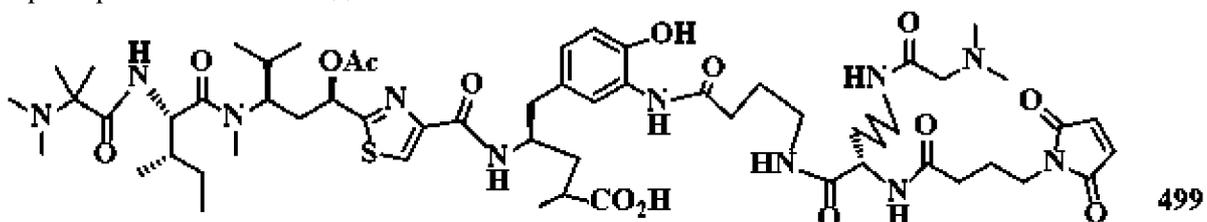
вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г, выход 89%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{35}H_{61}N_6O_8$   $[M+H]^+$  693,45, найдено 693,45.

Пример 155. Синтез соединения 498



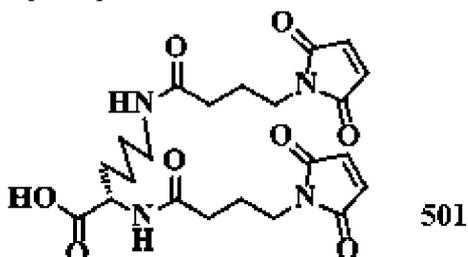
К раствору соединения 497 (0,25 г, 0,36 ммоль, 1 экв) и соединения 125 (0,15 г, 0,54 ммоль, 1,5 экв) в EtOH (5 мл) добавляли  $NaH_2PO_4$  (0,1M, 1 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Все летучие вещества удаляли в вакууме, и очистка с помощью колоночной хроматографии (от 5% до 10% MeOH/ДХМ) позволяла получить указанное в заголовке соединение (0,15 г, выход 48%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{43}H_{68}N_7O_{11}$   $[M+H]^+$ : 858,49, найдено 858,49.

Пример 156. Синтез соединения 499



Соединение 498 (0,15 г, 0,175 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали ТФК (2 мл) при к. т. в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли в вакууме, а остаток растворяли в ДМА (2 мл) и добавляли к нему вначале пентафторфениловый сложный эфир 41a (121,1 мг, 0,175 ммоль), а потом ДИПЭА (91 мкл, 0,525 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/ $H_2O$  с получением указанного в заголовке продукта 499 (30,7 мг, 14%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{59}H_{92}N_{11}O_{14}S$   $[M+H]^+$ : 1210,65, найдено 1210,62.

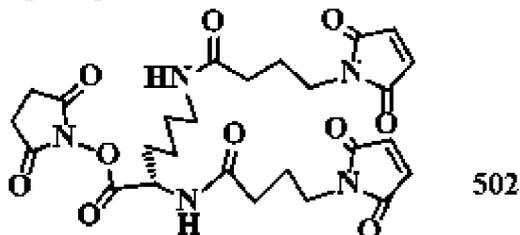
Пример 157. Синтез соединения 501



К раствору H-Lys-OH (0,31 г, 2,14 ммоль, 1 экв) в EtOH (20 мл) при к. т. добавляли соединение 125 (1,80 г, 6,42 ммоль, 3 экв). Затем добавляли 0,5 M  $Na_2HPO_4$  (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После выпаривания растворителя в вакууме остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом

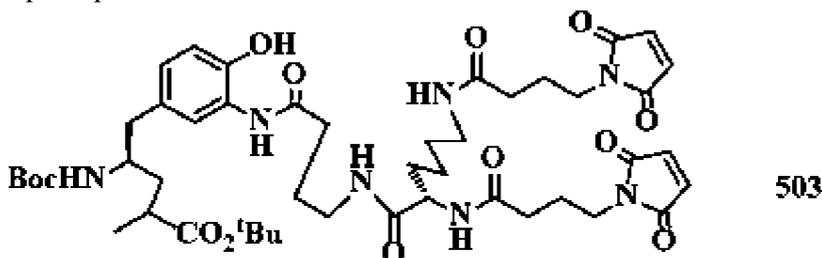
H<sub>2</sub>O/MeCN с получением указанного в заголовке соединения **501** (0,26 г, 26%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 477,19, найдено 477,19.

Пример 158. Синтез соединения **502**



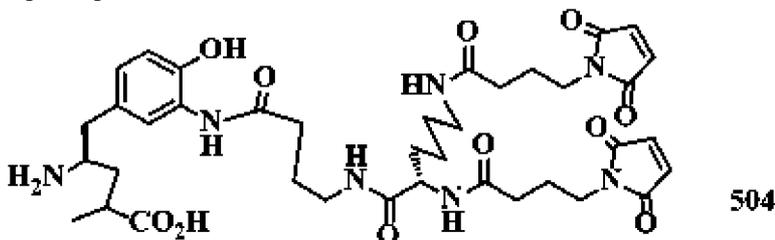
К раствору карбоновой кислоты **501** (0,26 г, 0,55 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли NHS (0,095 г, 0,825 ммоль) и EDCI (0,16 г, 0,825 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и разводили H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали с использованием EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта **502** (0,34 г), который использовали непосредственно на следующей стадии. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup> 574,21, найдено 574,21.

Пример 159. Синтез соединения **503**



К раствору соединения **438** (0,19 г, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли соединение **502** (0,34 г, 0,6 ммоль, 1,5 экв.) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разводили H<sub>2</sub>O (100 мл), экстрагировали с использованием EtOAc (2 × 40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке продукта **503** (0,115 г, 31%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>47</sub>H<sub>68</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 938,48, найдено 938,49.

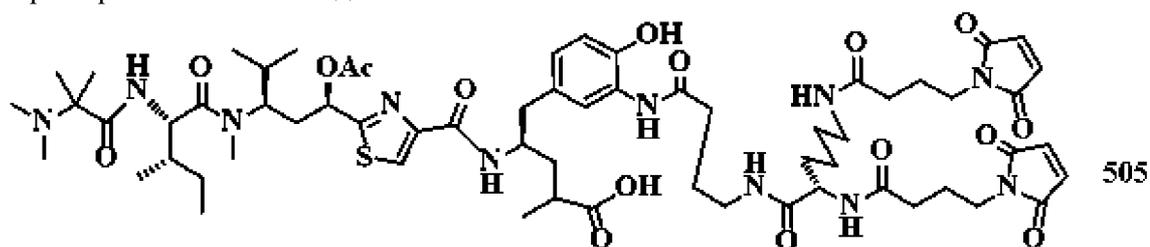
Пример 160. Синтез соединения **504**



К раствору соединения **503** (0,115 г, 0,12 ммоль) в 1 мл ДХМ добавляли 2 мл ТФК, реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом H<sub>2</sub>O/MeCN с получением указанного в заголовке соединения **504** (0,0312 г, 33%). ЭСИ m/z: рассчитано для

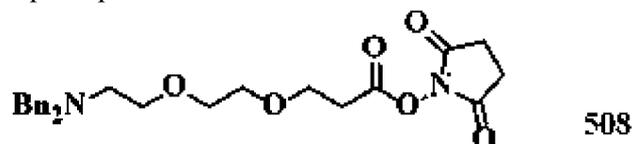
$C_{22}H_{29}N_4O_8$   $[M+H]^+$  477,19, найдено 477,19.

Пример 161. Синтез соединения 505



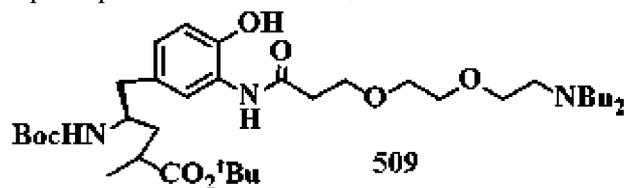
К раствору соединения 504 (31,2 мг, 0,04 ммоль) в ДМА (2 мл) добавляли пентафторфениловый сложный эфир 41a (27 мг, 0,04 ммоль), а потом ДИПЭА (16 мкл, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта 505 (11,9 мг, 24%). ЭСИ: m/z: рассчитано для  $C_{63}H_{92}N_{11}O_{16}S$   $[M+H]^+$ : 1290,64, найдено 1290,64.

Пример 162. Синтез соединения 508



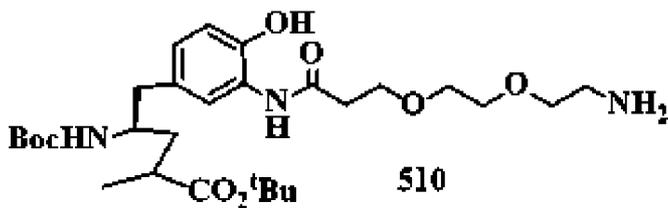
К раствору соединения 300 (5,00 г, 12,1 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли 5 мл ТФК. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (50 мл), после чего к нему добавляли NHS (4,25 г, 37 ммоль) и EDCI (7,10 г, 37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения 508 (5,00 г, 91%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{25}H_{31}N_2O_6$   $[M+H]^+$ : 455,21, найдено 455,21.

Пример 163. Синтез соединения 509



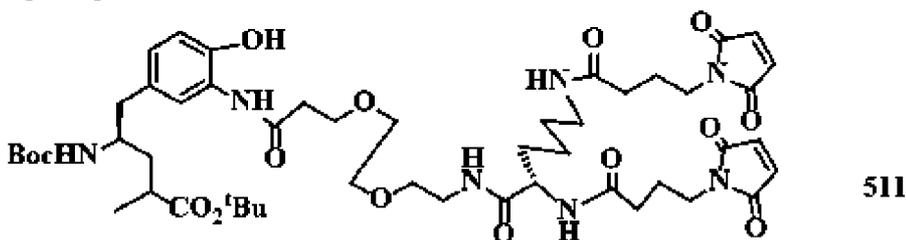
К раствору соединения 110 (1,00 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли соединение 508 (1,80 г, 3,9 ммоль, 1,5 экв.) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток разводили H<sub>2</sub>O (100 мл), затем экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения 509 (0,93 г, 50%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{42}H_{60}N_3O_8$   $[M+H]^+$ : 734,43, найдено 734,43.

Пример 164. Синтез соединения 510



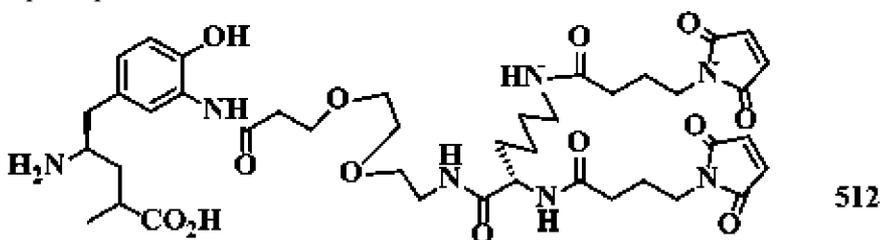
В сосуде для гидрирования к раствору соединения **509** (0,93 г, 1,27 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли Pd/C (0,093 г, 10% масс). Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм, затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали с получением соединения **510** (0,57 г, 81%) и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> 554,34, найдено 554,34.

Пример 165. Синтез соединения **511**



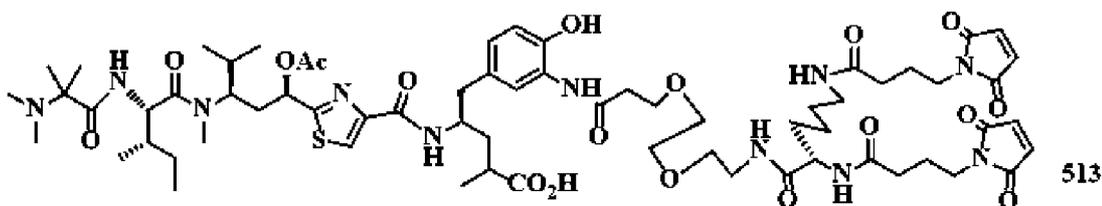
К раствору соединения **510** (0,25 г, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли соединение **502** (0,39 г, 0,68 ммоль, 1,5 экв.) при к. т. Затем добавляли 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разводили H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем экстрагировали с использованием EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **511** (0,076 г, 17%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>50</sub>H<sub>74</sub>N<sub>7</sub>O<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1012,52, найдено 1012,53.

Пример 166. Синтез соединения **512**



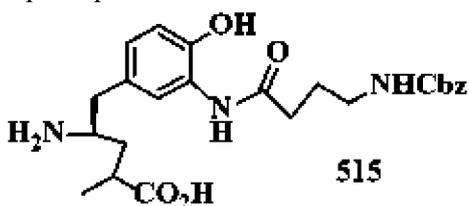
К раствору соединения **511** (0,076 г, 75 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 4 мл ТФК. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, концентрировали, и неочищенный продукт **512** использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 856,40, найдено 856,40.

Пример 167. Синтез соединения **513**



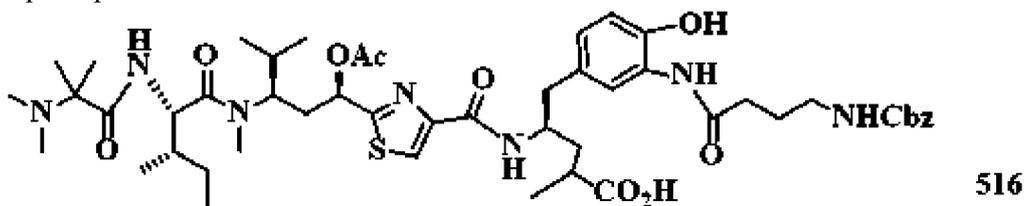
К раствору указанного выше соединения **512** в ДМА (2 мл) добавляли соединение **41a** (33 мг, 0,048 ммоль) и ДИПЭА (25 мкл, 0,144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **513** (21,3 мг, 32%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>66</sub>H<sub>98</sub>N<sub>11</sub>O<sub>18</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1364,67, найдено 1364,67.

Пример 168. Синтез соединения **515**



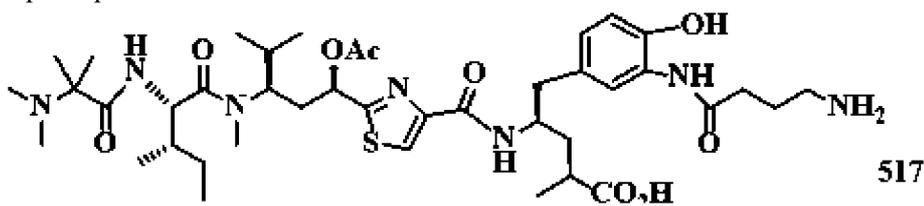
К раствору соединения **437** (1,00 г, 1,63 ммоль) в 1 мл ДХМ добавляли 2 мл ТФК, реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт **515** использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 458,22, найдено 458,22.

Пример 169. Синтез соединения **516**



К раствору соединения **515** в ДМФА (3 мл) добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (0,63 г, 0,91 ммоль) и ДИПЭА (0,46 мл, 2,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **516** (1,75 г, теоретический выход) в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>72</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 966,49, найдено 966,49.

Пример 170. Синтез соединения **517**



В сосуде для гидрирования к раствору соединения **516** (0,20 г, 0,20 ммоль) в MeOH

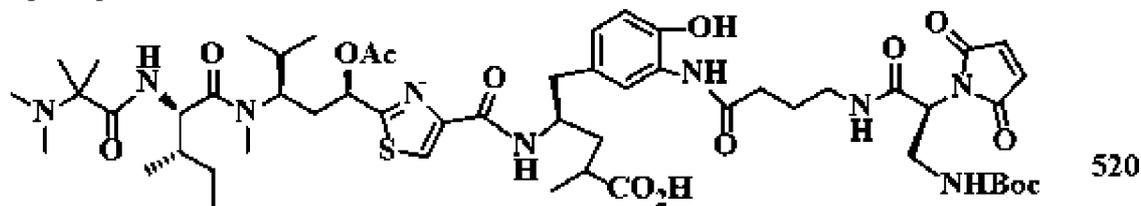
(15 мл) добавляли Pd/C (0,02 г, 10% масс). После этого добавляли 1 н. HCl для доведения уровня pH приблизительно до 4. Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм, затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали с получением соединения **517**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 832,46, найдено 832,46.

Пример 171. Синтез соединения **519**



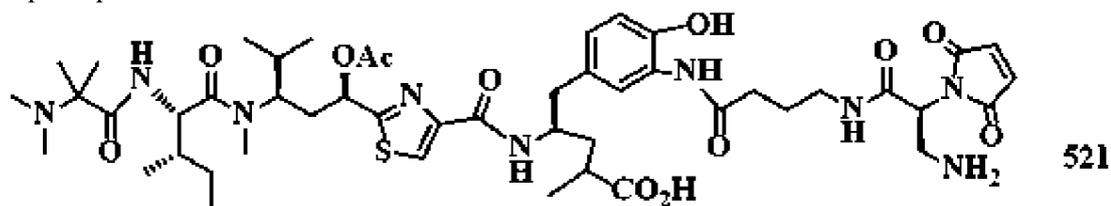
К раствору H-Dap(Boc)-OH (1,00 г, 4,9 ммоль) в насыщенном NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) при 0°C добавляли соединение **409** (2,30 г, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до к. т. и перемешивали еще один час. После этого добавляли 1 н. KHSO<sub>4</sub> для доведения уровня pH до ~6, и экстрагировали полученную смесь с использованием EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **519** (0,42 г, выход 30%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 283,10, найдено 283,10.

Пример 172. Синтез соединения **520**



К раствору карбоновой кислоты **519** (0,21 г, 0,74 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли пентафторфенол (0,27 г, 1,48 ммоль) и DCC (0,30 г, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем фильтровали, промывая осадок на фильтре с использованием EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением сложного эфира ПФФ (0,17 г, 0,37 ммоль), который растворяли в 1 мл ДМФА. Добавляли соединение **517** (0,36 г, 0,43 ммоль) и ДИПЭА (0,13 мл, 0,74 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **520** (50 мг, 13%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>53</sub>H<sub>80</sub>N<sub>9</sub>O<sub>14</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1098,55, найдено 1098,55.

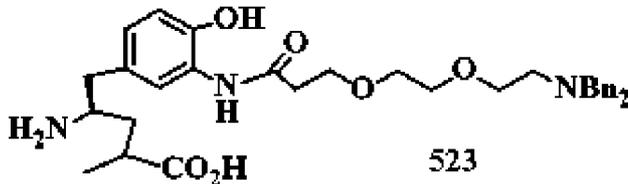
Пример 173. Синтез соединения **521**



К раствору соединения **520** (50 мг, 0,046 ммоль) в 0,5 мл ДХМ добавляли 1 мл

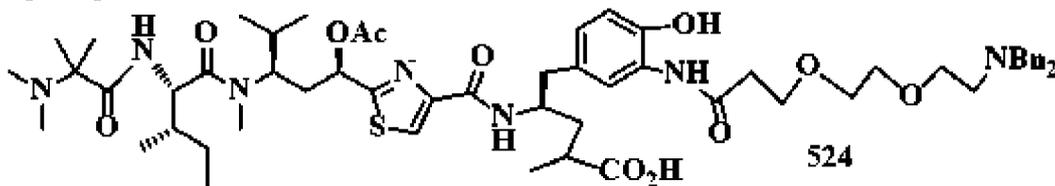
ТФК. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **521** (11 мг, 25%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 998,49, найдено 998,49.

Пример 174. Синтез соединения **523**



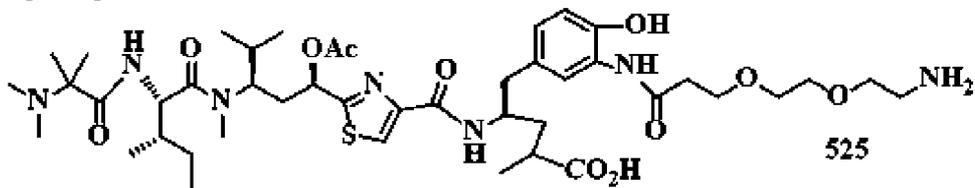
К раствору соединения **509** (1,00 г, 1,36 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 4 мл ТФК, и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали с получением соединения **523**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 578,32, найдено 578,32.

Пример 175. Синтез соединения **524**



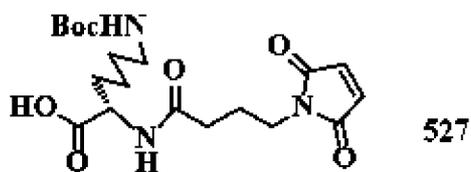
К раствору соединения **523** в ДМФА (5 мл) добавляли пентафторфениловый сложный эфир **41a** (0,78 г, 1,13 ммоль) и ДИПЭА (0,8 мл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали, очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **524** (1,64 г, теоретический выход). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>58</sub>H<sub>84</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 1086,59, найдено 1086,58.

Пример 176. Синтез соединения **525**



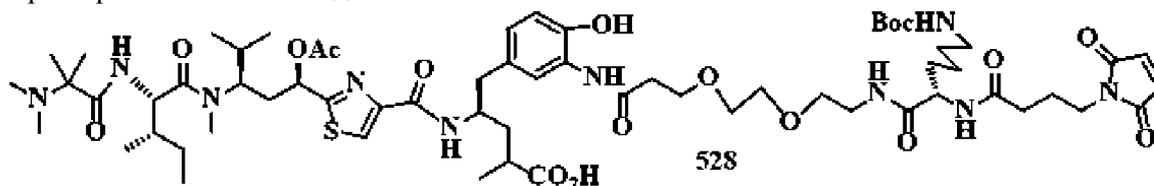
В сосуде для гидрирования к раствору соединения **524** (0,80 г, 0,20 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (0,08 г, 10% масс., влажность 65,9%) и добавляли 1 н. HCl для доведения pH до ~4. Смесь встряхивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм, затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали с получением соединения **525**, которое содержало некоторое количество непрореагировавшего исходного материала, и использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 832,46, найдено 832,46.

Пример 177. Синтез соединения **527**



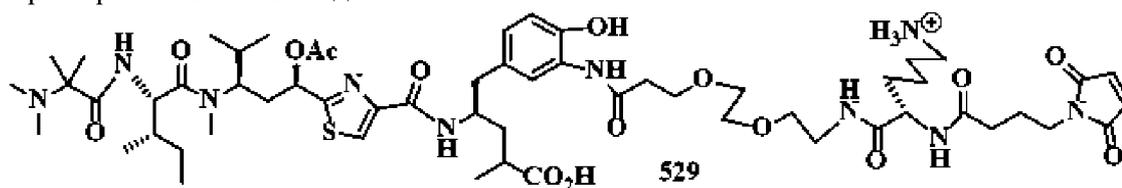
К раствору Н-Lys(Boc)-ОН (1,00 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (16 мл) при к. т. добавляли соединение **125** (1,00 г, 5,6 ммоль, 1,5 экв.). После добавления 0,1 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (3 мл) реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остатки на колонке  $\text{SiO}_2$  с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **527** (1,62 г, теоретический выход). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 412,20, найдено 412,20.

Пример 178. Синтез соединения **528**



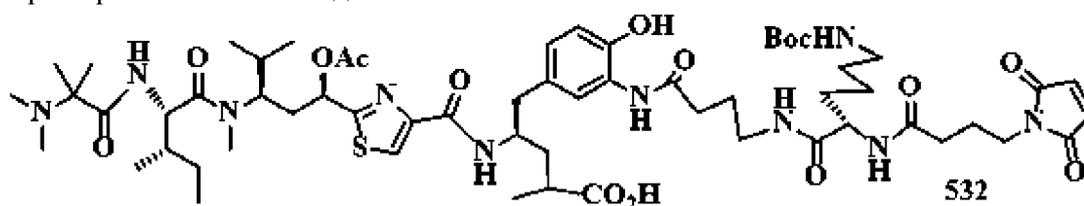
К раствору карбоновой кислоты **527** (0,24 г, 0,58 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли пентафторфенол (0,21 г, 1,17 ммоль) и DCC (0,24 г, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем фильтровали и промывали осадок на фильтре с использованием EtOAc, и концентрировали фильтрат. Полученный сложный эфир ПФФ (32 мг, 0,056 ммоль) растворяли в 1 мл ДМФА и добавляли к нему соединение **525** (50 мг, 0,056 ммоль) и  $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$  (29 мкл, 0,168 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с градиентом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с получением указанного в заголовке соединения **528** (3 мг, выход 4%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{63}\text{H}_{99}\text{N}_{10}\text{O}_{17}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1299,68, найдено 1299,68.

Пример 179. Синтез соединения **529**



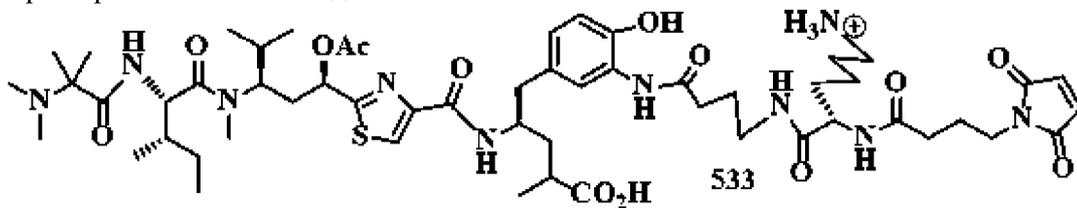
К раствору соединения **528** (3 мг, 0,002 ммоль) в 0,5 мл ДХМ добавляли 1 мл ТФК, реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с градиентом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с получением указанного в заголовке соединения **529** (1,43 мг, выход 52%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{58}\text{H}_{91}\text{N}_{10}\text{O}_{15}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1199,63, найдено 1199,62.

Пример 180. Синтез соединения **532**



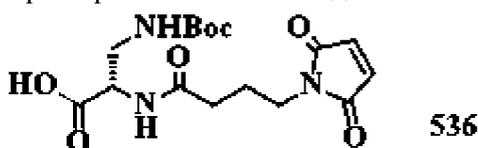
Пентафторфениловый сложный эфир соединения **527** (0,11 г, 0,19 ммоль) растворяли в 1 мл ДМФА, после чего добавляли к нему соединение **517** (0,21 г, 0,25 ммоль) и *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (86 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке продукта **532** (20 мг, 9%). ЭСИ *m/z*: рассчитано для C<sub>60</sub>H<sub>93</sub>N<sub>10</sub>O<sub>15</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1225,65, найдено 1225,66.

Пример 181. Синтез соединения **533**



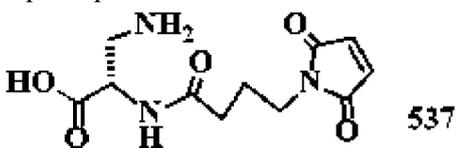
К раствору соединения **532** (20 мг, 0,016 ммоль) в 1 мл ДХМ добавляли 2 мл ТФК. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали, и очищали неочищенный продукт с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **533** (8,9 мг, выход 18%). ЭСИ *m/z*: рассчитано для C<sub>55</sub>H<sub>85</sub>N<sub>10</sub>O<sub>13</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 1125,59, найдено 1125,59.

Пример 182. Синтез соединения **536**



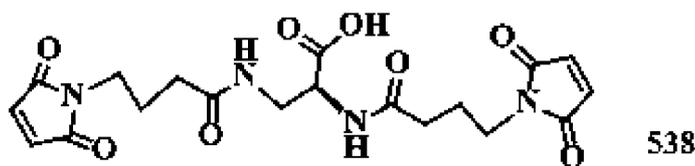
К раствору H-Dap(Boc)-OH (1,00 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли соединение **125** (2,00 г, 7,3 ммоль, 1,5 экв.) при к. т. Затем добавляли 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (6 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме, остатки очищали на колонке SiO<sub>2</sub> с градиентом ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения **536** (1,41 г, 78%). ЭСИ *m/z*: рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 370,15, найдено 370,15.

Пример 183. Синтез соединения **537**



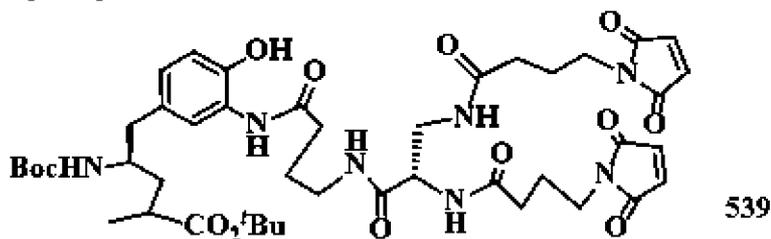
К раствору соединения **536** (1,41 г, 3,8 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 5 мл ТФК. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Неочищенный продукт **537** использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ *m/z*: рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 270,10, найдено 270,10.

Пример 184. Синтез соединения **538**



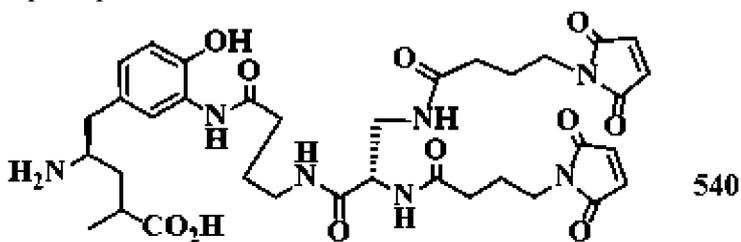
К раствору указанного выше соединения **537** в EtOH (20 мл) при к. т. добавляли соединение **125** (1,90 г, 6,9 ммоль, 1,5 экв.). Затем добавляли 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После удаления растворителей в вакууме остатки очищали с помощью ВЭЖХ с градиентом H<sub>2</sub>O/MeCN с получением указанного в заголовке соединения **538** (0,45 г, выход 22%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 435,14, найдено 435,14.

Пример 185. Синтез соединения **539**



К раствору соединения **538** (0,15 г, 0,34 ммоль), соединения **438** (0,17 г, 0,34 ммоль), NATU (0,16 г, 0,41 ммоль) и ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (95 мкл, 0,68 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **539** (34 мг, выход 11%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>7</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 896,43, найдено 896,42.

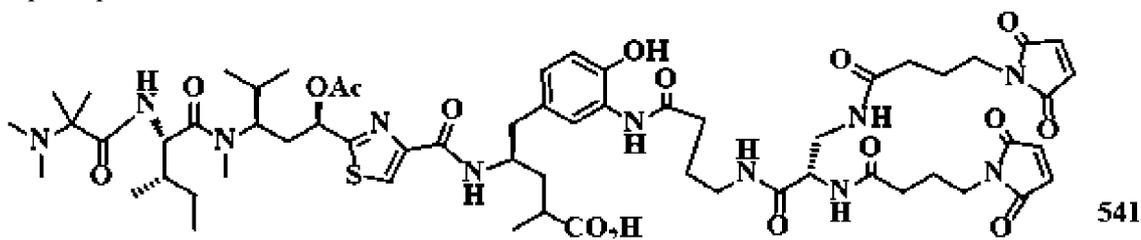
Пример 186. Синтез соединения **540**



К раствору соединения **539** (34 мг, 0,04 ммоль) в 0,5 мл ДХМ добавляли 1 мл ТФК.

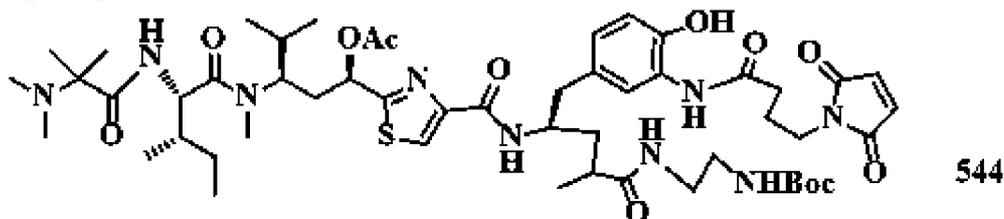
Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **540**, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 740,30, найдено 740,32.

Пример 187. Синтез соединения **541**



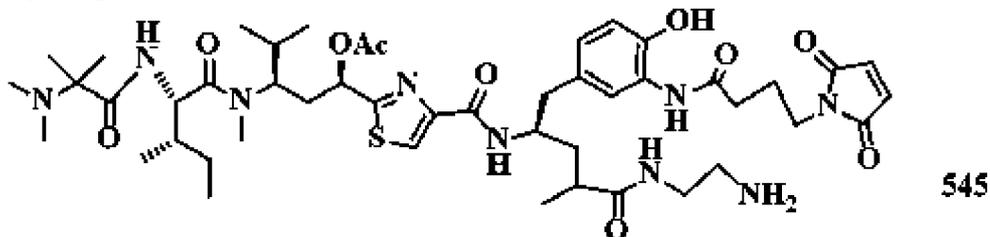
К раствору соединения **540** в ДМА (2 мл) добавляли вначале пентафторфениловый сложный эфир **41a** (28 мг, 0,04 ммоль), а потом ДИПЭА (21 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением указанного в заголовке соединения **541** (14,4 мг, 29%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>60</sub>H<sub>86</sub>N<sub>11</sub>O<sub>16</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1248,59, найдено 1248,60.

Пример 188. Синтез соединения **544**



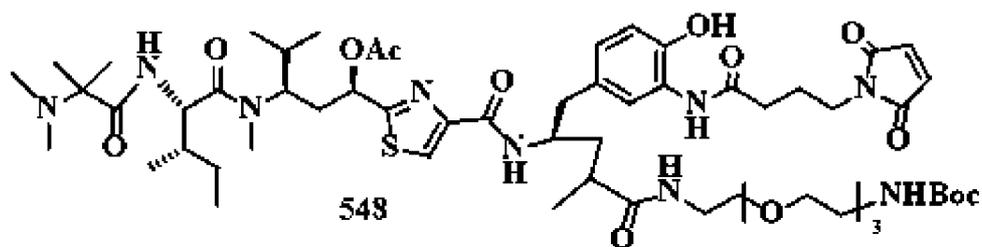
К раствору соединения **132** (0,300 г, 0,329 ммоль, 1,0 экв.) и *tert*-бутил (2-аминоэтил)карбамата гидрохлорида (0,063 г, 0,395 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ДХМ (30 мл) при 0°С добавляли EDCI (0,189 г, 0,988 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили ДХМ и промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (ДХМ /MeOH) с получением соединения **544** в виде желтого пенистого твердого вещества (0,132 г, выход 54%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>52</sub>H<sub>80</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>S[M+H]<sup>+</sup>: 1054,6, найдено:1054,6.

Пример 189. Синтез соединения **545**



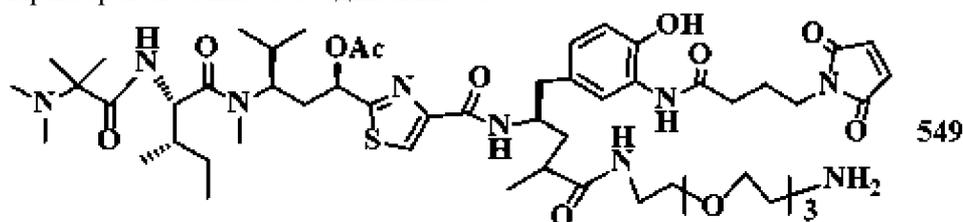
К раствору соединения **544** (0,132 г, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,5 мл) при к. т. добавляли ТФК (1,5 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили безводным толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C<sub>18</sub>, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением соединения **545** (111 мг, выход 93%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 954,5, найдено: 954,5.

Пример 190. Синтез соединения **548**



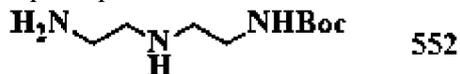
К раствору соединения **132** (0,050 г, 0,0549 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил (2-(2-(2-(2-аминоэтокс)этокс)этокс)этил)карбамата (0,024 г, 0,0824 ммоль, 1,5 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,032 г, 0,1647 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. После этого смесь разводили ДХМ и промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого пенистого твердого вещества (0,030 г, выход 46%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>58</sub>H<sub>92</sub>N<sub>9</sub>O<sub>15</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1186,6, найдено:1186,6.

Пример 191. Синтез соединения **549**



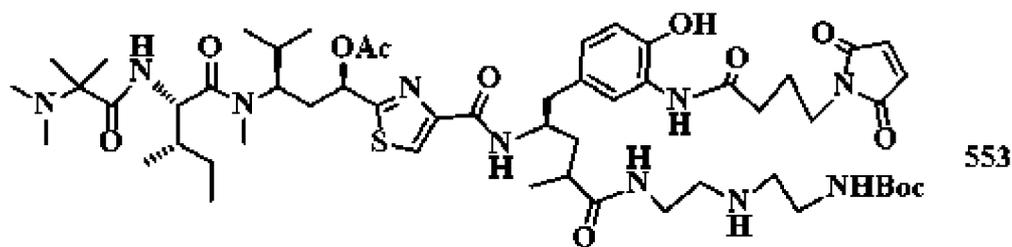
К раствору соединения **548** (0,030 г, 0,0253 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) при к. т. добавляли ТФК (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разводили безводным толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок C<sub>18</sub>, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением соединения **549** (11,7 мг, выход 43%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>53</sub>H<sub>84</sub>N<sub>9</sub>O<sub>13</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1086,6, найдено:1086,6.

Пример 192. Синтез соединения **552**



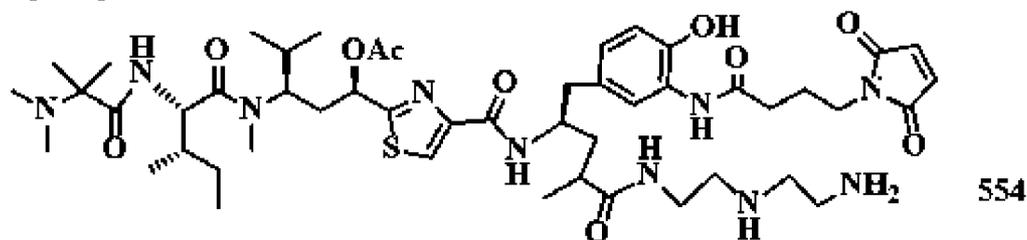
К раствору N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамина (28,7 г, 275 ммоль, 10,0 экв.) и ДМАП (0,034 г, 0,000275 ммоль, 0,01 экв.) в безводном ДХМ (350 мл) при 0°C в течение 3 ч добавляли Вос<sub>2</sub>О (6,0 г, 0,0275 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (100 мл). Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (4,5 г, выход 80%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 204,2, найдено:204,2.

Пример 193. Синтез соединения **553**



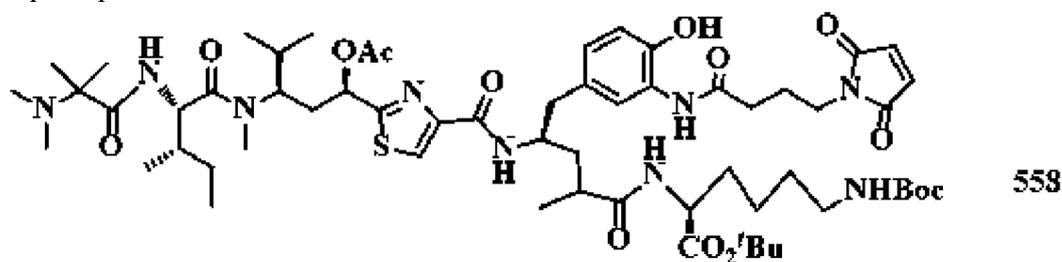
К раствору соединения **132** (0,060 г, 0,0658 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил (2-((2-аминоэтил)амино)этил)карбамата (0,016 г, 0,0790 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ДХМ (6 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,038 г, 0,1974 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C<sub>18</sub>, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **553** (48 мг, выход 66%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>54</sub>H<sub>85</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1097,6, найдено: 1097,6.

Пример 194. Синтез соединения **554**



К раствору соединения **553** (0,048 г, 0,0437 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) при к. т. добавляли ТФК (1,0 мл). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разводили безводным толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка C<sub>18</sub>, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **554** (111 мг, выход 93%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>49</sub>H<sub>77</sub>N<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S[M+H]<sup>+</sup>: 997,5, найдено: 997,5.

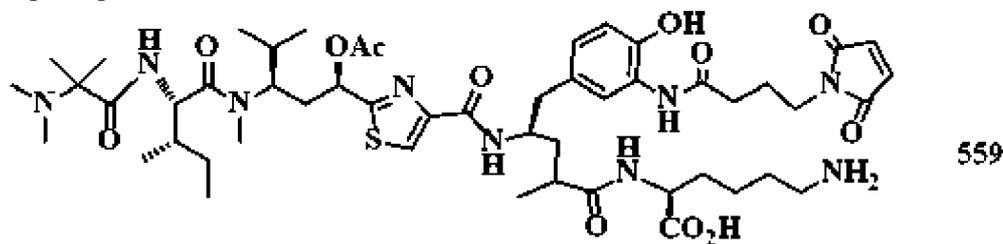
Пример 195. Синтез соединения **558**



К раствору соединения **132** (0,400 г, 0,439 ммоль, 1,0 экв.) и H-Lys(Boc)-O<sup>t</sup>Bu·HCl (0,135 г, 0,528 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ДХМ (40 мл) при 0°C добавляли EDCI (0,189 г, 1,317 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разводили ДХМ и промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали

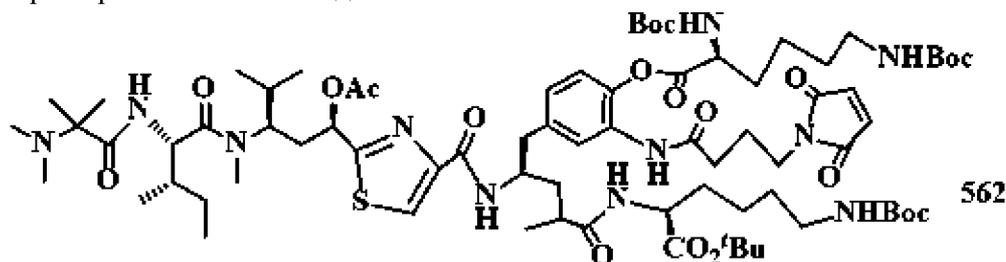
с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ДХМ/MeOH) с получением соединения **558** в виде желтого масла (0,43 г, выход 82%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{60}\text{H}_{94}\text{N}_9\text{O}_{14}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1196,7, найдено:1196,7.

Пример 196. Синтез соединения **559**



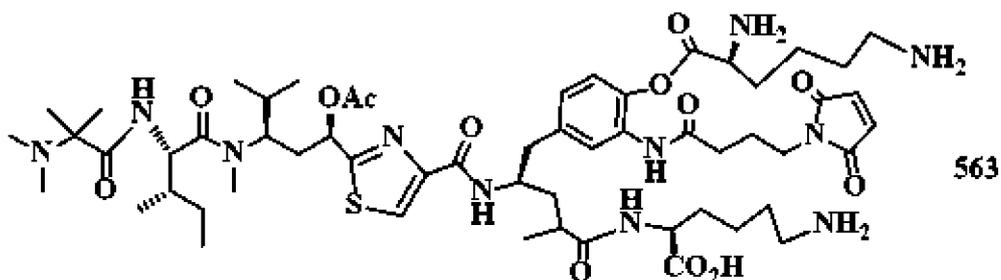
К раствору соединения **558** (0,230 г, 0,192 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) при к. т. добавляли ТФК (2,0 мл), перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч, а затем разводили толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $\text{C}_{18}$ , подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, выход 76%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1040,5, найдено:1040,5.

Пример 197. Синтез соединения **562**



К раствору соединения **558** (0,200 г, 0,167 ммоль, 1,0 экв.) и Boc-L-Lys(Boc)-OH (0,070 г, 0,200 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли НАТУ (0,095 г, 0,250 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (46 мкл, 0,334 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали 10 минут, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь разводили ДХМ и промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (ДХМ/MeOH) с получением соединения **562** в виде бесцветного масла (0,270 г, теоретический выход). ЭСИ m/z: рассчитано для  $\text{C}_{76}\text{H}_{122}\text{N}_{11}\text{O}_{19}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1524,9, найдено:1524,9.

Пример 198. Синтез соединения **563**



К раствору соединения **562** (0,270 г, 0,177 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) при к. т. добавляли ТФК (2,0 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Смесь разводили безводным толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением желтого масла, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (172 мг, выход 83%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{57}H_{90}N_{11}O_{13}S$   $[M+H]^+$ : 1168,6, найдено: 1168,6.

Пример 199. Синтез соединения **566**



К раствору этан-1,2-диамина (30,0 г, 0,5 моль, 10,0 экв.) в безводном ДХМ (500 мл) при 0°C добавляли CbzCl (8,53 г, 0,050 моль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (250 мл) в течение 7 ч. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Смесь промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали с получением бензил (2-аминоэтил)карбамата в виде белого твердого вещества (7,0 г, выход 94%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{10}H_{14}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 195,1, найдено: 195,2.

Пример 200. Синтез соединения **567**



К раствору соединения **566** (7,0 г, 35,8 ммоль, 1,0 экв.) и 37%  $HCHO$  (водн.) (14 мл, 0,1772 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (120 мл) при 0°C добавляли  $NaBH_3CN$  (3,9 г, 0,0620 моль, 1,6 экв.), а затем добавляли HOAc (3 мл) для доведения pH до ~7,0. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, затем концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (200 мл), промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $SiO_2$  (ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (6,4 г, выход 80%). ЭСИ: m/z: рассчитано для  $C_{12}H_{18}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 224,1, найдено: 224,1.

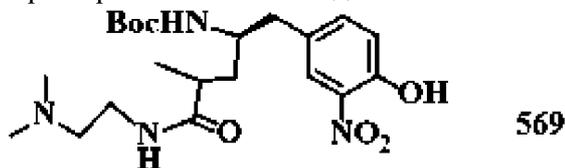
Пример 201. Синтез соединения **568**



Соединение **567** (3,0 г, 13,4 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (0,3 г, 10% Pd/C, влажность 50%) смешивали в сосуде для гидрирования с HCl (3 мл) и MeOH (100 мл) и встряхивали

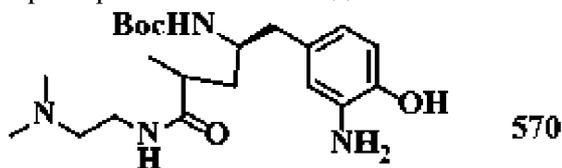
в атмосфере  $H_2$  при давлении 100 фунтов на кв. дюйм в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,1 г, выход 98%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  3,33 (д,  $J=4,6$  Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,79 (с, 6H).

Пример 202. Синтез соединения 569



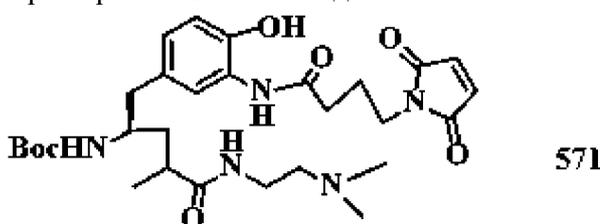
К раствору соединения **103** (0,58 г, 1,58 ммоль, 1,0 экв.) и соединения **568** (0,051 г, 3,15 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ДМФА (10 мл) при  $0^\circ C$  добавляли НАТУ (0,090 г, 2,37 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (0,656 мл, 4,74 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 90 минут. Смесь разводили  $H_2O$  и экстрагировали ЭА ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого пенистого твердого вещества (0,67 г, выход 97%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{21}H_{35}N_4O_6$   $[M+H]^+$ : 439,2, найдено: 439,2.

Пример 203. Синтез соединения 570



К раствору соединения **569** (0,60 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в ЭА (10 мл) добавляли Pd/C (0,2 г, 10% Pd/C, влажность 50%). Смесь встряхивали в атмосфере  $H_2$  при давлении 100 фунтов на кв. дюйм в течение 4 ч. Затем смесь фильтровали через целит, и концентрировали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения в виде зеленого масла (5,50 г, выход 98%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{21}H_{37}N_4O_6$   $[M+H]^+$ : 409,3, найдено: 409,3.

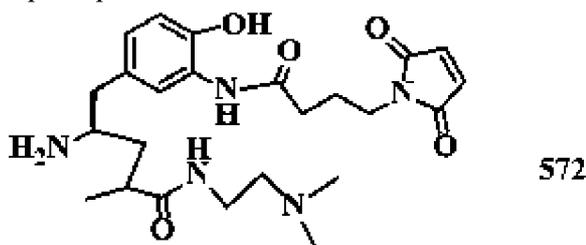
Пример 204. Синтез соединения 571



К раствору соединения **570** (0,50 г, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в 95% EtOH (10 мл) и 0,1M  $NaH_2PO_4$  (2 мл) добавляли соединение **125** (0,683 г, 2,44 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи, а затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $SiO_2$  (ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (0,624 г, выход 89%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для

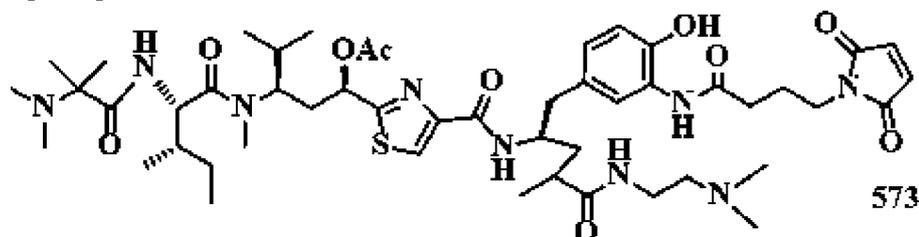
$C_{29}H_{44}N_5O_7$   $[M+H]^+$ : 574,3, найдено: 574,3.

Пример 205. Синтез соединения **572**



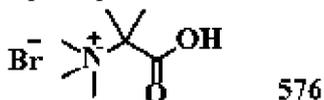
К раствору соединения **571** (0,20 г, 0,349 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (6,0 мл) при к. т. добавляли ТФК (2,0 мл), перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч, а затем разводили безводным толуолом и концентрировали, эту операцию повторяли три раза с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (165 мг, теоретический выход). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{24}H_{36}N_5O_5$   $[M+H]^+$ : 474,3, найдено: 474,3.

Пример 206. Синтез соединения **573**



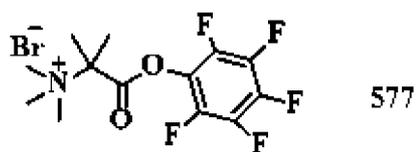
К раствору соединения **572** (0,165 г, 0,349 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДМФА (2 мл) при 0°C добавляли соединение **41a** (0,290 г, 1,047 ммоль, 1,2 экв.) в безводном ДМФА (3 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка  $C_{18}$ , подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, от 10% В до 80% В за 60 мин). Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, выход 17%) в виде светло-желтого пенистого твердого вещества. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{49}H_{76}N_9O_{10}S$   $[M+H]^+$ : 982,5, найдено: 982,5.

Пример 207. Синтез соединения **576**



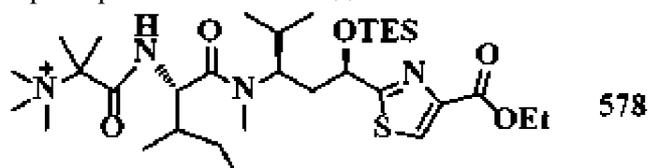
К раствору 2-бром-2-метилпропановой кислоты (3,00 г, 17,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли триметиламин (1 М раствор в ТГФ, 17,9 мл, 35,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали с использованием ЭА с получением соединения **576** (4,00 г, теоретический выход) в виде белого твердого вещества. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_7H_{16}NO_2$   $[M+H]^+$ : 146, найдено 146.

Пример 208. Синтез соединения **577**



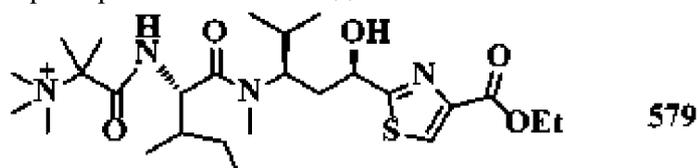
К раствору соединения **576** (1,55 г, 6,9 ммоль) и ПФФ (2,50 г, 13,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли DCC (2,80 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **577** в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{13}H_{15}F_5NO_2$   $[M+H]^+$ : 312, найдено 312.

Пример 209. Синтез соединения **578**



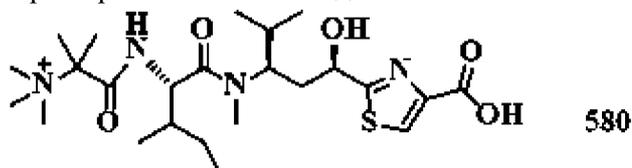
К раствору соединения **17** (1,78 г, 3,4 ммоль) и соединения **577** (6,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C добавляли ДИПЭА (1,8 мл, 10,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (от 100:1 до 5:1 ДХМ/MeOH) с получением соединения **578** (1,20 г, выход 54%) в виде пенистого твердого вещества. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{32}H_{61}N_4O_5SSi$   $[M+H]^+$ : 642, найдено 642.

Пример 210. Синтез соединения **579**

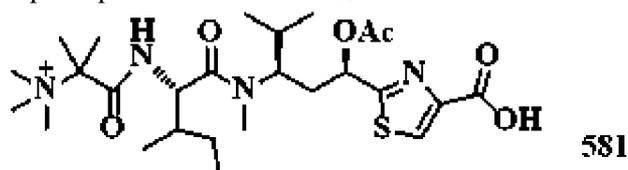


Соединение **578** (1,20 г, 1,86 ммоль) растворяли в AcOH/ТГФ/Н<sub>2</sub>O (об./об./об. 3:1:1, 20 мл) и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{26}H_{47}N_4O_5S$   $[M+H]^+$ : 527, найдено 527.

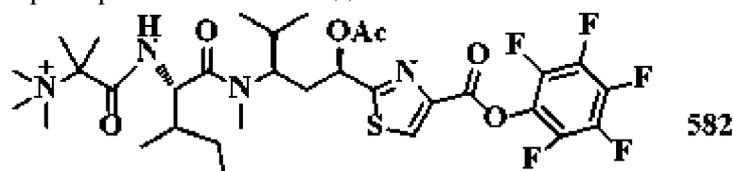
Пример 211. Синтез соединения **580**



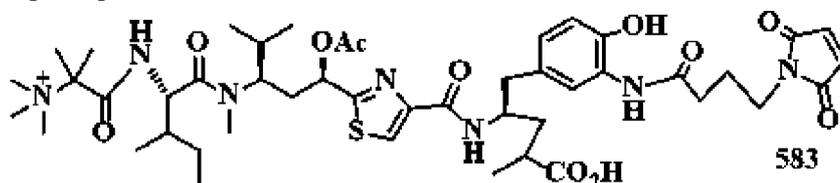
К раствору соединения **579** (1,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1 н. NaOH (9,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой (10 мл) и добавляли 1 н. HCl для доведения уровня pH до ~4. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения **580** в виде белого твердого вещества. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{24}H_{43}N_4O_5S$   $[M+H]^+$ : 499, найдено 499.

Пример 212. Синтез соединения **581**

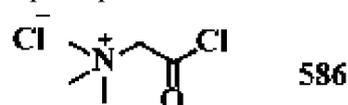
К раствору соединения **580** (1,86 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (884 мкл, 9,36 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а затем разводили H<sub>2</sub>O (20 мл) и промывали ЭА (3 × 10 мл). Водный слой концентрировали в вакууме с получением соединения **581** в виде желтого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 541, найдено 541.

Пример 213. Синтез соединения **582**

К раствору соединения **581** (150 мг, 0,277 ммоль) и пентафторфенола (76,5 мг, 0,415 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли EDCI (63,7 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали в вакууме с получением соединения **582** в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 707, найдено 707.

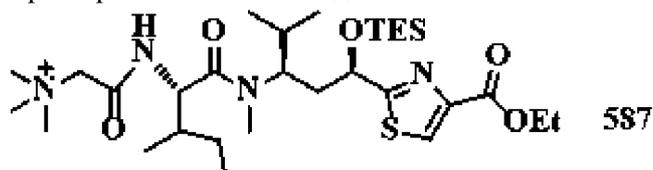
Пример 214. Синтез соединения **583**

К раствору соединения **127** (50 мг, 0,07 ммоль) и соединения **582** (0,14 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°С добавляли ДИПЭА (49 мкл, 0,28 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, после чего концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10-90% MeCN/H<sub>2</sub>O) с получением соединения **583** (30 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>46</sub>H<sub>68</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 926, найдено 926.

Пример 215. Синтез соединения **586**

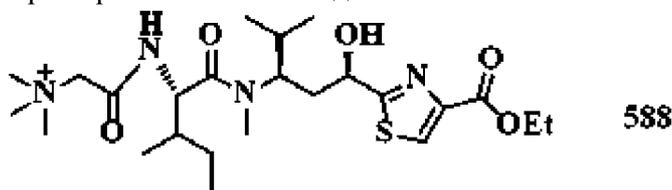
Суспензию бетаина (870 мг, 7,4 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) нагревали до 70°С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и выпаривали совместно с толуолом (3 × 10 мл) с получением соединения **586** в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

## Пример 216. Синтез соединения 587



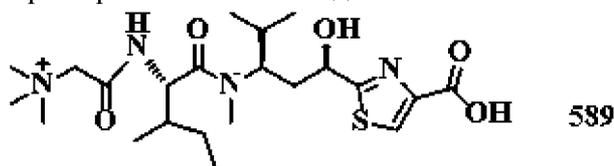
К суспензии соединения **17** (1,90 г, 3,71 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ДИПЭА (2,58 мл, 14,8 ммоль). Затем раствор охлаждали до 0°C и добавляли упомянутое выше соединение **586** в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (от 100:1 до 5:1 ДХМ/MeOH) с получением соединения **587** (2,3 г, теоретический выход) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>57</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>SSi [M+H]<sup>+</sup> 613, найдено 613.

## Пример 217. Синтез соединения 588



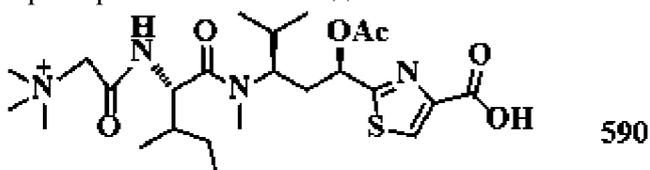
Соединение **587** (2,3 г, 3,7 ммоль) растворяли в AcOH/ТГФ/Н<sub>2</sub>O (об./ об./об. 3:1:1, 40 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **588**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 499, найдено 499.

## Пример 218. Синтез соединения 589



К раствору соединения **588** (3,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 1 н. NaOH (18,5 мл), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток разводили 10 мл воды и подкисляли до pH ~4 с использованием 1 н. HCl, затем концентрировали с получением соединения **589** (1,00 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 471, найдено 471.

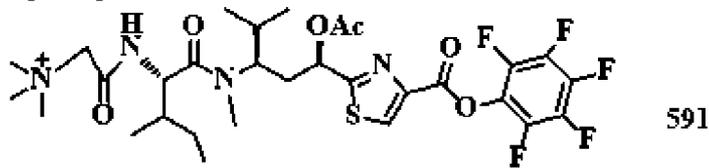
## Пример 219. Синтез соединения 590



К раствору соединения **589** (1,00 г, 2,12 ммоль) в пиридине (10 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (1 мл, 10,6 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме,

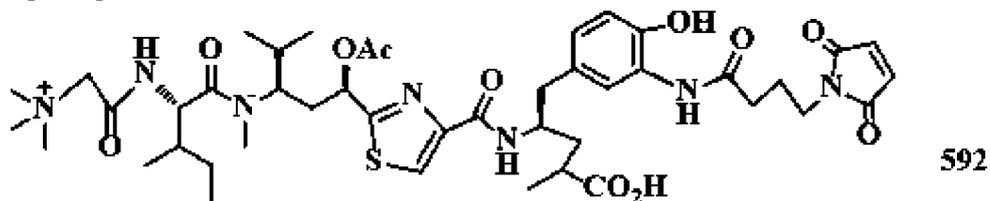
затем разводили водой (20 мл) и промывали с использованием ЭА (3 × 10 мл). Водную фазу концентрировали в вакууме с получением соединения **590** в виде желтого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 513, найдено 513.

Пример 220. Синтез соединения **591**



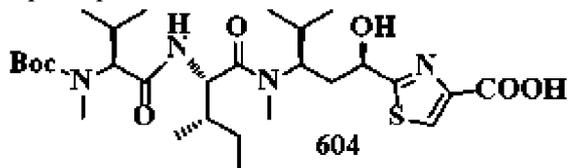
К раствору соединения **590** (70 мг, 0,136 ммоль) и пентафторфенола (30 мг, 0,163 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DCC (33,7 мг, 0,163 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали в вакууме с получением соединения **591** в виде желтого масла. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 679, найдено 679.

Пример 221. Синтез соединения **592**



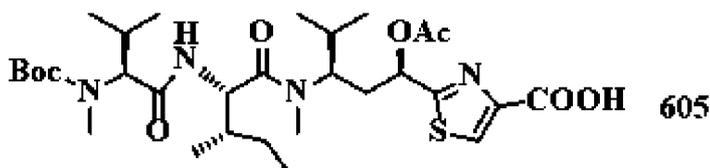
К раствору соединения **591** (0,136 ммоль) и соединения **127** (0,11 г, 0,273 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли ДИПЭА (71 мкл, 0,408 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **592** (30,9 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 899, найдено 899.

Пример 222. Синтез соединения **604**



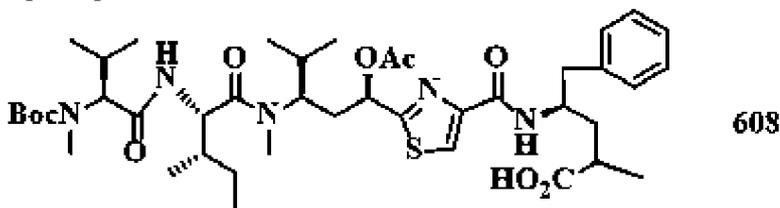
(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-метилбутановую кислоту (33 мг, 0,14 ммоль), DCC (32 мг, 0,154 ммоль) и пентафторфенол (39 мг, 0,21 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого остатка с получением соединения **602**, которое растворяли в 2 мл ДМА, и добавляли раствор соединения **603** (52 мг, 0,14 ммоль) в 3 мл ДМА и ДИПЭА (48,5 мкл, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток разводили 1 мл ацетонитрила и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **604** (40,2 мг, выход 49%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 585,32, найдено 585,32.

Пример 223. Синтез соединения **605**



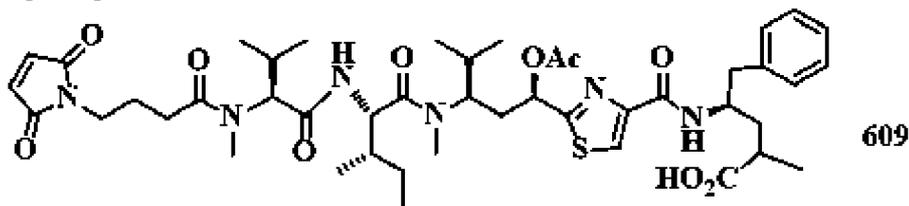
К раствору соединения **604** (40 мг, 0,069 ммоль) в пиридине (8 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (20,4 мг, 0,2 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **605** (48,1 мг, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 627,33, найдено 627,33.

Пример 224. Синтез соединения **608**



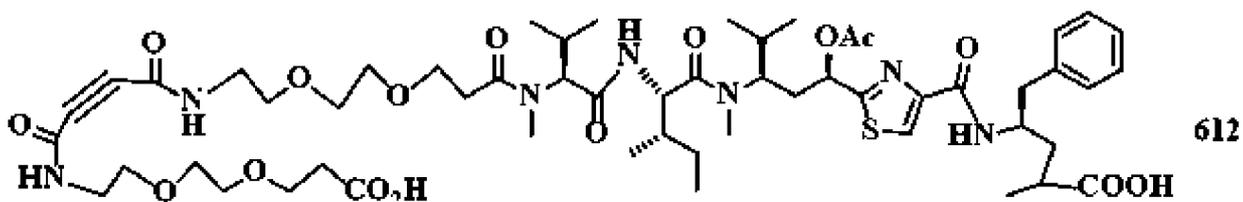
Соединение **605** (48,1 мг, 0,077 ммоль), DCC (17,4 мг, 0,085 ммоль) и пентафторфенол (21,2 мг, 0,115 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл), перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали до сухого остатка с получением соединения **606**, которое растворяли в 4 мл ДМА, и добавляли раствор соединения **607** (20,7 мг, 0,1 ммоль) в 3 мл ДМА и ДИПЭА (26,8 мкл, 0,154 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток разводили 1 мл ацетонитрила и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **608** (63 мг, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 816,45, найдено 816,45.

Пример 225. Синтез соединения **609**



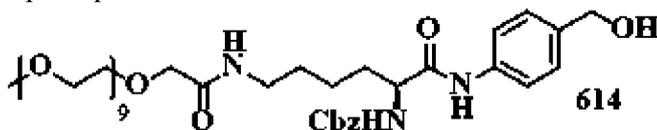
Соединение **608** с предыдущей стадии растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали ТФК (1 мл) при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в EtOH (20 мл). Добавляли соединение **125** (30,8 мг, 0,11 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4 мл), и перемешивали полученную смесь при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **609** (28,5 мг, выход 42%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>45</sub>H<sub>65</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 881,44, найдено 881,44.

Пример 226. Синтез соединения **612**



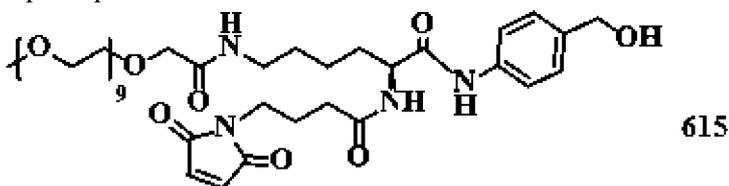
Раствор соединения **608** (63 мг, 0,077 ммоль) в ДХМ (1 мл) обрабатывали ТФК (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали, и остаток растворяли в ДМА (4 мл). Добавляли соединение **611** (65,8 мг, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (27 мкл, 0,154 ммоль), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и очищали остаток с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **612** (14 мг, выход 16%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>55</sub>H<sub>84</sub>N<sub>7</sub>O<sub>16</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1130,56, найдено 1130,57.

Пример 227. Синтез соединения **614**



К раствору соединения **436** (3,0 г, 4,00 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли НАТУ (2,3 г, 6 ммоль) и ТЭА (1,7 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин, оставляли нагреваться до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. После этого добавляли раствор (4-аминофенил)метанола (0,99 г, 8 ммоль) в ДМФА (10 мл), перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 1,5 ч, затем выливали в делительную воронку, содержащую 150 мл воды и дважды экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc. Органические фазы собирали и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **614** (3,9 г, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 854,46, найдено 854,46.

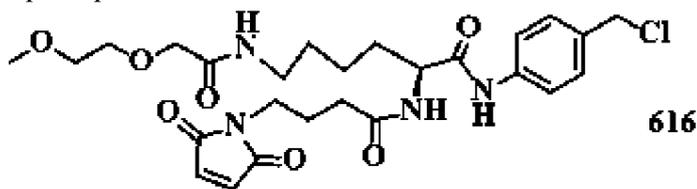
Пример 228. Синтез соединения **615**



К раствору соединения **614** (1,9 г, 2,22 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли в сосуде для гидрирования Pd/C (0,19 г, 10% масс). Смесь встряхивали в течение 50 мин, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали, а затем растворяли в EtOH (100 мл). Добавляли соединение **125** (0,61 г, 2,20 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (20 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток разводили MeOH и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **615** (0,30 г, выход 19%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>69</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup>:

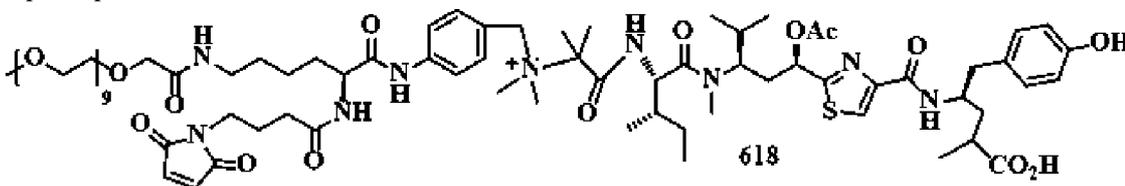
885,46, найдено 885,44.

Пример 229. Синтез соединения **616**



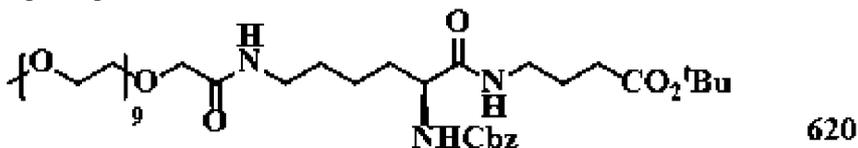
К раствору соединения **615** (0,12 г, 0,14 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (11 мкл, 0,154 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0 °С, а затем концентрировали до сухого остатка с получением неочищенного продукта соединения **616** (0,13 г, 0,14 ммоль). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{ClN}_4\text{O}_{15}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 903,43, найдено 903,44.

Пример 230. Синтез соединения **618**



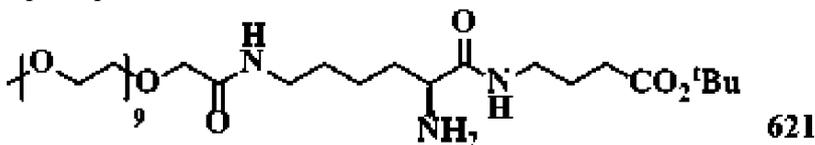
К раствору соединения **616** (0,13 г, 0,14 ммоль) и соединения **617** (0,06 г, 0,07 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТВАИ (16 мг, 0,042 ммоль) и ДИПЭА (64 мкл, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  с получением соединения **618** (10 мг, выход 8,9%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{79}\text{H}_{125}\text{N}_9\text{O}_{23}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1599,85, найдено 1599,82.

Пример 231. Синтез соединения **620**



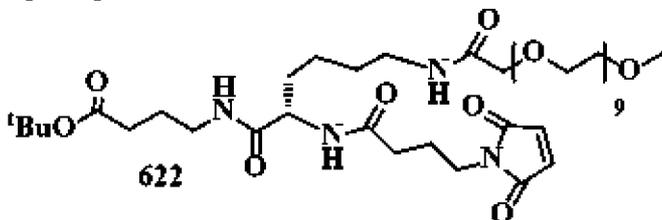
Смесь трет-бутил 4-аминобутаноата (1,03 г, 6,12 ммоль) и соединения **436** (4,16 г, 5,56 ммоль) в ДМФА (18 мл) охлаждали до 0°С и по очереди добавляли НАТУ (2,32 г, 6,12 ммоль) и ТЭА (1,2 мл, 8,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин, затем разводили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл). Раствор EtOAc промывали соляным раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (32:1 ДХМ/MeOH) с получением соединения **620** (5,98 г). МС ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{43}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{16}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  890,51, найдено 891,09.

Пример 232. Синтез соединения **621**



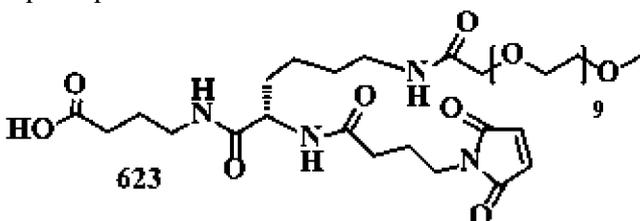
К раствору соединения **620** (1,0 г, 1,13 ммоль) в MeOH (50 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10% масс., 0,10 г). Смесь встряхивали в течение 2 ч, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и концентрировали фильтрат с получением соединения **621** (1,0 г, 1,32 ммоль, выход > 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>70</sub>N<sub>3</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 756,48, найдено 756,47.

Пример 233. Синтез соединения **622**



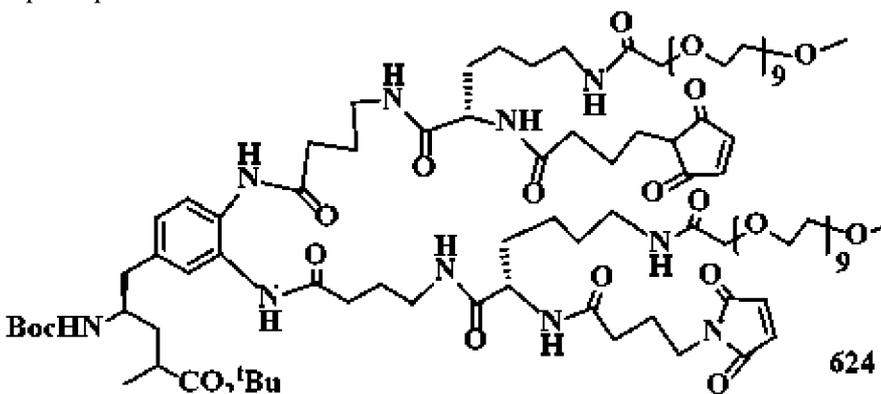
К раствору соединения **621** (0,93 г, 1,23 ммоль, 1,0 экв) и соединения **125** (0,95 г, 1,84 ммоль, 1,5 экв) в 95% EtOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли раствор NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,1 М, pH 5,0, 10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, разводили водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали and очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (ДХМ:MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (0,90 г, 80%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>43</sub>H<sub>77</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 921,5, найдено: 921,5.

Пример 234. Синтез соединения **623**



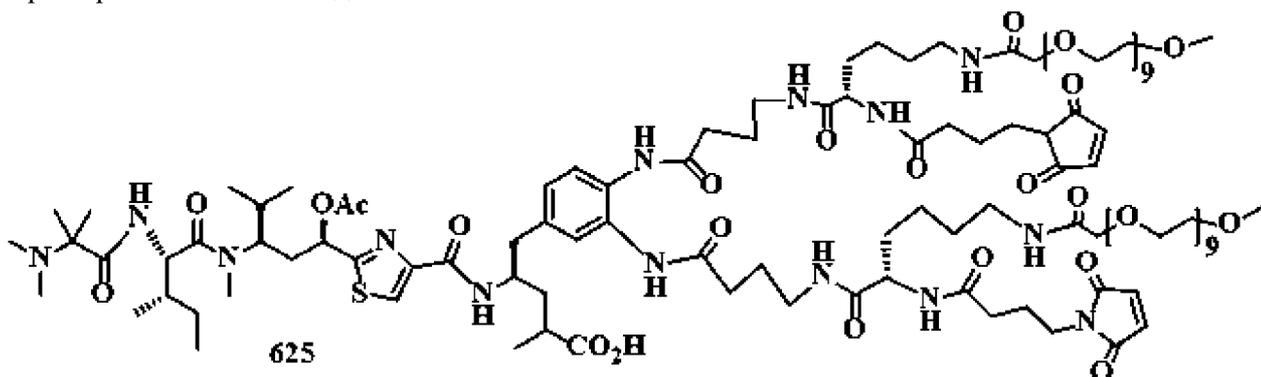
Соединение **622** (0,90 г, 0,98 ммоль) растворяли в HCOOH (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и дважды выпаривали совместно с толуолом, а остаток помещали в вакуумный насос с получением соединения **623** (0,85 г, 0,98 ммоль, неочищенный продукт). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>69</sub>N<sub>4</sub>O<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 865,46, найдено 865,44.

Пример 235. Синтез соединения **624**



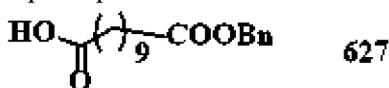
К раствору соединения **392** (92,9 мг, 0,236 ммоль) и соединения **623** (510 мг, 0,59 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0°C добавляли НАТУ (179 мг, 0,472 ммоль) и триэтиламин (82 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем разводили дихлорметаном (50 мл), промывали 1 н. HCl (5 мл), водой (5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта (295 мг, выход 60%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>99</sub>H<sub>168</sub>N<sub>11</sub>O<sub>36</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 2087,16, найдено 2087,14.

Пример 236. Синтез соединения **625**



К раствору соединения **624** (100 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА (3 мл), после чего к нему добавляли соединение **41a** (49,7 мг, 0,071 ммоль) и ДИПЭА (12 мкл, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (57 мг, выход 50%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>115</sub>H<sub>192</sub>N<sub>11</sub>O<sub>39</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 2439,31, найдено 2439,30.

Пример 237. Синтез соединения **627**



К раствору ундекановой кислоты (1,73 г, 8 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 г, 8 ммоль) и BnBr (1,36 г, 8 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (ППЭ/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения **627** (1,1 г, выход 45%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 307,18, найдено 307,15.

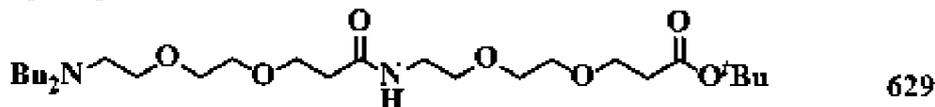
Пример 238. Синтез соединения **628**



К раствору соединения **300** (2,00 г, 4,84 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCO<sub>2</sub>H (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ,

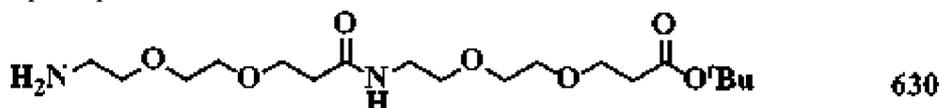
остаток помещали в насос с получением соединения **628** (1,72 г, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{21}H_{27}NO_4$   $[M+H]^+$ : 358,19, найдено 358,19.

Пример 239. Синтез соединения **629**



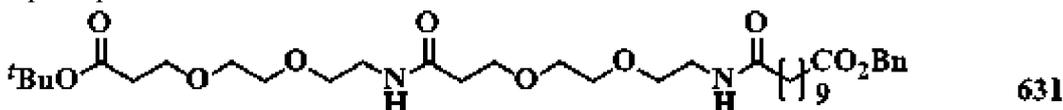
К раствору соединения **301** (1,12 г, 4,83 ммоль) и соединения **628** (1,72 г, 4,83 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (1,83 г, 4,83 ммоль) и ТЭА (0,68 мл, 4,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем разводили 50 мл ДХМ и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу разделяли и промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **629** (2,21 г, выход 80%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{32}H_{48}N_2O_7$   $[M+H]^+$ : 573,35, найдено 573,35.

Пример 240. Синтез соединения **630**



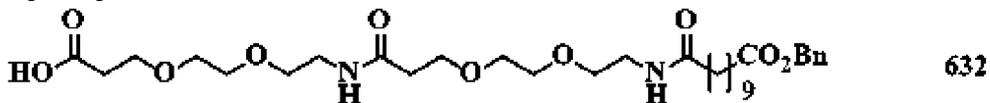
К раствору соединения **629** (2,21 г, 3,86 ммоль) в MeOH (20 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10% масс., 0,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и фильтрат концентрировали с получением соединения **630** (1,5 г, выход ~100%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{18}H_{36}N_2O_7$   $[M+H]^+$ : 393,25, найдено 393,25

Пример 241. Синтез соединения **631**



К раствору соединения **630** (1,50 г, 3,86 ммоль) и соединения **627** (1,10 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (1,48 г, 3,9 ммоль) и ТЭА (0,55 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем разводили 50 мл ДХМ и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу разделяли, промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **631** (1,50 г, выход 61%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{36}H_{61}N_2O_{10}$   $[M+H]^+$ : 681,42, найдено 681,42.

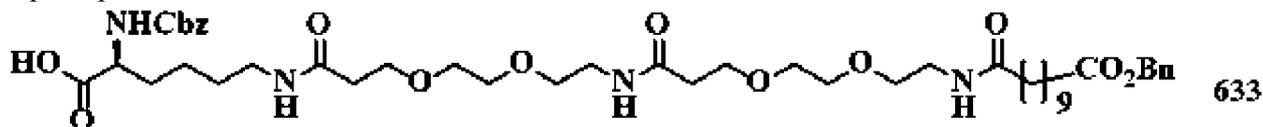
Пример 242. Синтез соединения **632**



К раствору соединения **631** (1,50 г, 2,2 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3

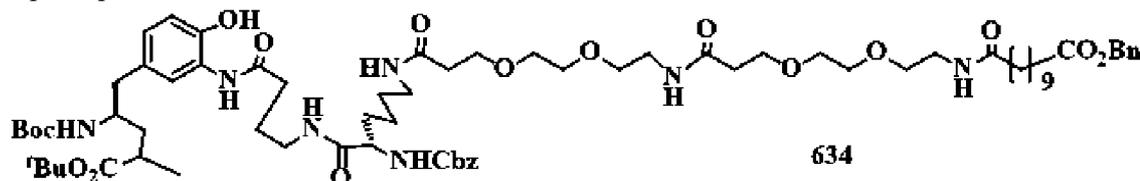
мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, затем остаток помещали в насос с получением соединения **632** (0,09 г, 2,2 ммоль, неочищенный продукт). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{32}H_{53}N_2O_{10}$   $[M+H]^+$ : 625,36, найдено 625,35.

Пример 243. Синтез соединения **633**



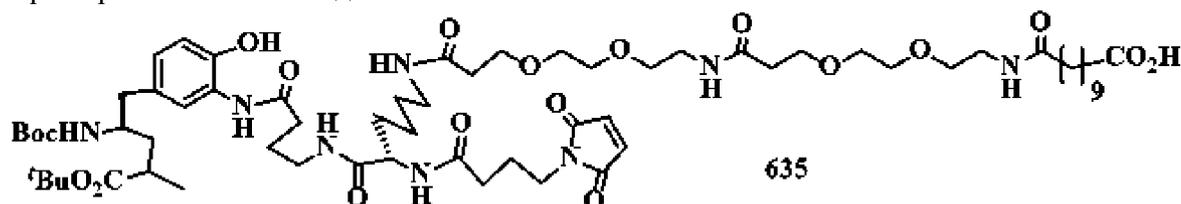
К раствору соединения **632** (1,50 г, 2,20 ммоль) и Z-Lys-OH (0,62 г, 2,20 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли НАТУ (0,84 г, 2,20 ммоль) и ТЭА (0,31 мл, 2,20 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем разводили с использованием 50 мл ДХМ и выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды. Органическую фазу разделяли и промывали соляным раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **633** (1,00 г, выход 53%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{46}H_{71}N_4O_{13}$   $[M+H]^+$ : 887,49, найдено 887,50.

Пример 244. Синтез соединения **634**



К раствору соединения **633** (0,50 г, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,21 г, 0,56 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого при 0 °С добавляли по очереди раствор соединения **438** (0,27 г, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) и ТЭА (85 мкл, 0,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и дважды экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc. Органическую фазу промывали один раз 100 мл соляного раствора, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **634** (0,40 г, выход 55%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{71}H_{110}N_7O_{18}$   $[M+H]^+$ : 1348,78, найдено 1348,78.

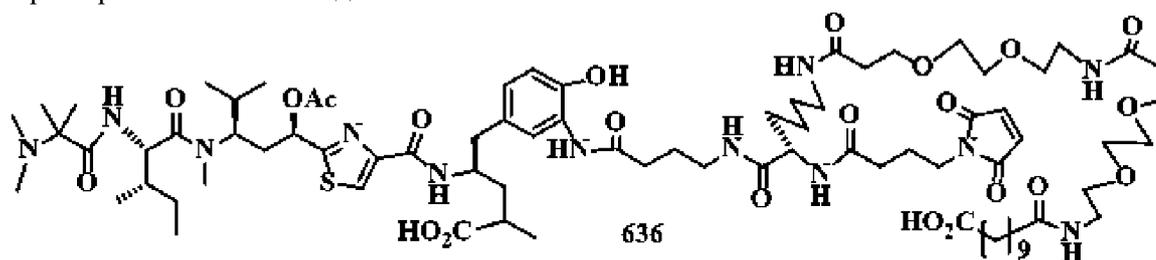
Пример 245. Синтез соединения **635**



К раствору соединения **634** (0,40 г, 0,30 ммоль) в MeOH (20 мл) в сосуде для

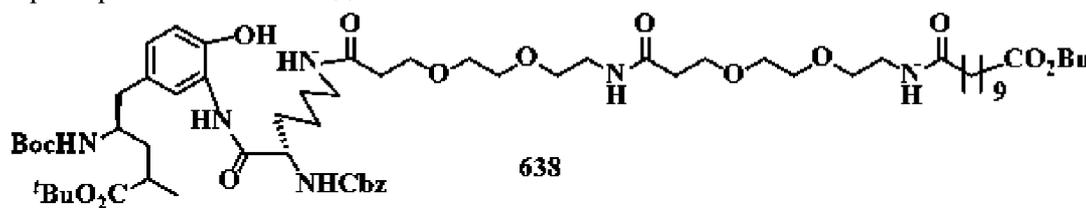
гидрирования добавляли Pd/C (10% масс., 0,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали и повторно растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли соединение **125** (88,5 мг, 0,30 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **635** (0,10 г, выход 26%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>64</sub>H<sub>106</sub>N<sub>9</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1304,75, найдено 1304,75.

Пример **246**. Синтез соединения **636**



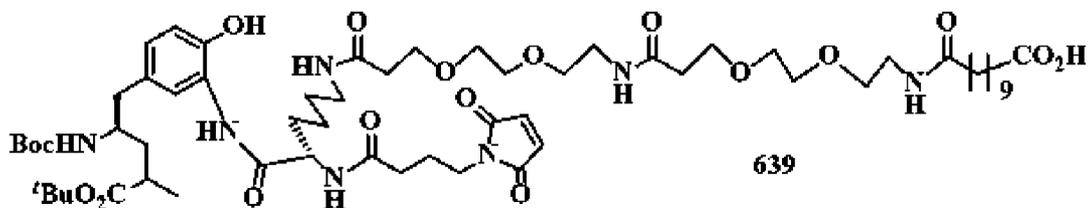
К раствору соединения **635** (0,10 г, 0,077 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, а остаток растворяли в ДМА (4 мл). Добавляли соединение **41a** (65,8 мг, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (26 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток разводили 2 мл MeCN и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **636** (20 мг, выход 15%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>80</sub>H<sub>130</sub>N<sub>13</sub>O<sub>22</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1656,90, найдено 1656,91.

Пример **247**. Синтез соединения **638**



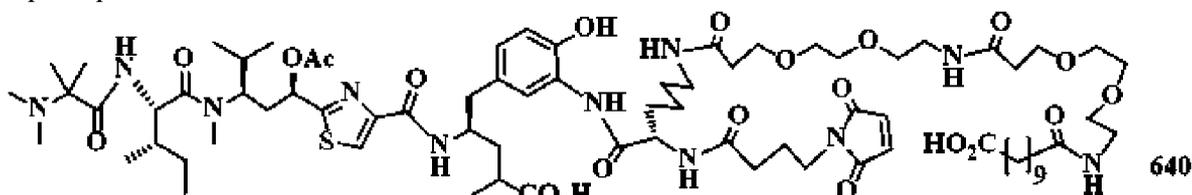
К раствору соединения **633** (0,50 г, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,21 г, 0,56 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого добавляли раствор соединения **110** (0,22 г, 0,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) и ТЭА (85 мкл, 0,60 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и дважды экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc. Органическую фазу разделяли и промывали 100 мл соляного раствора, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **638** (0,20 г, выход 26%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>67</sub>H<sub>103</sub>N<sub>6</sub>O<sub>17</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1263,73, найдено 1263,73.

Пример **248**. Синтез соединения **639**



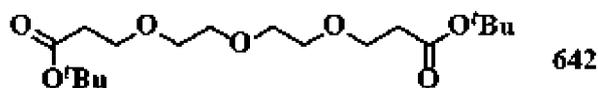
К раствору соединения **638** (0,20 г, 0,16 ммоль) в MeOH (20 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10% масс., 0,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали, а затем растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли соединение **125** (47,2 мг, 0,30 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **639** (75 мг, выход 40%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>60</sub>H<sub>98</sub>N<sub>7</sub>O<sub>18</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1204,69, найдено 1204,68.

Пример **249**. Синтез соединения **640**



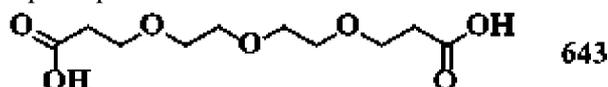
К раствору соединения **639** (75 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, а остаток растворяли в ДМА (2 мл). Добавляли соединение **41a** (41 мг, 0,06 ммоль) и ДИПЭА (26 мкл, 0,15 ммоль), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. Остаток разводили 2 мл MeCN и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **640** (34 мг, выход 37%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>76</sub>H<sub>122</sub>N<sub>11</sub>O<sub>21</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1556,85, найдено 1556,85.

Пример **250**. Синтез соединения **642**



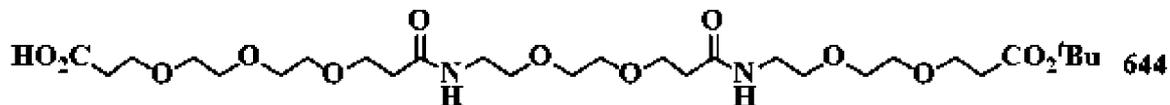
К раствору диэтиленгликоля (20 г, 0,188 моль) в ТГФ (200 мл) добавляли Na (0,43 г, 0,018 моль). После перемешивания при к. т. в течение 1 ч добавляли трет-бутилакрилат (48 г, 0,376 моль), и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (34 г, выход 50%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 363,23, найдено 363,23.

Пример **251**. Синтез соединения **643**



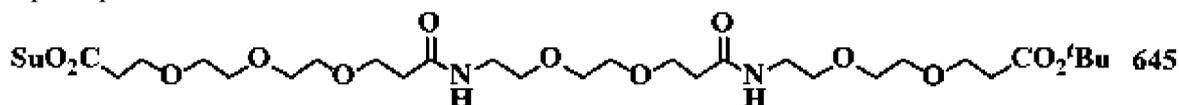
Соединение **642** (34 г, 0,093 моль) растворяли в муравьиной кислоте (100 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{10}H_{19}O_7$   $[M+H]^+$ : 251,11, найдено 251,11.

Пример 252. Синтез соединения **644**



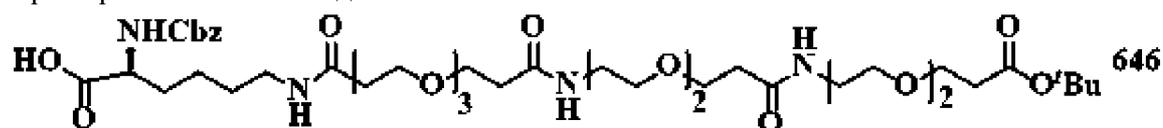
К раствору амина **630** (1,50 г, 3,82 ммоль) и двухосновной кислоты **643** (1,90 г, 7,64 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли НАТУ (1,45 г, 3,82 ммоль) и ДИПЭА (0,66 мл, 3,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем разводили ДХМ (80 мл), промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бесцветной жидкости (1,75 г, выход 75%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{28}H_{53}N_2O_{13}$   $[M+H]^+$ : 625,35, найдено 625,35.

Пример 253. Синтез соединения **645**



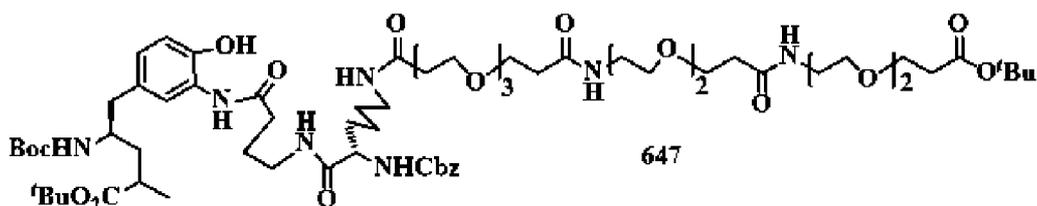
К раствору соединения **644** (1,75 г, 2,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C добавляли EDCI (1,07 г, 5,6 ммоль) и NHS (0,64 г, 5,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем разводили ДХМ (80 мл), промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, выход ~100%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{32}H_{56}N_3O_{15}$   $[M+H]^+$ : 722,36, найдено 722,36.

Пример 254. Синтез соединения **646**



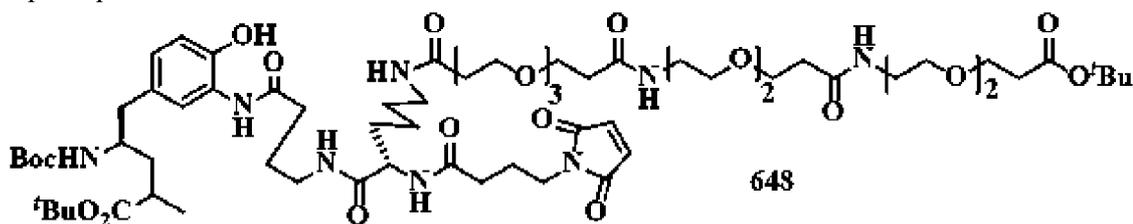
К раствору N- $\alpha$ -Cbz-L-лизина (1,17 г, 4,2 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,47 г, 5,6 ммоль), охлаждали реакционную смесь до 5°C и добавляли соединение **645** (2,00 г, 2,8 ммоль), растворенное в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем подкисляли до pH 3 с помощью добавления 1 н. HCl и экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл x 3). Органические экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (2,3 г, выход 92%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{42}H_{71}N_4O_{16}$   $[M+H]^+$ : 887,48, найдено 887,48.

Пример 255. Синтез соединения **647**



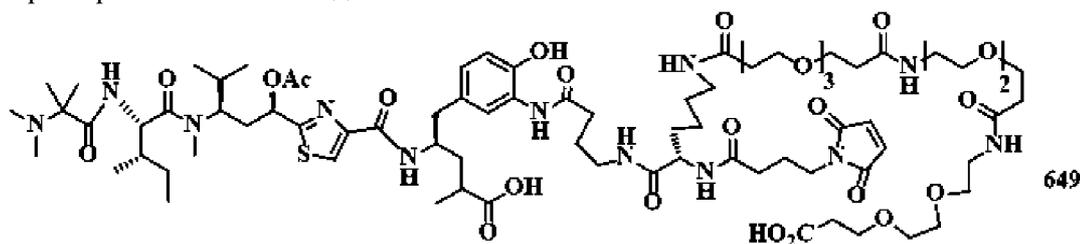
К раствору амина **438** (1,87 г, 3,9 ммоль) и кислоты **646** (2,3 г, 2,59 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли НАТУ (0,98 г, 2,59 ммоль) и ДИПЭА (450 мкл, 2,59 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 70%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>67</sub>H<sub>110</sub>N<sub>7</sub>O<sub>21</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1348,77, найдено 1348,77.

Пример **256**. Синтез соединения **648**



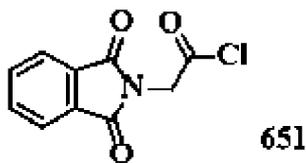
К раствору соединения **647** (2,4 г, 1,78 ммоль) в MeOH (20 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10% масс., 0,2 г). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали и повторно растворяли в EtOH (20 мл). Добавляли соединение **125** (0,79 г, 2,67 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл), смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **648** (1,52 г, выход 62%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>67</sub>H<sub>111</sub>N<sub>8</sub>O<sub>22</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1379,77, найдено 1379,75.

Пример **257**. Синтез соединения **649**

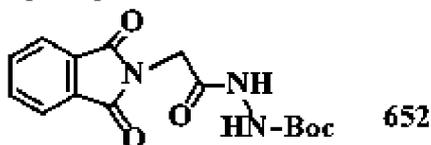


К раствору соединения **648** (51 мг, 0,037 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали и повторно растворяли в ДМФА (1,0 мл). Вначале при 0°С добавляли раствор соединения **41a** (38,4 мг, 0,055 ммоль) в ДМФА (1,0 мл), а потом ДИПЭА (13 мкл, 0,074 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения **649** (36,5 мг, выход 60%). ЭСИ: m/z: рассчитано для C<sub>79</sub>H<sub>127</sub>N<sub>12</sub>O<sub>25</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 1675,86, найдено

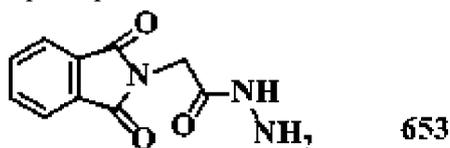
1675,86.

Пример 258. Синтез соединения **651**

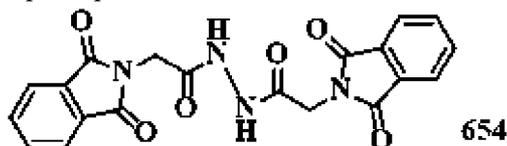
К раствору N-фталойлглицина (10,0 г, 48,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) при к. т. добавляли оксалилхлорид (6,3 мл, 73,1 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем концентрировали с получением соединения **651** (10,8 г) в виде желтого твердого вещества.

Пример 259. Синтез соединения **652**

К раствору Вос-гидразина (7,08 г, 53,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (13,5 мл, 97,4 ммоль), после чего при 0°C добавляли соединение **651** (10,8 г, 48,7 ммоль). После этого реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин, выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (15,5 г, выход 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 320,12, найдено: 320,12.

Пример 260. Синтез соединения **653**

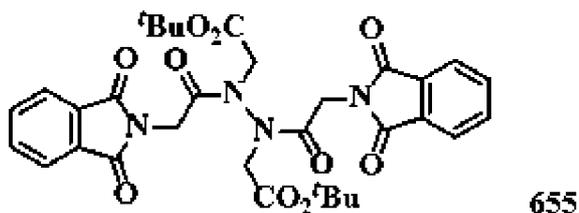
Соединение **652** (15,5 г, 48,7 ммоль) растворяли в ДХМ (150 мл) и обрабатывали ТФК (50 мл) при к. т. в течение 1 ч, затем концентрировали с получением белого твердого вещества (10,6 г, выход 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 220,06, найдено: 220,06.

Пример 261. Синтез соединения **654**

К раствору соединения **653** (10,6 г, 48,7 ммоль) в ДХМ (200 мл) при 0°C добавляли Et<sub>3</sub>N (13,5 мл, 97,4 ммоль) и соединение **651** (10,8 г, 48,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Осадок собирали с помощью фильтрации, суспендировали в воде (100 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь

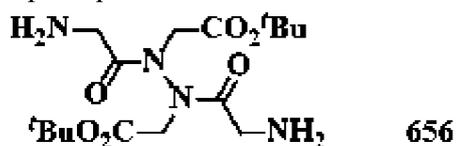
фильтровали снова с получением белого твердого вещества (15,7 г, выход 80%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{20}H_{15}N_4O_6$   $[M+H]^+$ : 407,09, найдено: 407,09.

Пример 262. Синтез соединения **655**



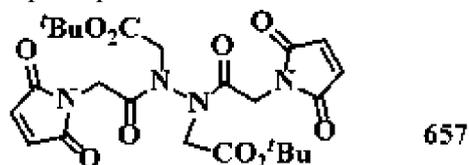
К раствору соединения **654** (2,0 г, 4,92 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (0,5 г, 12,3 ммоль). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. После этого добавляли *трет*-бутил бромацетат (2,0 г, 10,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), соляным раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали, очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением белого твердого вещества (1,5 г, выход 50%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{32}H_{35}N_4O_{10}$   $[M+H]^+$ : 635,23, найдено: 635,23.

Пример 263. Синтез соединения **656**



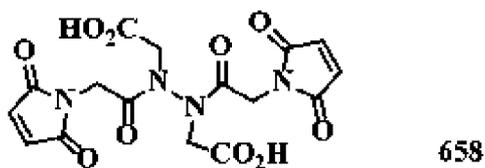
Смесь соединения **655** (1,5 г, 2,36 ммоль) и гидразина (442 мг, 7,08 ммоль) в этаноле (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали, растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали снова. Фильтрат концентрировали с получением белого твердого вещества (750 мг, выход 85%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{16}H_{31}N_4O_6$   $[M+H]^+$ : 375,22, найдено: 375,22.

Пример 264. Синтез соединения **657**



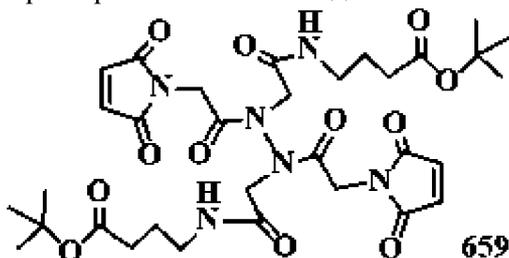
Раствор соединения **656** (750 мг, 2 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли к насыщенному водному раствору  $NaHCO_3$  (30 мл), а затем охлаждали до 0 °C, после чего добавляли соединение 409 (622 мг, 4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 ч. С помощью фильтрации собирали белое твердое вещество (854 мг, выход 80%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{24}H_{31}N_4O_{10}$   $[M+H]^+$ : 535,20, найдено: 535,20.

Пример 265. Синтез соединения **658**



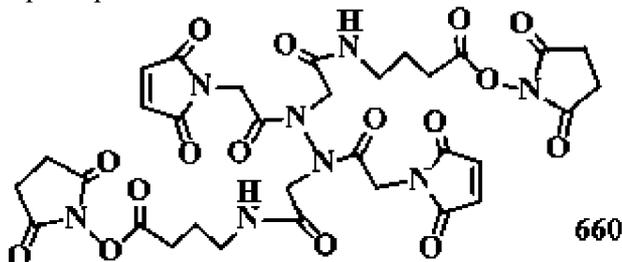
Соединение **657** (854 мг, 1,6 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч. Затем реакцию смесь концентрировали с получением соединения **658** (675 мг, выход 100%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{16}H_{15}N_4O_{10}$   $[M+H]^+$ : 423,07, найдено: 423,07.

Пример 266. Синтез соединения **659**



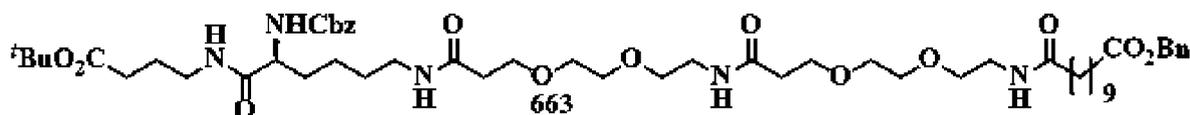
К раствору соединения **658** (200 мг, 0,47 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С добавляли *трет*-бутил 4-аминобуаноат (158 мг, 0,99 ммоль) и EDC (189,7 мг, 0,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl (5 мл), водой (5 мл), соляным раствором (5 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (330 мг, выход 100%).

Пример 267. Синтез соединения **660**



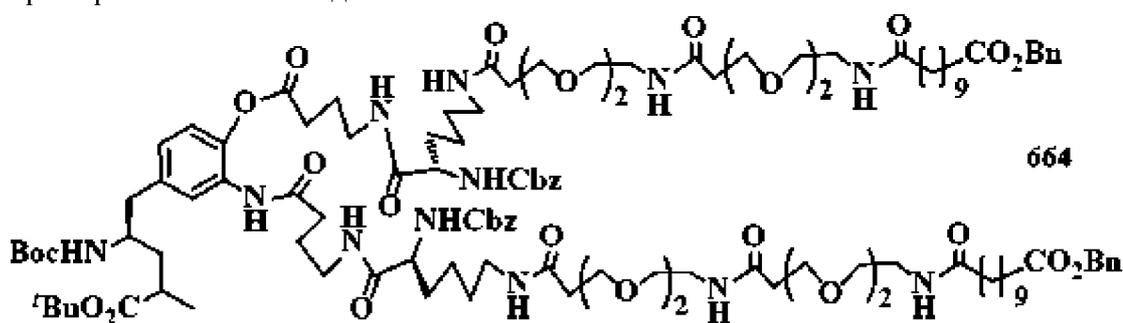
Соединение **659** (330 мг, 0,47 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0 °С, затем по очереди добавляли NHS (113 мг, 0,98 ммоль) и EDC (189 мг, 0,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), соляным раствором (5 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (369 мг, выход 100%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $C_{32}H_{35}N_8O_{16}$   $[M+H]^+$ : 787,21, найдено: 787,21.

Пример 268. Синтез соединения **663**



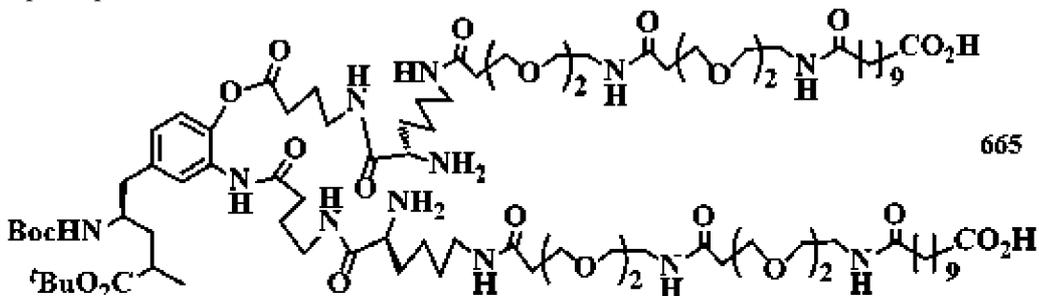
Соединение **633** (200 мг, 0,225 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0 °С, после чего добавляли по очереди *трет*-бутил 4-аминобутаноат (71,8 мг, 0,45 ммоль) и EDC (86,2 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **663** (231 мг, выход 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>54</sub>H<sub>86</sub>N<sub>5</sub>O<sub>14</sub> [M+H]<sup>+</sup> 1028,61, найдено: 1028,61.

Пример **269**. Синтез соединения **664**



Соединение **663** (231 мг, 0,225 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДМФА (5 мл) и охлаждали до 0 °С, добавляли по очереди соединение **110** (44 мг, 0,112 ммоль), НАТУ (85,5 мг, 0,225 ммоль) и ДИПЭА (39 мкл, 0,225 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали 1 н. HCl (5 мл), водой (5 мл), соляным раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) с получением белого пенящего вещества (206 мг, выход 80%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>121</sub>H<sub>185</sub>N<sub>12</sub>O<sub>31</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 2302,32, найдено: 2302,34.

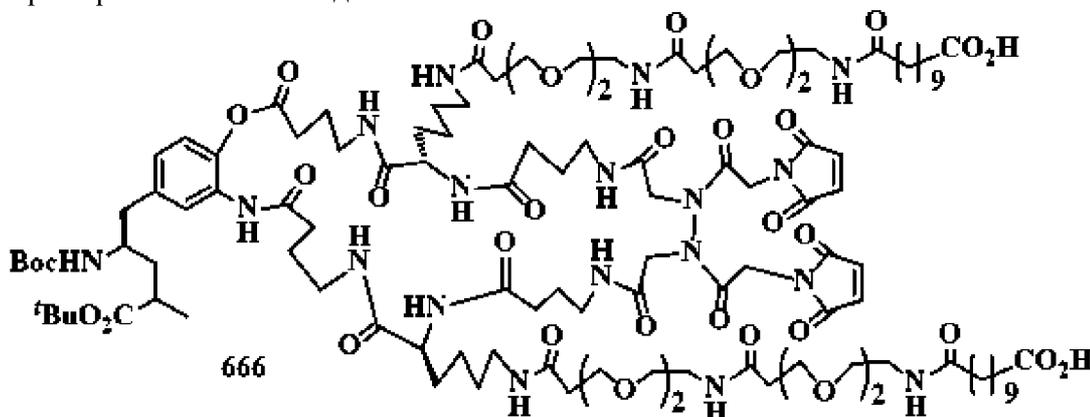
Пример **270**. Синтез соединения **665**



Соединение **664** (206 мг, 0,089 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и смешивали с Pd/C (10% масс., 20 мг), гидрировали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи.

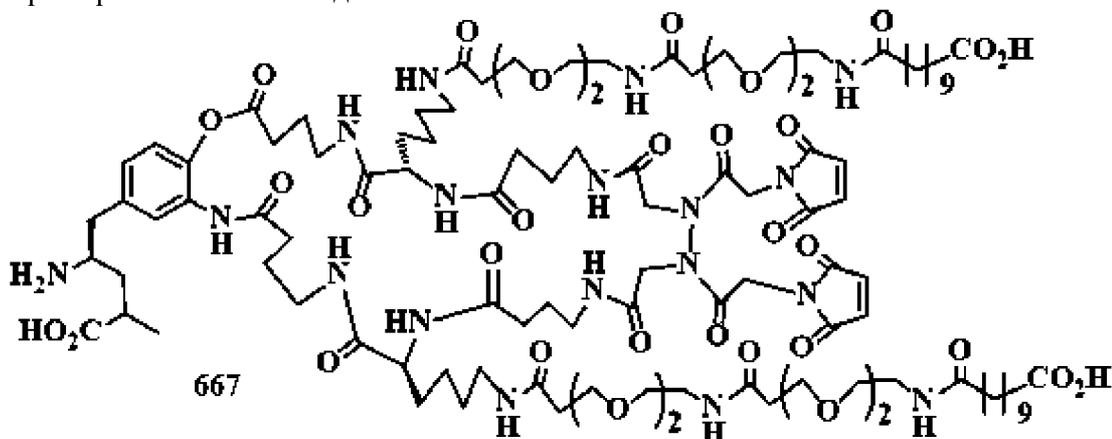
Затем смесь фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), и концентрировали фильтрат с получением соединения **665** (165 мг, выход 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{91}H_{161}N_{12}O_{27}$   $[M+H]^+$ : 1854,15, найдено 1854,15.

Пример 271. Синтез соединения **666**



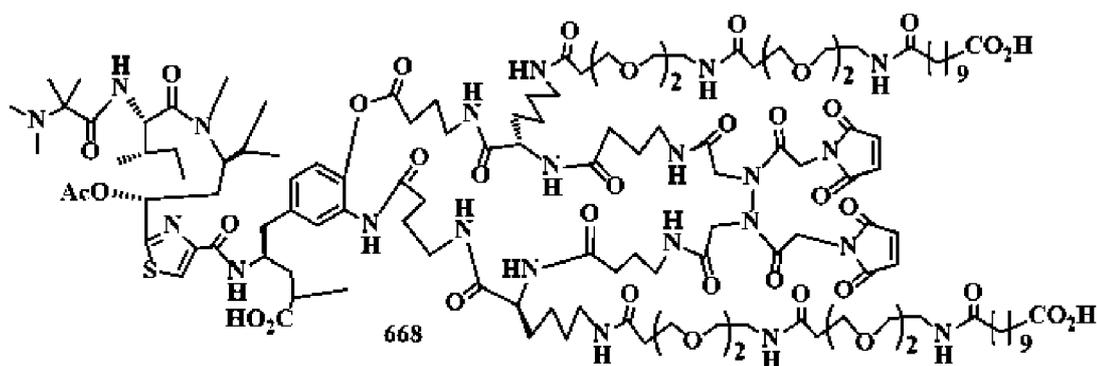
К раствору соединения **665** (165 мг, 0,089 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли соединение **660** (140 мг, 0,178 ммоль) и фосфатный буфер (0,5М, pH 7,5, 3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH/ДХМ) с получением соединения **666** (128 мг, выход 61%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{115}H_{185}N_{18}O_{37}$   $[M+H]^+$ : 2410,31, найдено: 2410,31.

Пример 272. Синтез соединения **667**



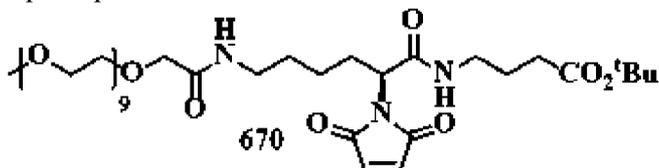
Соединение **666** (128 мг, 0,053 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФК (3 мл) при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и три раза выпаривали совместно с ДХМ с получением соединения **667** (120 мг, выход 100%). ЭСИ m/z: рассчитано для  $C_{106}H_{169}N_{18}O_{35}$   $[M+H]^+$ : 2254,19, найдено: 2254,19.

Пример 273. Синтез соединения **668**



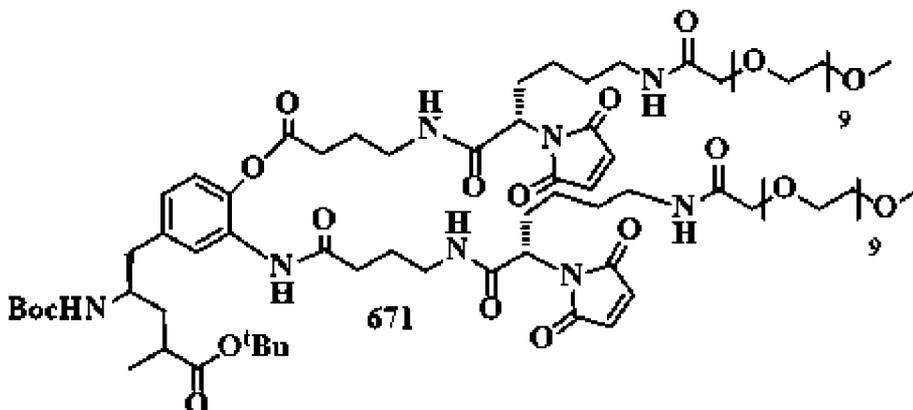
Соединение **667** (120 мг, 0,053 ммоль) и соединение **41a** (36,6 мг, 0,053 ммоль) растворяли в ДМА (5 мл) и охлаждали до 0 °С. Добавляли ДИПЭА (18 мкл, 0,106 ммоль), нагревали реакционную смесь до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрировали, очищали остаток с помощью препаративной ВЭЖХ (C<sub>18</sub>, 10-90% ацетонитрил/вода) с получением соединения **668** (73 мг, выход 50%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>131</sub>H<sub>209</sub>N<sub>22</sub>O<sub>40</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 2762,46, найдено: 2762,46.

Пример **274**. Синтез соединения **670**



К раствору соединения **621** (1 г, 1,32 ммоль) в насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) добавляли соединение **409** (0,4 г, 2,64 ммоль) на бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл этилацетата, и органическую фазу разделяли, промывали 50 мл воды и 50 мл соляного раствора, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением соединения **670** (0,8 г, выход 72%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>70</sub>N<sub>3</sub>O<sub>16</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 836,47, найдено 836,47.

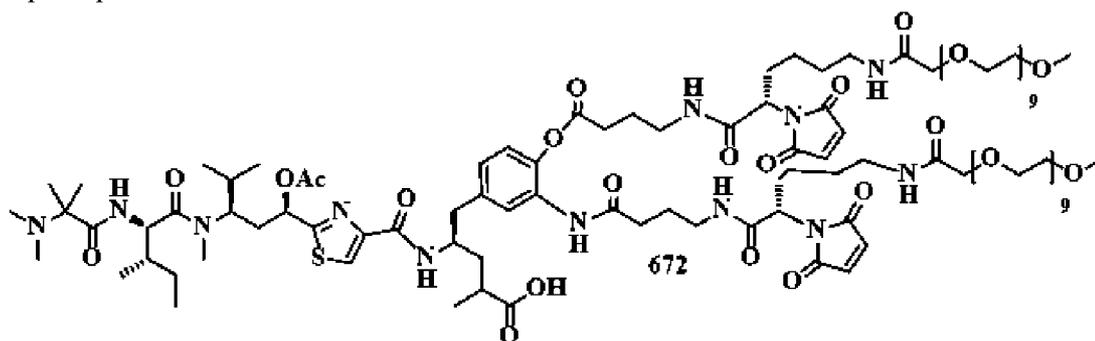
Пример **275**. Синтез соединения **671**



Соединение **670** (0,9 г, 0,98 ммоль) растворяли в HCOOH (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и выпаривали совместно с толуолом два раза, а остаток помещали в вакуумный насос с получением масла. Половину материала растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли

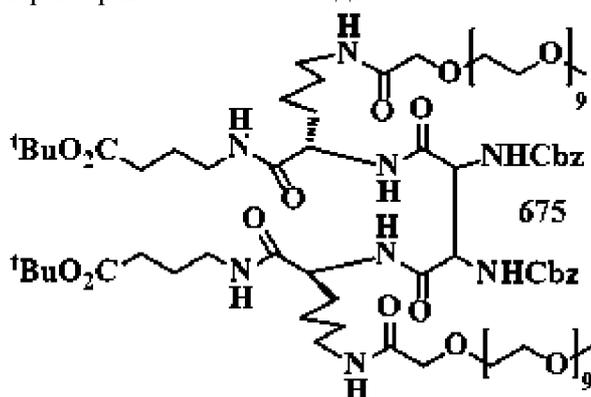
соединение **110** (0,35 г, 0,48 ммоль), НАТУ (0,36 г, 0,96 ммоль) и ТЭА (0,15 мл, 1,44 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и экстрагировали дважды 50 мл этилацетата. Органические фазы объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **671** (21 мг, 2%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>91</sub>H<sub>153</sub>N<sub>8</sub>O<sub>35</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1919,04, найдено 1919,04.

Пример 276. Синтез соединения **672**



К раствору соединения **671** (21 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали и дважды выпаривали совместно с ДХМ, а остаток помещали в вакуумный насос на 2 ч, после чего растворяли в ДМА (2 мл). Добавляли соединение **41a** (6,9 мг, 0,01 ммоль) с последующим добавлением ДИПЭА (17 мкл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **672** (10 мг, выход 44%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>107</sub>H<sub>177</sub>N<sub>12</sub>O<sub>38</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 2271,20, найдено 2271,20.

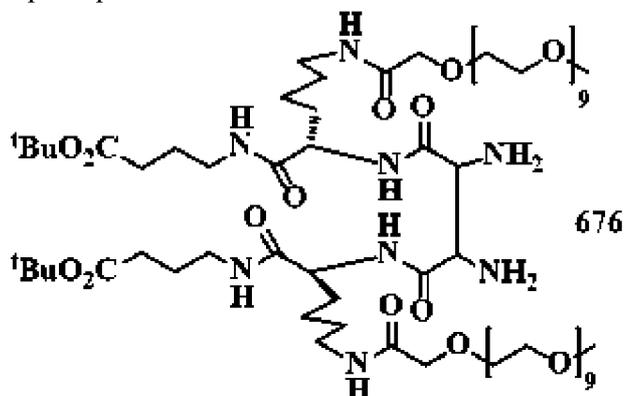
Пример 277. Синтез соединения **675**



Смесь соединения **621** (5,98 г, 6,73 ммоль) и Pd/C (10% масс., 0,6 г) в метаноле (30 мл) гидрировали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, а затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал). Фильтрат концентрировали и повторно растворяли в ТГФ (60 мл), при 0 °С добавляли соединение **674** (1,01 г, 2,42 ммоль) и НОВт (817 мг, 6,05 ммоль). По очереди добавляли DCC (1,25 г, 6,05 ммоль) и ДИПЭА (2,1 мл, 12,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи,

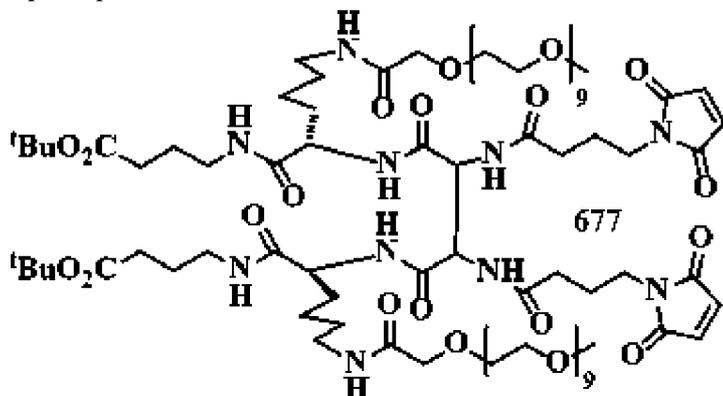
затем разводили с использованием EtOAc (400 мл) и промывали 1 н. HCl, насыщенным бикарбонатом натрия и соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (24:1 ДХМ/MeOH) с получением соединения **675** (5,65 г, выход 49%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>90</sub>H<sub>154</sub>N<sub>8</sub>O<sub>34</sub> [M+H]<sup>+</sup>1892,06, найдено 1892,83.

Пример 278. Синтез соединения **676**



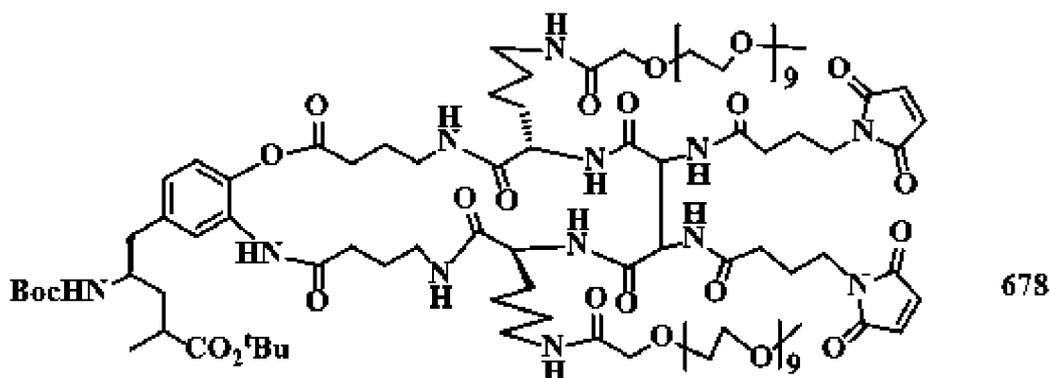
Смесь соединения **675** (3,71 г, 1,96 ммоль) и Pd/C (10% масс., 0,40 г) в метаноле (50 мл) гидрировали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 1 атм в течение ночи, а затем фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал). Фильтрат концентрировали с получением соединения **676** (4,57 г, выход 51%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>74</sub>H<sub>142</sub>N<sub>8</sub>O<sub>30</sub> [M+H]<sup>+</sup>1623,98, найдено 1624,42.

Пример 279. Синтез соединения **677**



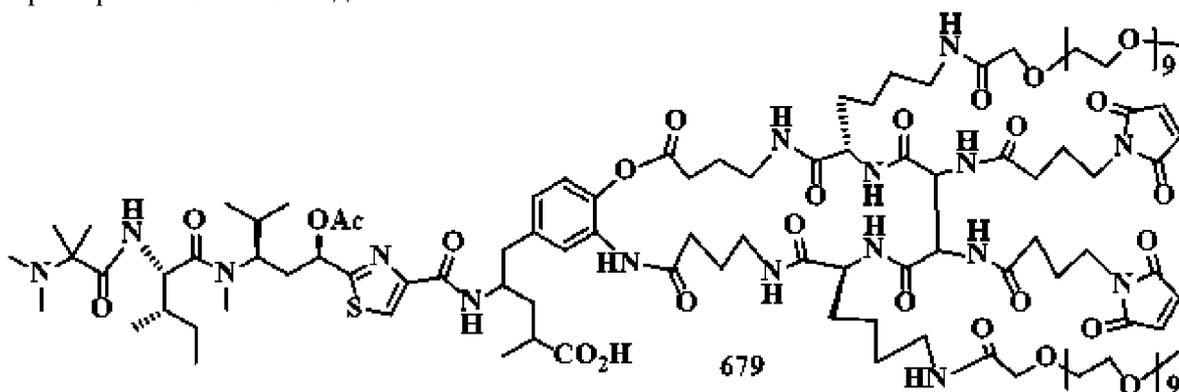
К раствору соединения **676** (315 мг, 0,194 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0,5 М, 2,5 мл) и соединение **125** (136 мг, 0,485 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (3:2 H<sub>2</sub>O/MeCN) с получением масла (50 мг, выход 13%), которое растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали ТФК (5 мл) при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали с получением соединения **677** (47 мг, выход 98%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>82</sub>H<sub>140</sub>N<sub>10</sub>O<sub>36</sub> [M+H]<sup>+</sup>1841,94, найдено 1841,88.

Пример 280. Синтез соединения **678**



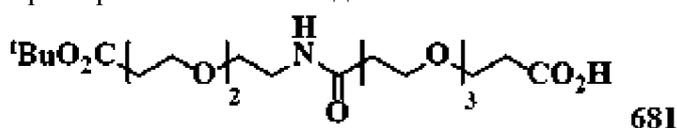
Смесь соединения **677** (154 мг, 0,0837 ммоль) и соединения **110** (33 мг, 0,0837 ммоль) в ДМФА (6 мл) охлаждали до 0°C и по очереди добавляли НАТУ (64 мг, 0,167 ммоль,) и ТЭА (46 мкл, 0,335 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разводили водой (100 мл) и экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 100 мл). Раствор EtOAc промывали соляным раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> (6:1 ДХМ/MeOH) с получением соединения **678** (98 мг, выход 53%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>103</sub>H<sub>170</sub>N<sub>12</sub>O<sub>39</sub> [M+H]<sup>+</sup>2200,17, найдено 2200,15.

Пример **281**. Синтез соединения **679**



К раствору соединения **678** (98 мг, 0,045 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли ТФК (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали и повторно растворяли в ДМА (1 мл), добавляли соединение **41a** (31 мг, 0,045 ммоль) и ДИПЭА (12 мкл, 0,068 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин, затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонок C<sub>18</sub>, 10-100% ацетонитрил/вода) с получением соединения **679** (33,6 мг, выход 30%). МС ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>119</sub>H<sub>194</sub>N<sub>16</sub>O<sub>42</sub>S [M+H]<sup>+</sup>1276,66, найдено 1276,65.

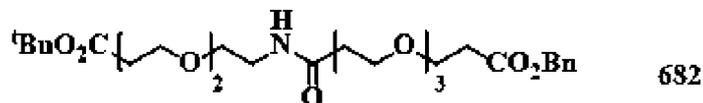
Пример **282**. Синтез соединения **681**



К раствору соединения **301** (1,0 г, 4,3 ммоль) и соединения **643** (1,6 г, 6,4 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли НАТУ (1,83 г, 4,83 ммоль) и ТЭА (0,68 мл, 4,83 ммоль).

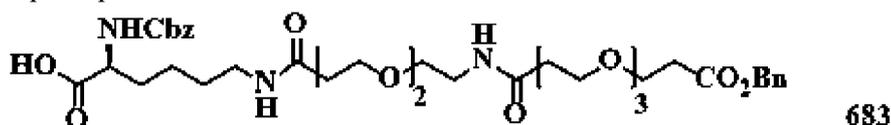
Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 90 мин, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **681** (2,0 г, выход >100%, с содержанием силикагеля). ЭСИ m/z: C<sub>21</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 466,26, найдено 466,23.

Пример 283. Синтез соединения **682**



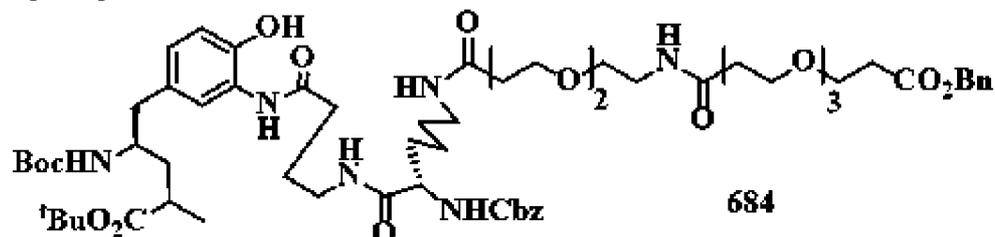
К раствору соединения **681** (2,0 г, 4,3 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,6 ммоль) и BnBr (1,47 г, 8,6 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и экстрагировали с использованием EtOAc (3 × 50 мл). Органическую фазу объединяли и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **682** (1,0 г, выход 42%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 556,30, найдено 556,30.

Пример 284. Синтез соединения **683**



К раствору соединения **682** (1,0 г, 1,8 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, а затем растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли Z-Lys-OH (0,5 г, 1,8 ммоль), НАТУ (1,83 г, 4,83 ммоль) и ТЭА (0,68 мл, 4,83 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при к. т. в течение 1 ч, затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и три раза экстрагировали с использованием 50 мл ДХМ. Органическую фазу объединяли, промывали один раз 100 мл соляного раствора, затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **683** (1,0 г, выход 71%). ЭСИ m/z: C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> [M+H]<sup>+</sup> 762,37, найдено 762,37.

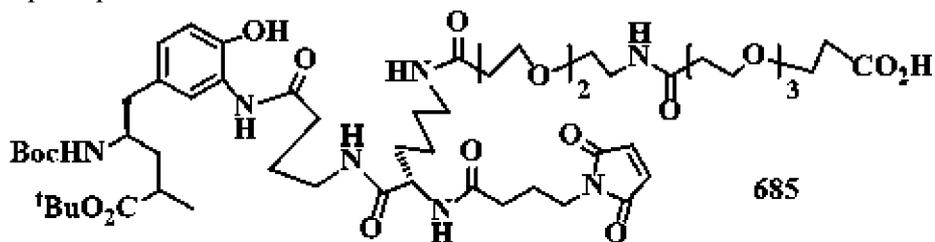
Пример 285. Синтез соединения **684**



К раствору соединения **683** (1,0 г, 1,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (0,60 г, 1,56 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого при температуре 0°C добавляли раствор соединения **438** (0,51

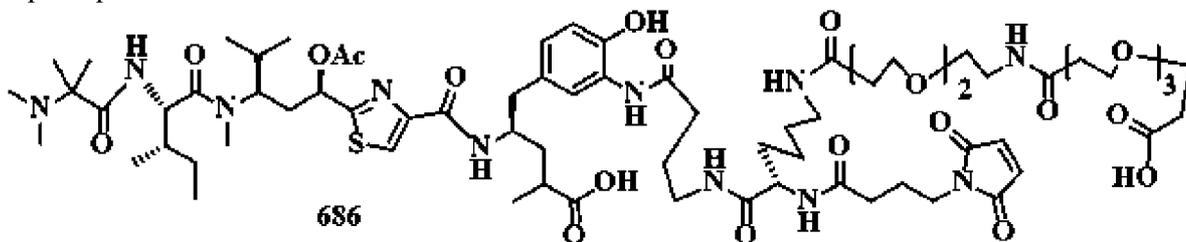
г, 1,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) и ТЭА (0,28 мл, 2 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч, затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и дважды экстрагировали с использованием EtOAc (50 мл). Органические фазы объединяли и промывали 100 мл соляного раствора, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **684** (1,20 г, выход 73%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>63</sub>H<sub>95</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1223,66, найдено 1223,66.

Пример 286. Синтез соединения **685**



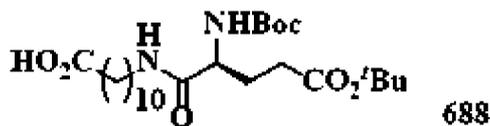
К раствору соединения **684** (1,20 г, 0,98 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли в сосуде для гидрирования Pd/C (0,1 г, 10% масс., влажность 50%). Смесь встряхивали в течение ночи, фильтровали через целит (вспомогательный фильтрующий материал), фильтрат концентрировали, а затем растворяли в EtOH (50 мл). Добавляли соединение **125** (0,32 г, 1,16 ммоль) и 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 мл), и перемешивали смесь при к. т. в течение ночи. После концентрации остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **685** (0,57 г, выход 50%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>56</sub>H<sub>90</sub>N<sub>7</sub>O<sub>19</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 1164,62, найдено 1164,62.

Пример 287. Синтез соединения **686**



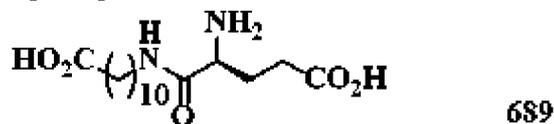
К раствору соединения **685** (0,10 г, 0,086 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, затем растворяли в ДМА (2 мл) и добавляли соединение **41a** (59 мг, 0,086 ммоль) и ДИПЭА (26 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали, растворяли в 2 мл ацетонитрила и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/H<sub>2</sub>O с получением соединения **686** (34 мг, выход 26%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>72</sub>H<sub>114</sub>N<sub>11</sub>O<sub>22</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 1516,78, найдено 1516,78.

Пример 288. Синтез соединения **688**



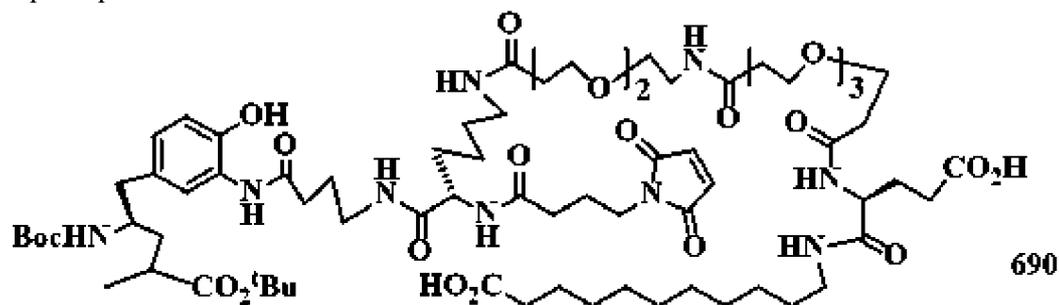
К раствору Boc-Glu(OtBu)-OH (0,50 г, 1,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (0,69 г, 1,82 ммоль) и ТЭА (0,26 мл, 1,82 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляли раствор 11-аминоундекановой кислоты (0,33 г, 1,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивали реакционную смесь при к. т. в течение 1 ч, затем выливали в делительную воронку, содержащую 200 мл 1 н. HCl, и экстрагировали с использованием ДХМ (3 × 50 мл). Органическую фазу промывали один раз 100 мл соляного раствора, затем сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **688** (1,0 г, выход >100%). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 487,33, найдено 487,34.

Пример **289**. Синтез соединения **689**



К раствору соединения **688** (1,0 г) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до сухого остатка и дважды сушили с ДХМ. Наконец, помещали в вакуумный насос с получением соединения **689** (0,68 г, 2,06 ммоль). ЭСИ m/z: рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 331,22, найдено 331,22.

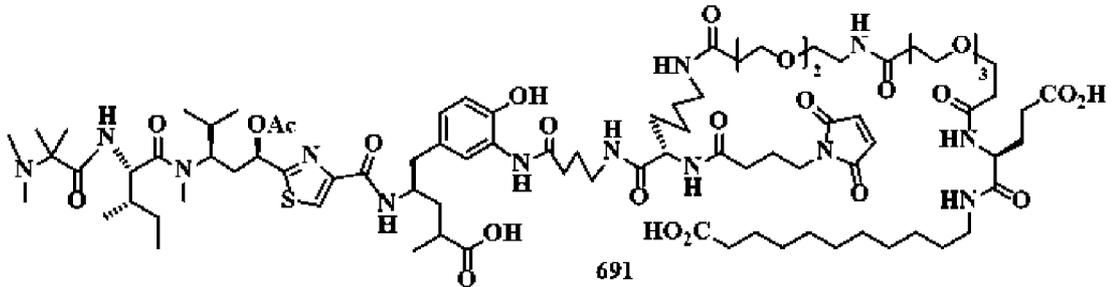
Пример **290**. Синтез соединения **690**



К раствору соединения **685** (0,10 г, 0,086 ммоль) в EtOAc (6 мл) добавляли пентафторфенол (18,4 мг, 0,1 ммоль) и EDC (19,1 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и экстрагировали с использованием 50 мл EtOAc. Органическую фазу собирали и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в 5 мл ДМФА, и добавляли раствор соединения **125** (43 мг, 0,13 ммоль) в ДМФА (5 мл) и ДИПЭА (35 мкл, 0,222 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин, затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл 1 н. HCl, и экстрагировали с использованием ДХМ (2 × 50 мл). Органическую фазу промывали один раз 100 мл соляного раствора,

затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **690** (0,11 г, выход 87%). ЭСИ  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{72}\text{H}_{118}\text{N}_9\text{O}_{23}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1476,83, найдено 1476,84.

Пример **291**. Синтез соединения **691**



К раствору соединения **691** (0,11 г, 0,074 ммоль) in ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до сухого остатка и дважды выпаривали совместно с ДХМ, а затем растворяли в ДМА (6 мл). Добавляли соединение **41a** (100 мг, 0,148 ммоль) и ДИПЭА (35 мкл, 0,222 ммоль), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл ацетонитрила и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с градиентом MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с получением соединения **691** (28,6 мг, выход 21%). ЭСИ:  $m/z$ : рассчитано для  $\text{C}_{88}\text{H}_{142}\text{N}_{13}\text{O}_{26}\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 1828,98, найдено 1828,98.

Пример **292**. Общий способ получения конъюгата **133, 339, 382, 396, 414, 444, 455, 467, 474, 480, 486, 493, 500, 522, 530, 534, 546, 550, 556, 560, 564, 574, 584, 593, 601, 613, 619, 626, 637, 641, 650, 669, 673, 680, 687, 692, E1, E2, E3, E4, E5, E6** и **E7**.

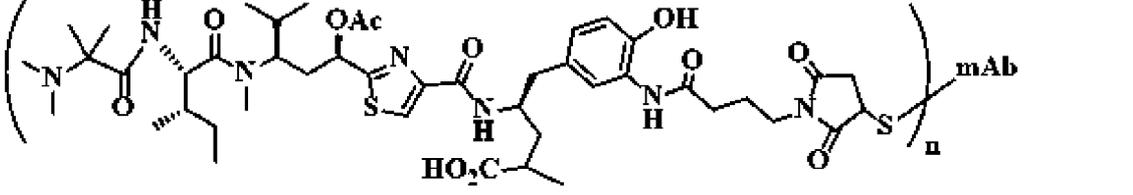
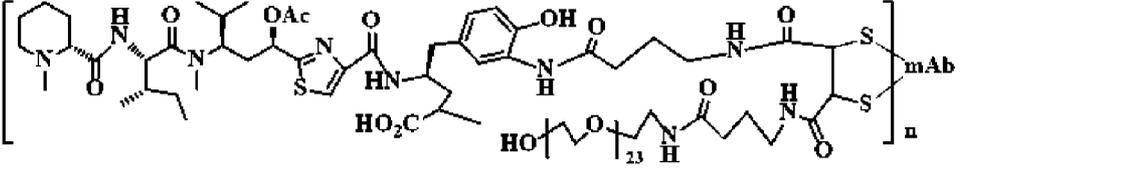
К смеси 2,0 мл герцептина в концентрации 10 мг/мл при pH 6,0~8,0, добавляли 0,70 ~ 2,0 мл буфера ФБСР со 100 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , буферы с pH 6,5~8,5, ТСЕР (14-35 мкл, 20 мМ в воде), соединение **132**, смесь соединений **337** и **338, 381, 395, 413, 443, 454, 466, 473, 479, 485, 492, 499, 521, 529, 533, 545, 549, 554, 559, 563, 573, 583, 592, 600, 612, 618, 625, 636, 640, 649, 668, 672, 679, 686, 691** или малеимидный предшественник **E1, E2, E3, E4, E5, E6** и **E7** (14-28 мкл, 20 мМ в ДМА (независимо), с последующим добавлением 4-(азидометил)бензойной кислоты (14-50 мкл, 20 мМ при pH 7,5, буфер ФБСР). Смесь инкубировали при к. т. в течение 4~18 ч, а затем добавляли ДНАА (135 мкл, 50 мМ). После непрерывной инкубации при комнатной температуре в течение ночи смесь очищали на колонке G-25, элюировали с использованием 100 мМ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , буфера 50 мМ NaCl pH 6,0~7,5 с получением 12,2~18,6 мг соединения конъюгата **133, 339, 382, 396, 414, 444, 455, 467, 474, 480, 486, 493, 500, 522, 530, 534, 546, 550, 556, 560, 564, 574, 584, 593, 601, 613, 619, 626, 637, 641, 650, 669, 673, 680, 687, 692, E1, E2, E3, E4, E5, E6** и **E7** (выход 60%~93%) соответственно в 13,4~15,8 мл буфера  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Соотношение лекарственное средство/антитело (DAR) в конъюгате составляло 3,4~4,1, где DAR определяли с помощью масс-спектра СВЭЖХ-QTOF. Он представляет собой 94 ~ 99% мономер, исходя из анализа с помощью эксклюзионной ВЭЖХ (Tosoh Bioscience, Tskgel G3000SW, 7,8 мм

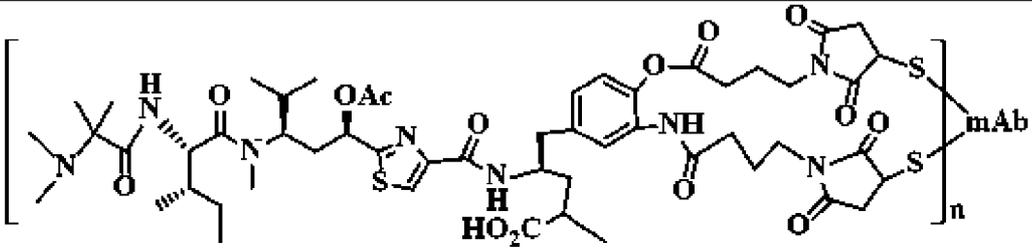
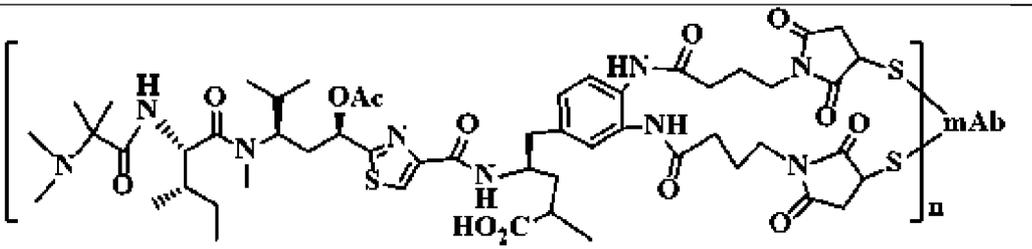
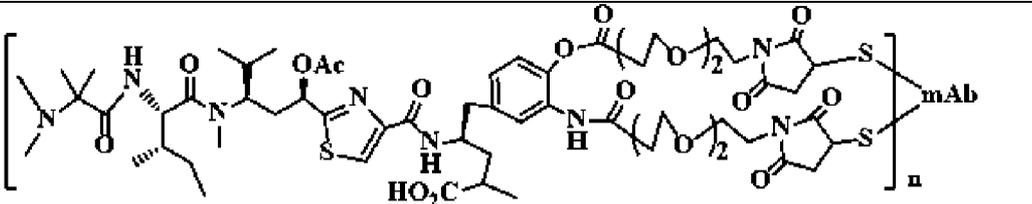
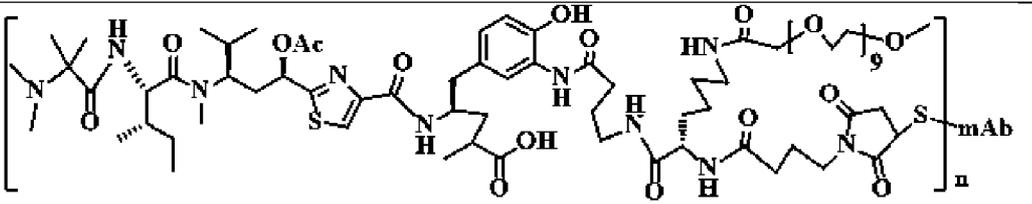
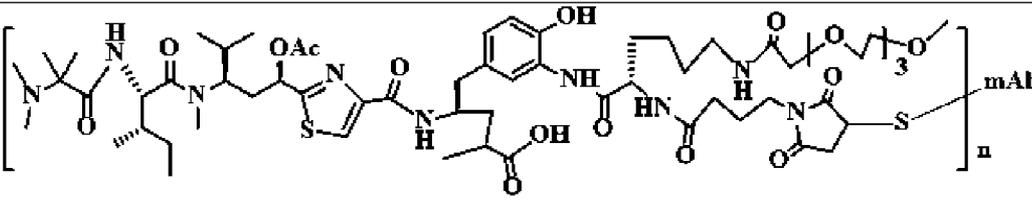
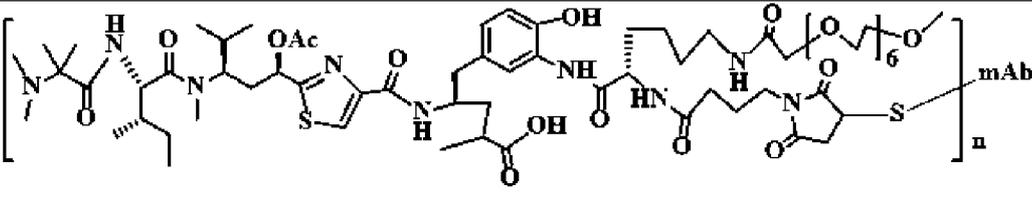
ID × 30 см, 0,5 мл/мин, 100 мин), и одной полосы в ДСН-ПААГ-электрофорезе.

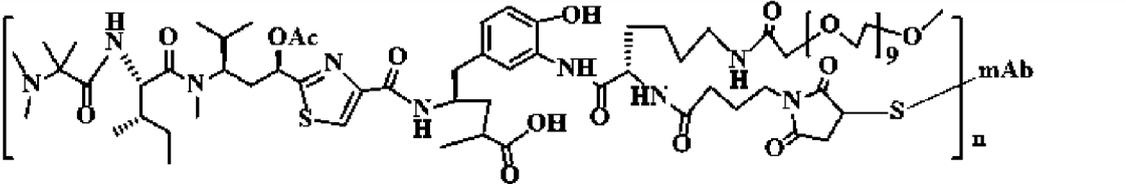
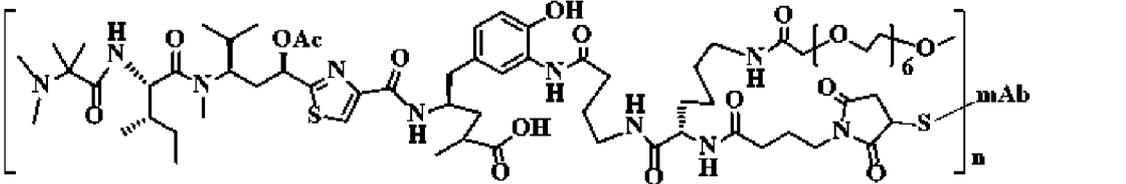
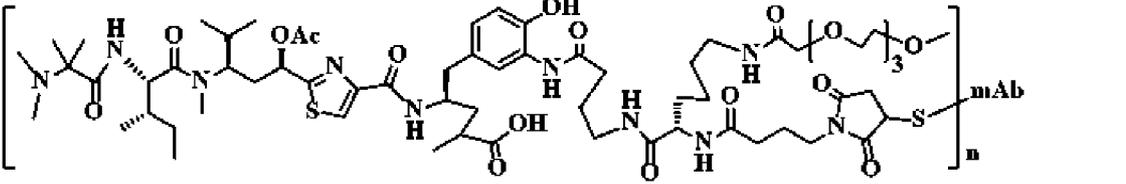
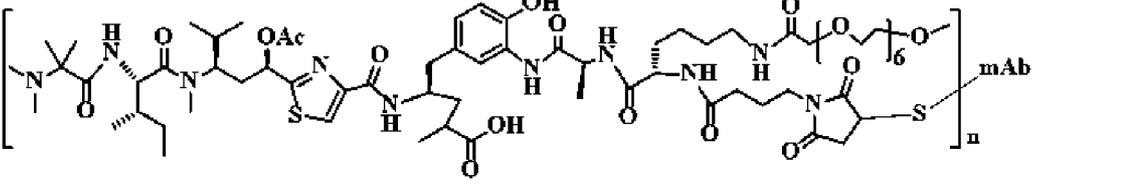
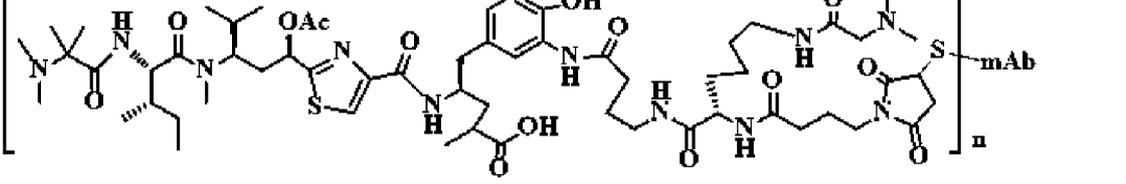
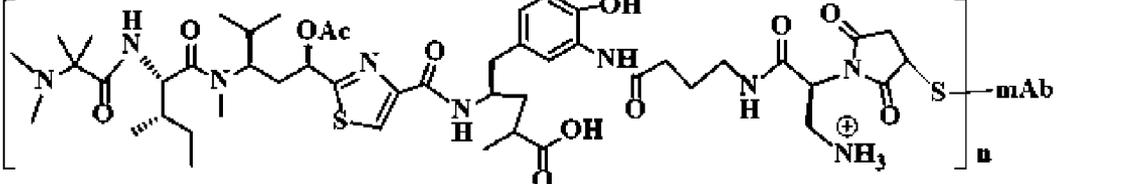
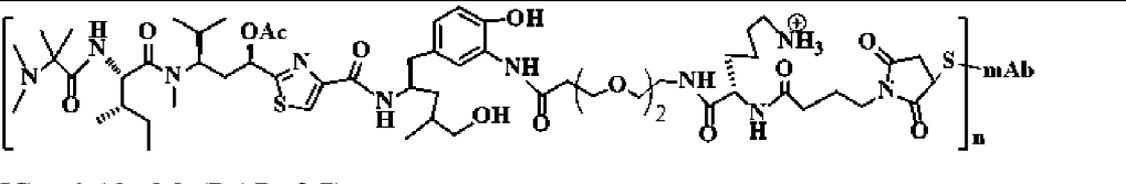
Пример 293. Оценка цитотоксичности конъюгатов 133, 339, 382, 396, 414, 444, 455, 467, 474, 480, 486, 493, 500, 522, 530, 534, 546, 550, 556, 560, 564, 574, 584, 593, 601, 613, 619, 626, 637, 641, 650, 669, 673, 680, 687, 692, E1, E2, E3, E4, E5, E6 и E7 in vitro в сравнении сТ-DM1:

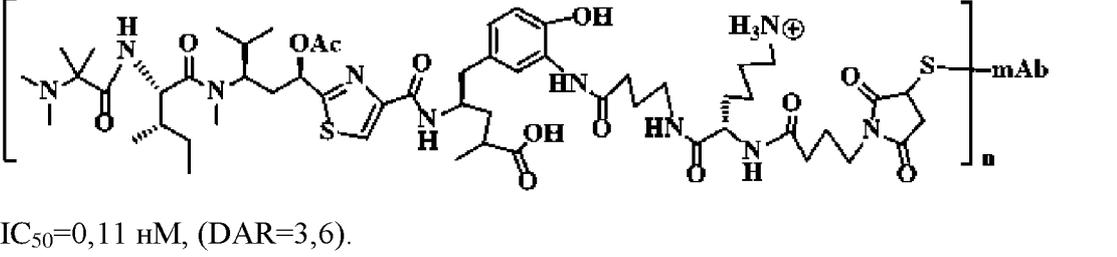
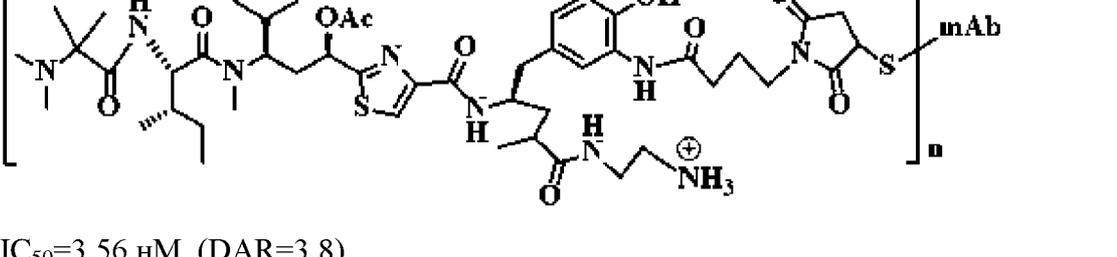
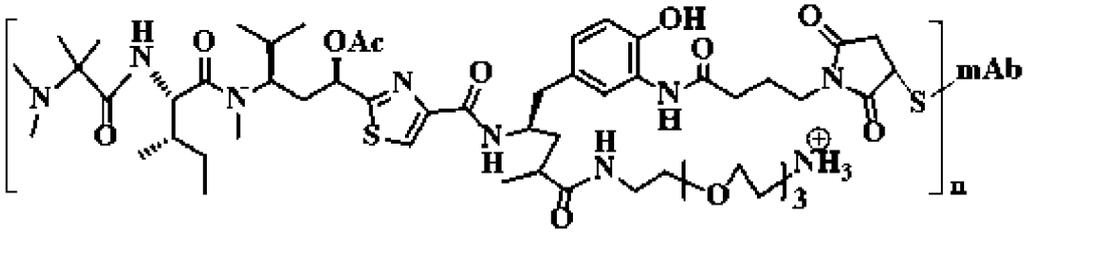
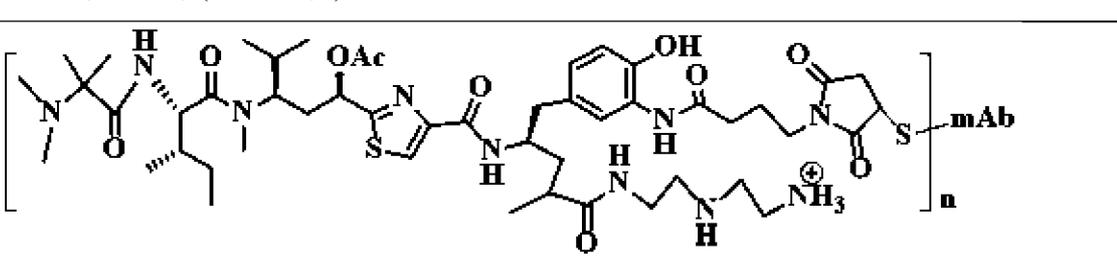
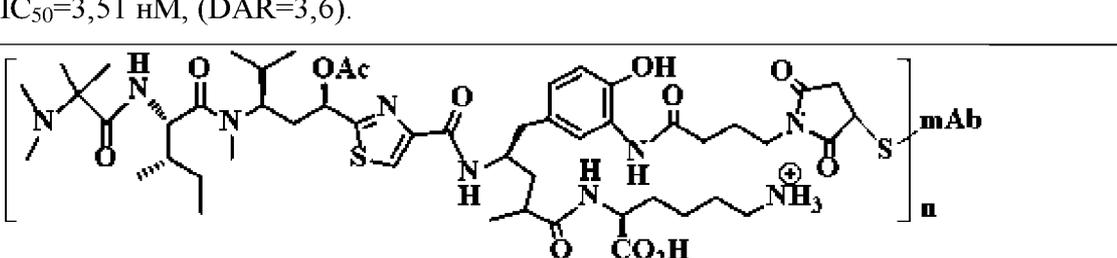
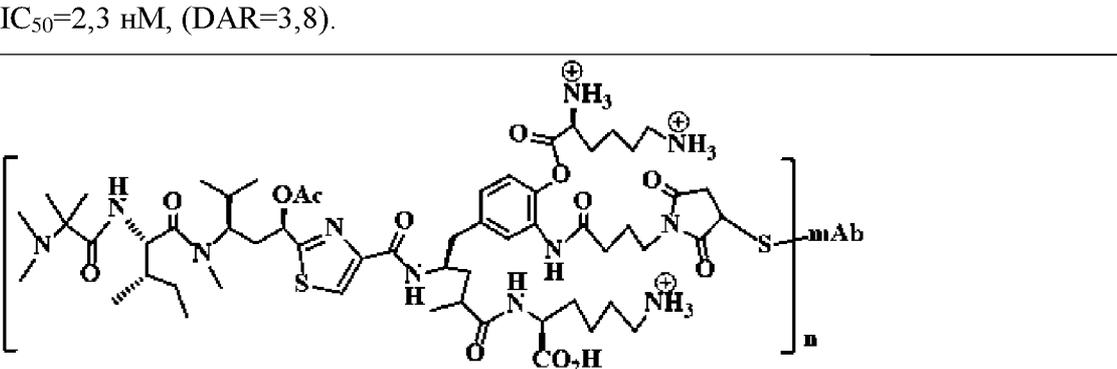
Клеточной линией, использованной в анализах цитотоксичности, была NCI-N87, клеточная линия карциномы желудка человека; клетки выращивали в RPMI-1640 с 10% FBS. Для проведения анализа клетки (180 мкл, 6000 клеток) добавляли в каждую лунку в 96-луночном планшете и инкубировали в течение 24 часов при 37 °С с 5% CO<sub>2</sub>. Затем клетки обрабатывали тестируемыми соединениями (20 мкл) в различных концентрациях в подходящей среде для культивирования клеток (общий объем, 0,2 мл). Контрольные лунки содержали клетки и среду, но не содержали испытуемых соединений. Планшеты инкубировали в течение 120 часов при 37 °С с 5% CO<sub>2</sub>. Затем в лунки добавляли МТТ (5 мг/мл) (20 мкл), и планшеты инкубировали в течение 1,5 часа при 37 °С. Среду осторожно удаляли, а затем добавляли ДМСО (180 мкл). После встряхивания в течение 15 минут измеряли оптическую плотность при 490 нм и 570 нм с эталонным фильтром 620 нм. % ингибирования рассчитывали по следующему уравнению: % ингибирования = [1-(проба для анализа)/(проба для контроля)] × 100. Результаты представлены в Таблице 1.

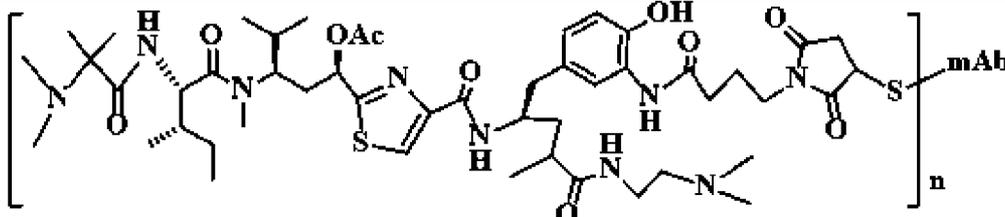
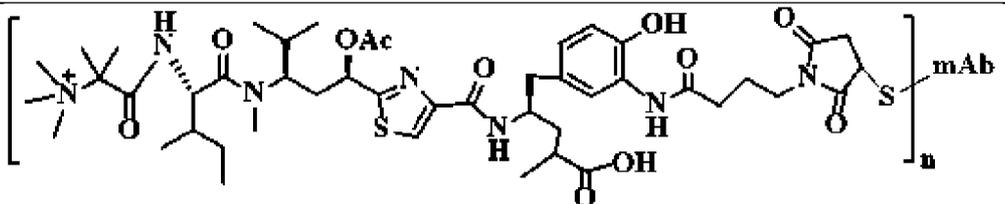
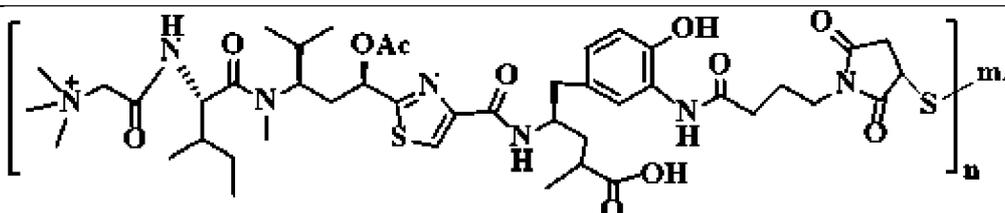
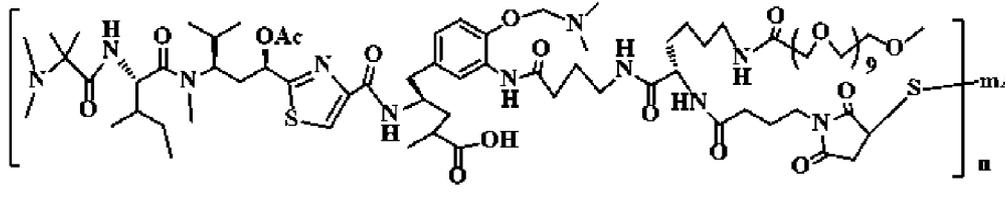
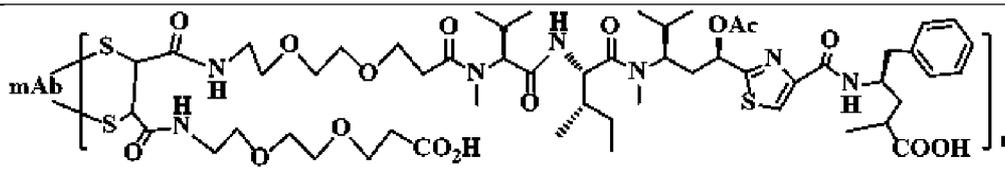
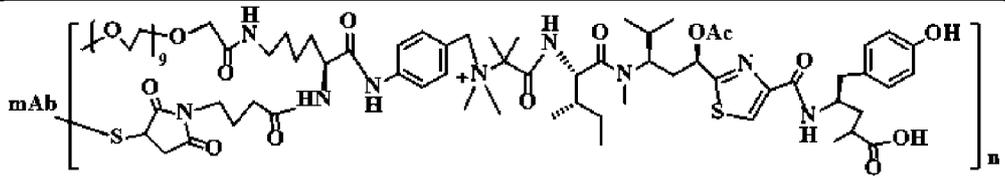
Таблица 1. Структуры конъюгатов Her2-аналога тубулизина по патентной заявке и результаты исследования их цитотоксичности IC<sub>50</sub>:

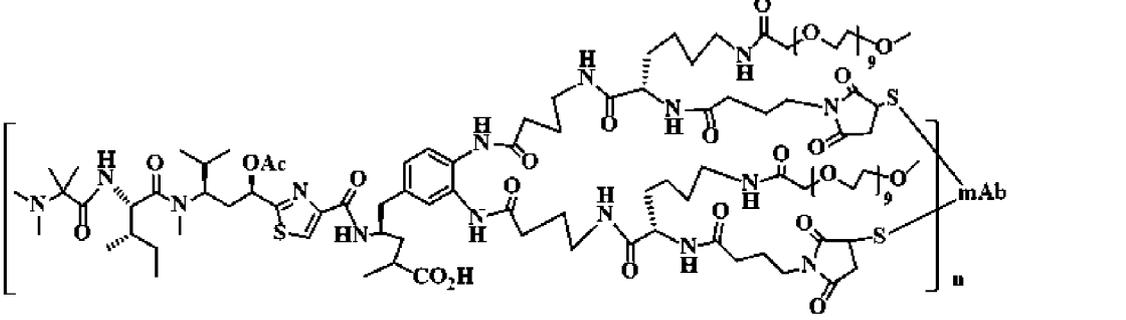
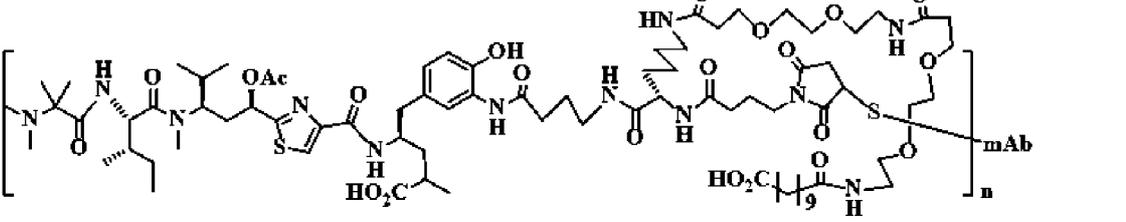
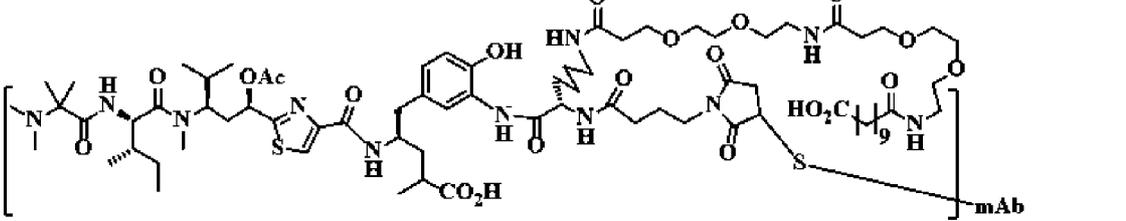
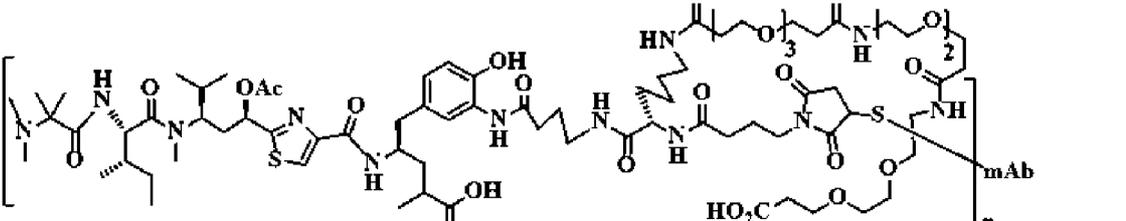
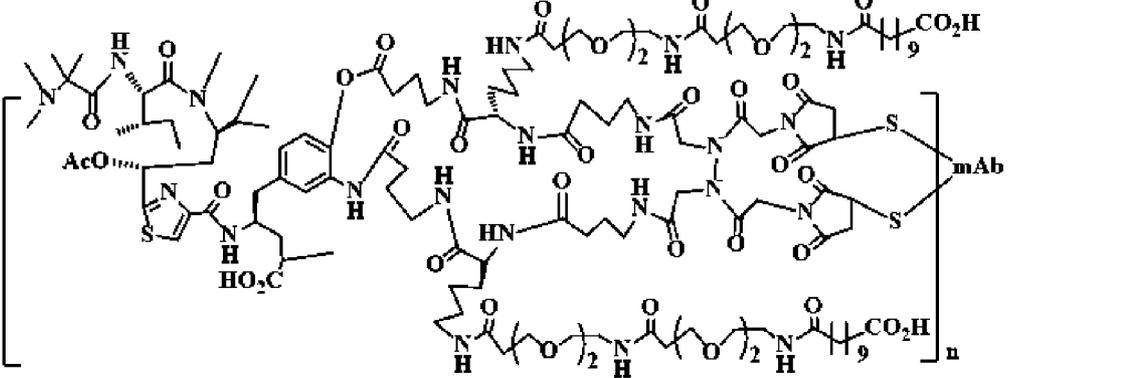
Конъюгат №	Структуры и показатели IC <sub>50</sub> в отношении клеток NCI-N87
133	 <p>The structure shows a tubulysin core (a piperidine ring with a methyl group and a carbonyl group) linked via a peptide backbone to a thiazole ring. This thiazole is further connected to a chain containing a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is linked to a methylene group, which is then connected to a phenolic ring with a hydroxyl group. This phenolic ring is linked to a chain containing a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is linked to a methylene group, which is then connected to a phenolic ring with a hydroxyl group. This phenolic ring is linked to a chain containing a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is linked to a methylene group, which is then connected to a phenolic ring with a hydroxyl group. The entire structure is enclosed in large parentheses with a subscript 'n' and 'mAb' indicating its role as a conjugate.</p> <p>IC<sub>50</sub>=0,17 нМ, (DAR=3,6).</p>
339	 <p>The structure is similar to 133 but includes a piperidine ring at the beginning of the chain. It also features a thiazole ring, a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring. A notable feature is a chain containing a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring, which is linked to a methylene group, which is then connected to a phenolic ring with a hydroxyl group. This phenolic ring is linked to a chain containing a hydroxyl group, a carboxylic acid group, and a thiazolidine ring. The thiazolidine ring is linked to a methylene group, which is then connected to a phenolic ring with a hydroxyl group. The entire structure is enclosed in large brackets with a subscript 'n' and 'mAb' indicating its role as a conjugate.</p> <p>IC<sub>50</sub>=9,17 нМ, (DAR=3,6).</p>

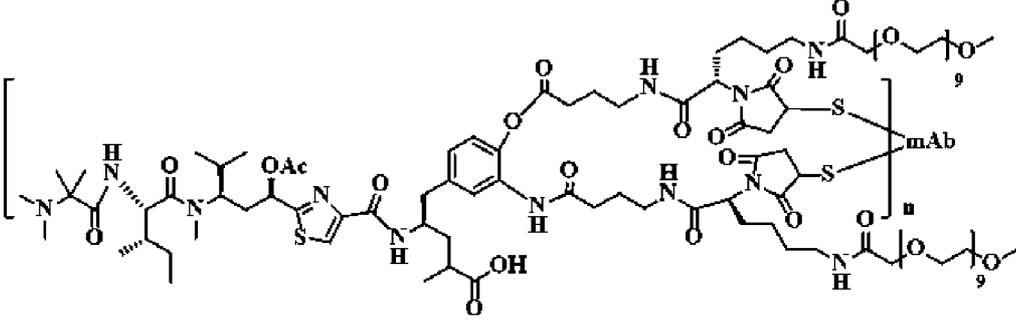
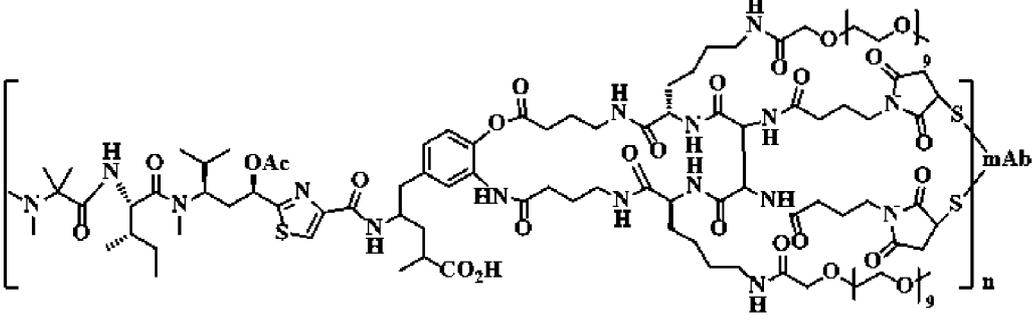
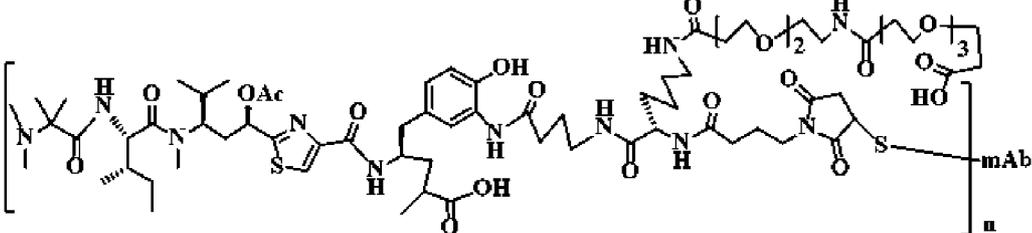
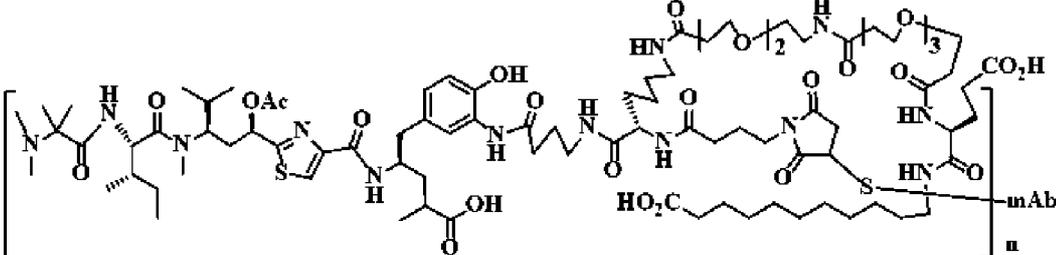
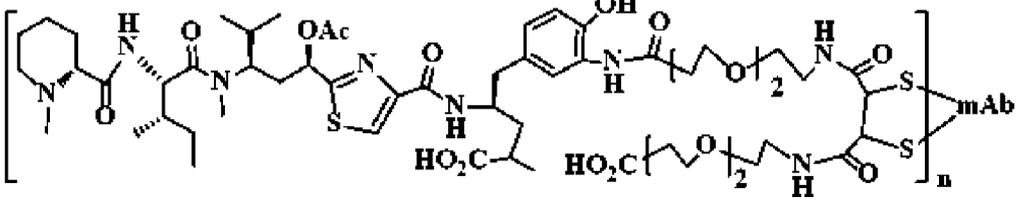
382	 <p><math>IC_{50}=0,73 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
396	 <p><math>IC_{50}=13,06 \text{ nM}</math>, (DAR=3,9).</p>
414	 <p><math>IC_{50}=0,51 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
444	 <p><math>IC_{50}=0,22 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>
455	 <p><math>IC_{50}=0,06 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
467	 <p><math>IC_{50}=0,07 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>

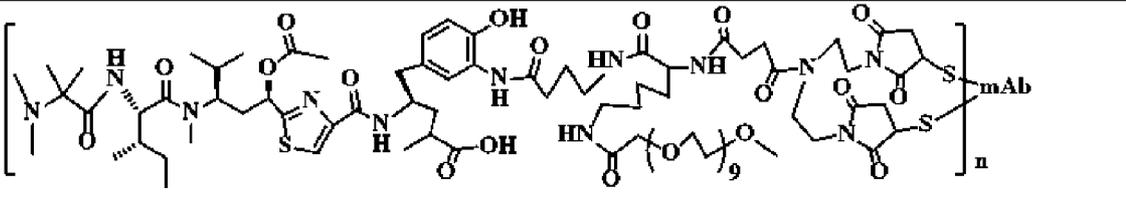
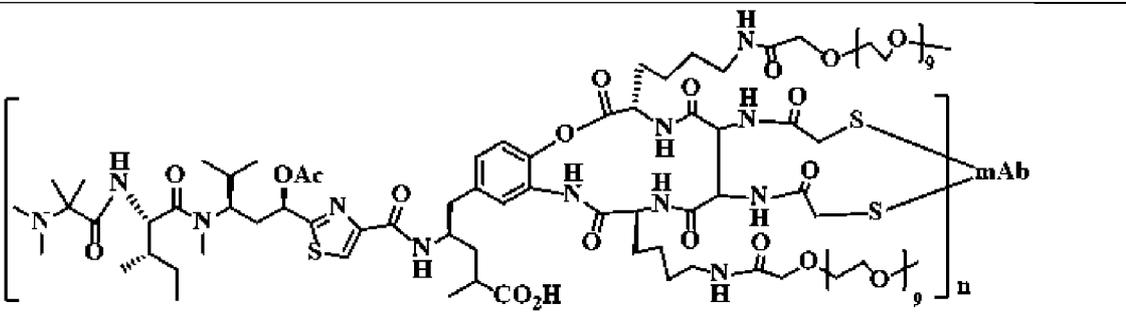
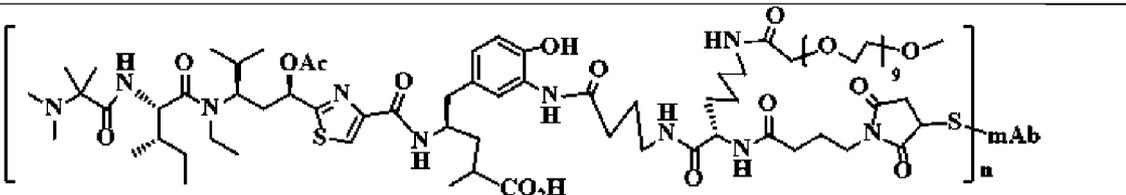
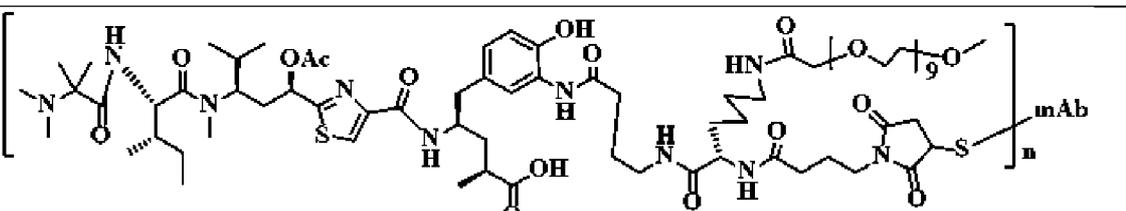
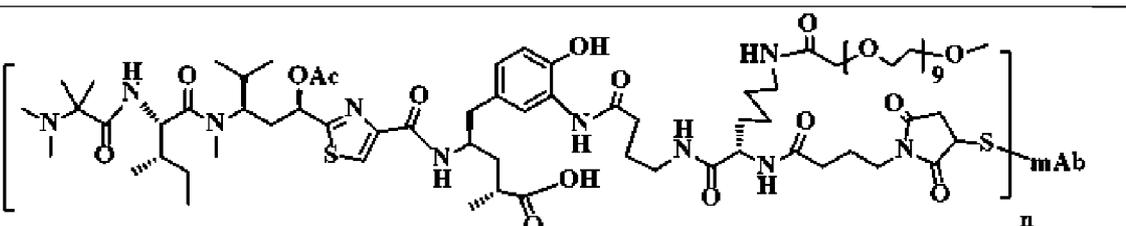
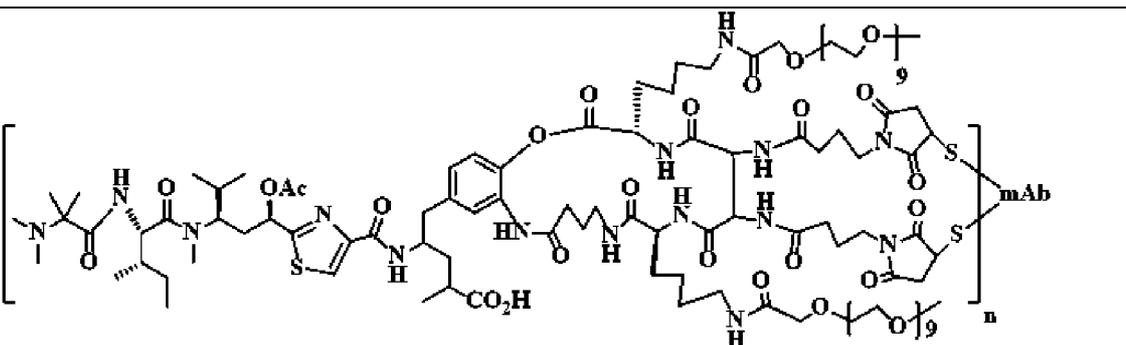
474	 <p><math>IC_{50}=0,31 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
480	 <p><math>IC_{50}=0,24 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>
486	 <p><math>IC_{50}=0,62 \text{ nM}</math>, (DAR=3,5).</p>
493	 <p><math>IC_{50}=0,15 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
500	 <p><math>IC_{50}=0,37 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
522	 <p><math>IC_{50}=0,51 \text{ nM}</math>, (DAR=3,5).</p>
530	 <p><math>IC_{50}=0,18 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>

534	 <p><math>IC_{50}=0,11 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
546	 <p><math>IC_{50}=3,56 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
550	 <p><math>IC_{50}=9,01 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
556	 <p><math>IC_{50}=3,51 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
560	 <p><math>IC_{50}=2,3 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
564	 <p><math>IC_{50}=4,21 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>

574	 <p><math>IC_{50}=1,35 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>
584	 <p><math>IC_{50}=0,32 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>
593	 <p><math>IC_{50}=0,22 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
601	 <p><math>IC_{50}=2,31 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
613	 <p><math>IC_{50}=11,2 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
619	 <p><math>IC_{50}=0,98 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>

626	 <p><math>IC_{50}=10,5 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
637	 <p><math>IC_{50}=0,23 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
641	 <p><math>IC_{50}=1,35 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
650	 <p><math>IC_{50}=0,73 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
669	 <p><math>IC_{50}=1,08 \text{ nM}</math>, (DAR=3,9).</p>

673	 <p><math>IC_{50}=0,42 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
680	 <p><math>IC_{50}=2,7 \text{ nM}</math>, (DAR=3,9).</p>
687	 <p><math>IC_{50}=0,87 \text{ nM}</math>, (DAR=3,8).</p>
692	 <p><math>IC_{50}=1,36 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
E1	 <p><math>IC_{50}=8,21 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>

E2	 <p><math>IC_{50}=0,47 \text{ nM}</math>, (DAR=3,9).</p>
E3	 <p><math>IC_{50}=11,5 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
E4	 <p><math>IC_{50}=0,27 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
E5	 <p><math>IC_{50}=0,17 \text{ nM}</math>, (DAR=3,7).</p>
E6	 <p><math>IC_{50}=0,43 \text{ nM}</math>, (DAR=3,6).</p>
E7	

IC <sub>50</sub> =1,65 нМ, (DAR=3,8).
---------------------------------------

Пример **294**. Противоопухолевая активность *in vivo* (мыши линии BALB/c Nude, имеющие ксенотрансплантатную опухоль NCI-N87).

Эффективность *in vivo* конъюгатов **474, 486, 493, 601, 626, 637, 641, 669, 673, 680, и 692** наряду с T-DM1 оценивали на моделях ксенотрансплантатной опухоли линии клеток N-87 карциномы желудка человека. Пятинедельным самкам мышей линии BALB/c Nude (78 животных) подкожно инокулировали в область под правым плечом клетки карциномы N-87 ( $5 \times 10^6$  клеток/мышь) в 0,1 мл бессывороточной среды. Опухолям давали вырасти в течение 8 дней до среднего размера 140 мм<sup>3</sup>. Затем животные были случайным образом разделены на 13 групп (по 6 животных в группе). Первая группа мышей служила в качестве контрольной группы и получала носитель с фосфатно-солевым буферным раствором (ФБСР). Животным в 12 группах вводили внутривенно конъюгаты **474, 486, 493, 601, 626, 637, 641, 669, 673, 680, 692** и T-DM1, соответственно, в дозе 6 мг/кг. Проводили оценку опухоли в трех измерениях каждые 3-4 дня (два раза в неделю), и объемы опухолей рассчитывали по формуле: объем опухоли=1/2 (длина × ширина × высота). В то же время измеряли массу животных. Мышей умерщвляли по достижению одного из следующих критериев: (1) потеря массы тела составляла более чем 20% от массы тела до введения соединения, (2) объем опухоли превышал 1500 мм<sup>3</sup>, (3) животные были слишком больны, чтобы самостоятельно достигнуть источника еды и воды или (4) у них наблюдался некроз кожи. Мышь считалась не имеющей опухоли, при отсутствии опухоли при пальпации.

Результаты представлены на Фиг. 63. Все 12 конъюгатов не вызывали снижения массы тела животных. 7 испытанных конъюгатов (**673, 637, 650, 692, 474, 493 и 486**) продемонстрировали лучшую противоопухолевую активность, чем T-DM1. У всех 6/6 животных в группах введения соединений **474, 493 и 486** со дня 16 до дня 28 практически не обнаруживали опухоли, поддающейся измерению. В отличие от этого, T-DM1 в дозе 6 мг/кг не смог устранить опухоли и ингибировал рост опухоли только в течение 26 дней. Кроме того, применение соединений конъюгатов **601, 669, 680, 673, 637, 650, и 692** в дозе 6 мг/кг не устраняло опухоль полностью. Ингибирование роста опухоли при применении дозы 6 мг/кг:

Конъюгат	Отсрочка в росте опухоли
T-DM1	26 дней
<b>626</b>	< 4 дней
<b>601</b>	13 дней
<b>669</b>	18 дней
<b>680</b>	25 дней
<b>673</b>	> 30 дней
<b>637</b>	> 30 дней

<b>650</b>	> 30 дней
<b>692</b>	> 30 дней
<b>474</b>	> 30 дней
<b>493</b>	> 30 дней
<b>486</b>	> 30 дней

Пример **295**. Исследование стабильности конъюгатов, имеющих связь на боковой цепи, в сравнении с T-DM1 и обычным конъюгатом (соединение **133**), имеющим моносвязь, в мышинной сыворотке.

Шестьдесят самок мышей ICR в возрасте 6-7 недель были разделены на 4 группы. Каждая группа включала 15 мышей для исследования ФК одного из четырех ADC. Эти 15 мышей были дополнительно случайным образом разделены на три группы (n=5). Каждой мышце с помощью в/в болюсной инъекции вводили конъюгаты T-DM<sub>1</sub>, 133, 680 и 692, соответственно, в дозе 10 мг/кг/крыса. Взятие крови выполняли в соответствии с Руководством NCI по взятию крови у грызунов. В основном, мышей в каждой группе брали по очереди для взятия крови, чтобы избежать более чем двукратного взятия крови в течение 24 часов. Кровь брали из ретроорбитального кровяного синуса с помощью капилляра 70 мкл в моменты времени 0 (до введения дозы), 0,083, 0,25, 0,5, 1, 4, 8, 24, 48, 96, 168, 312 и 504 часа после введения дозы. Образцы плазмы анализировали на суммарные антитела и антитела, конъюгированные с лекарственным средством, с помощью специальных методов ИФА. Вкратце, концентрацию конъюгированного антитела или общую концентрацию антитела в мышинной сыворотке измеряли следующим образом: 96-луночные планшеты для ИФА соответственно покрывали в течение ночи при 4 °C антителом к DM1, антителом к тубулицину или Fab-антителом к Her-2 (1 мкг/мл в 10 мМ ФБСР, pH 7,2). Затем планшеты трижды промывали промывочным буфером ФБСР-Т (ФБСР/0,02% твин 20), после чего блокировали буфером для разведения 1% (масс./об.) BSA/ФБСР-Т в течение 1 часа при 37 °C. После удаления блокирующего буфера стандарты или образцы мышинной сыворотки (каждый в трех повторностях) разбавляли в 1% буфере BSA/ФБСР-Т, инкубировали при 37 °C в течение 1 часа, а затем, после промывания планшетов, в течение 30 минут при 37 °C добавляли AP-конъюгированное ослиное античеловеческое антитело. Планшеты снова промывали с последующим добавлением субстрата pNPP для проявления цвета и затем считывали на считывающем устройстве для микропланшетов при длине волны 405 нм, как только реакцию образования цвета гасили гидроксидом натрия 1 моль/л. Концентрацию конъюгированного антитела или общую концентрацию антитела получали из подгонки четырехпараметрической кривой к стандартной кривой.

В результате, как показано на Фиг. 64, поведение ФК общих антител и антител, конъюгированных с лекарственными средствами, после введения четырех ADC представлено в виде типичных двухфазных кривых клиренса. Эквивалентность между плазмой и периферическими тканями была достигнута через 8 часов после введения дозы.

Фаза элиминации наступала через 24 часа после введения и продолжалась до последней точки отбора. Таким образом, значения воздействия конъюгата ( $A_{uc\text{last}}$ ) для этих трех ADC составляли 14981, 14857, 17212 и 17638 ч·мкг/кг для T-DM1, 133, 680 и 692, соответственно. Объемы распределения для всех этих трех конъюгатов вдвое превышают общие объемы крови. Клиренсы (CL) конъюгатов составляют 0,59, 0,59, 0,48 и 0,45 мл/ч/кг, что почти вдвое меньше, чем для общих антител. Клиренс как конъюгатов 692 и 680, так и суммарных антител, меньше, чем T-DM1 и обычного конъюгата **133**, что указывает на то, что конъюгаты, имеющие разветвленную связь, являются более стабильными в сыворотке мыши, чем обычные моносвязанные конъюгаты.

**Пример 296.** Исследование токсичности в отношении печени конъюгата, имеющего разветвленную связь, в сравнении с обычными конъюгатами (соединение 133 и T-DM1), имеющими обычную связь. Восемьдесят четыре самки мышей ICR в возрасте 6-7 недель были разделены на 14 групп. Каждая группа включала 6 мышей для исследования токсичности в отношении печени. Первая группа мышей служила в качестве контрольной группы и получала носитель с фосфатно-солевым буферным раствором (ФБСР). Животным в 13 группах вводили внутривенно конъюгаты 133, 474, 486, 493, 601, 626, 637, 641, 669, 673, 680, 692 и T-DM1, соответственно, в дозе 200 мг/кг. Взятие крови выполняли в соответствии с Руководством NCI по взятию крови у грызунов. В основном, кровь у мышей брали из ретроорбитального синуса в дни 5 и 12 после введения и центрифугировали с получением сыворотки. Анализировали уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ALP) с использованием полуавтоматического биохимического анализатора PUS-2018 с коммерческим набором (с использованием в качестве субстратов аспартата и аланина, соответственно). Контрольные значения были установлены на основе представленной ниже реактивной динамики в соответствии с рекомендациями производителя. Результаты в виде средних показателей представлены в таблице 2 ниже:

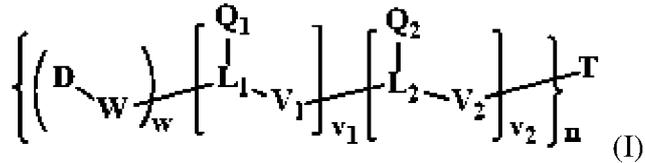
Соединение	АСТ (МЕ/мл)		АЛТ (МЕ/мл)		ЩФ (МЕ/мл)	
	День 5	День 12	День 5	День 12	День 5	День 12
ФБСР	91	95	46	36	186	179
T-DM1	3276	1509	412	453	495	502
133	3683	1762	461	523	498	382
474	1283	276	184	125	288	228
486	1873	1539	201	263	381	301
493	1521	602	197	165	323	287
601	111	105	86	46	206	189
626	151	108	96	49	197	193
637	851	178	186	79	267	187
641	918	183	186	87	287	172

650	832	173	186	78	279	167
673	653	158	136	59	207	181
680	193	98	76	39	256	189
692	238	91	106	37	273	189

Результаты по токсичности для печени показывают, что при значительно более высокой дозе 150 мг/кг конъюгаты (**474, 486, 493, 601, 626, 637, 641, 669, 673, 680, и 692**) с линкером боковой цепи значительно менее токсичны, чем T-DM1 и чем обычный моносвязанный конъюгат **133**. Поскольку конъюгаты **474, 486, 493, 637, 641, 669, 673, 680, и 692** имеют лучшую активность *in vivo*, чем T-DM1, общие терапевтические диапазоны для конъюгатов **474, 486, 493, 637, 641, 669, 673, 680 и 692** будут значительно шире, чем для T-DM1.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат, связанный посредством связи на боковой цепи формулы (I):



где

« — » представляет собой одинарную связь; n равен от 1 до 30;

T представляет собой связывающийся с клеткой агент/молекулу, выбранные из группы, состоящей из антитела, одноцепочечного антитела, фрагмента антитела, который связывается с клеткой-мишенью, моноклонального антитела, одноцепочечного моноклонального антитела, фрагмента моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью, химерного антитела, фрагмента химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, доменного антитела, фрагмента доменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, аднектина, который имитируют антитело, белков DARP, лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора или переносящей питательные вещества молекулы (трансферрин) и/или связывающегося с клеткой пептида, белка или малой молекулы, прикрепленной к альбумину, полимеру, дендримеру, липосоме, наночастице, везикуле или (вирусному) капсиду;

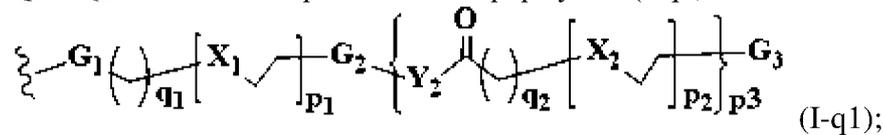
L<sub>1</sub> и L<sub>2</sub> являются одинаковыми или разными, и независимо выбраны из O, NH, N, S, P, NNH, NHHH, N(R<sub>3</sub>), N(R<sub>3</sub>)N(R<sub>3</sub>'), CH, CO, C(O)NH, C(O)O, NHC(O)NH, NHC(O)O, полиэтиленоксигруппы формулы (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>, или (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))<sub>p</sub>OR<sub>3</sub>, или NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>, или NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>, или N[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>]-[(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>p</sub>R<sub>3</sub>'], или (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sub>3</sub>, или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COOR<sub>3</sub>, где p и p' независимо представляют собой целое число, выбранное из чисел от 0 до приблизительно 1000, или их комбинаций; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; или (Aa)<sub>r</sub>, где r = 1-12 (от одного до 12 аминокислотных звеньев), который состоит из природных или не природных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев;

W представляет собой удлиняющее звено, содержащее C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, обычно саморасщепляющийся спейсер, пептидное звено, гидразоновую, дисульфидную, тиоэфирную, сложноэфирную или амидную связь; w равен 1, или 2, или 3;

V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub> независимо представляют собой спейсерное звено и выбраны из O, NH, S, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкила, алкенила или алкинила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила, гетероаралкила, гетероалкилциклоалкила или алкилкарбонила, или (Aa)<sub>r</sub>, где r = 1-12 (от одного до 12

аминокислотных звеньев), который состоит из природных или не природных аминокислот, или из одинаковых или разных последовательностей дипептидных, трипептидных, тетрапептидных, пентапептидных, гексапептидных, гептапептидных, октапептидных, нонапептидных, декапептидных, ундекапептидных или додекапептидных звеньев; или  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p$ , где  $p$  равен 0-1000; и  $v_1$  и  $v_2$  независимо равны 0, 1 или 2, но при этом  $v_1$  и  $v_2$  одновременно равны 0; причем когда  $v_1$  или  $v_2$  равен 0, это означает, что отсутствует один фрагмент боковой цепи  $Q_1$  или  $Q_2$ ;

$Q_1$  и  $Q_2$  независимо представлены формулой (I-q1):



где  $\text{---}$  представляет собой участок, связанный с  $L_1$  или  $L_2$ ;  $G_1$  и  $G_2$  независимо представляют собой  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{B}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ ,  $\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})$ ,  $\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NH}$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ ,  $\text{OS}(\text{O})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{O}$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{ArCH}_2$ ,  $\text{ArO}$ ,  $\text{ArNH}$ ,  $\text{ArS}$ ,  $\text{ArNR}_1$  или  $(\text{Aa})_{q_1}$ ;  $G_3$  представляет собой  $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{OR}_1$ ,  $\text{SR}_1$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}_1$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_1$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}_1$ ,  $^+\text{N}(\text{R}_1)$ ,  $^+\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{BH}_2$ ,  $\text{BR}_1\text{R}_2$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHP}(\text{O})(\text{NH}_2)_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_{q_1}\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CO}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{NH})(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CO}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{S}(\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{S}(\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $\text{NHP}(\text{O})(\text{OH})(\text{NH})(\text{CH}_2)_{q_1}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{q_1}\text{S}(\text{O})(\text{OH})$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $(\text{CH}_2)_{q_1}\text{P}(\text{O})(\text{NH})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{OH})$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ ,  $\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}_1$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_1$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{ArR}_1$ ,  $\text{ArOH}$ ,  $\text{ArNH}_2$ ,  $\text{ArSH}$ ,  $\text{ArNHR}_1$  или  $(\text{Aa})_{q_1}$ ;  $(\text{Aa})_{q_1}$  представляет собой пептид, содержащий одинаковые или разные последовательности природных или не природных аминокислот;  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляют собой  $\text{O}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{S}(\text{O})$ ,  $\text{NHNH}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{R}_1)$ ,  $^+\text{N}(\text{R}_1)$ ,  $^+\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ ;

$Y_2$  представляет собой  $\text{O}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{NR}_1$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NHNH}$ ,  $\text{Ar}$ ;  $p_1$ ,  $p_2$  и  $p_3$  независимо равны 0-100, но не равны 0 одновременно;  $q_1$  и  $q_2$  независимо равны 0-24;

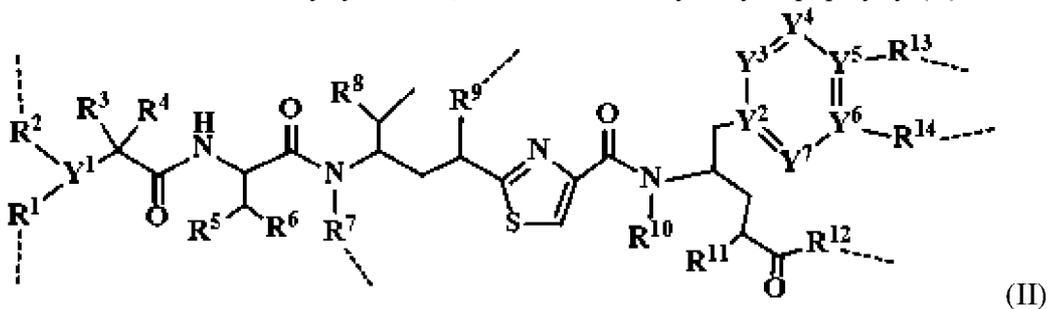
$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_3'$  независимо представляют собой  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_8$  алкил;  $\text{C}_2\text{-C}_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $\text{C}_3\text{-C}_8$  арил,  $\text{Ar}$ -алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил;

Предпочтительно  $Q_1$  и  $Q_2$  независимо представляют собой  $\text{C}_2\text{-C}_{100}$  поликарбоксилаид,  $\text{C}_2\text{-C}_{100}$  полиалкиламин,  $\text{C}_6\text{-C}_{100}$  олигосахарид или полисахарид,  $\text{C}_6\text{-C}_{100}$  цвиттерионные бетаины или цвиттерионный поли(сульфобетаин) (PSB), состоящий

из катиона четвертичного аммония и сульфонат-аниона, C<sub>6</sub>-C<sub>100</sub> биоразлагаемый полимер, состоящий из сополимера (молочной/гликолевой) кислоты (PLGA), поли(акрилатов), хитозана, сополимера N-(2-гидроксипропил) метакриламида, поли[2-(метакрилоилокси)этилфосфорилхолина] (PMPC), поли-L-глутаминовой кислоты, сополимера (лактида и гликолида) (PLG), сополимера (лактида и гликолида), поли(этиленгликоля) (ПЭГ), поли(пропиленгликоля) (PPG), сополимера (лактида и гликолида), модифицированных поли(этиленгликолем) пептидов, содержащих поли(этиленгликоль) аминокислот или пептидов, модифицированных поли(этиленгликолем) липидов, модифицированной поли(этиленгликолем) алкилкарбоновой кислоты, модифицированного поли(этиленгликолем) алкиламина, сополимера (лактида и гликолида), гиалуроновой кислоты (ГК) (гликозаминогликана), гепарина/гепарансульфата (HSGAG), хондроитинсульфата/дерматансульфата (CSGAG), модифицированного поли(этиленгликолем) алкилсульфата, модифицированного поли(этиленгликолем) алкилфосфата или модифицированного поли(этиленгликолем) алкила четвертичного аммония.

Альтернативно, один или более из W, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, или V<sub>2</sub>, может независимо отсутствовать, но Q<sub>1</sub>, и Q<sub>2</sub> не отсутствуют одновременно.

D является аналогом тубулизина, имеющим следующую формулу (II):



или его фармацевтически приемлемой солью, гидратами или гидратированной солью; или полиморфной кристаллической структурой; или оптическим изомером, рацематом, диастереомером или энантиомером,

где ----- представляет собой участок связывания, который независимо связывается с W;

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, и R<sup>4</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> гетероалкил или гетероциклил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил, Ar-алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил или алкилкарбонил; или R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>R<sup>12</sup> или R<sup>13</sup>R<sup>14</sup> образуют 3~7-членный карбоциклил, циклоалкил, гетероциклил, гетероциклоалкил, ароматическую или гетероароматическую кольцевую систему; R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут независимо отсутствовать, когда они связаны с W независимо или одновременно, Y<sup>1</sup> представляет собой N или CH;

где R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо представляют собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил или гетероалкил;

где R<sup>7</sup> независимо представляет собой H, R<sup>14</sup>, -R<sup>14</sup>C(=O)X<sup>1</sup>R<sup>15</sup>; или -R<sup>14</sup>X<sup>1</sup>R<sup>15</sup>; X<sup>1</sup>

представляет собой O, S, S-S, NH, CH<sub>2</sub> или NR<sup>14</sup>;

где R<sup>9</sup> выбран из H, OH, -O-, =O, -OR<sup>14</sup>, -OC(=O)R<sup>14</sup>, -OC(=O)NHR<sup>14</sup>-, -OC(=O)R<sup>14</sup>SSR<sup>15</sup>-, OP(=O)(OR<sup>14</sup>)-, -OC(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, OP(=O)(OR<sup>14</sup>) или OR<sup>14</sup>OP(=O)(OR<sup>15</sup>);

где R<sup>11</sup> независимо представляет собой H, R<sup>14</sup>, -R<sup>14</sup>C(=O)R<sup>16</sup>, -R<sup>14</sup>X<sup>2</sup>R<sup>16</sup>, -R<sup>14</sup>C(=O)X<sup>2</sup>, где X<sup>2</sup> представляет собой -O-, -S-, -NH-, -N(R<sup>14</sup>)-, -O-R<sup>14</sup>-, -S-R<sup>14</sup>-, -S(=O)-R<sup>14</sup>- или -NHR<sup>14</sup>;

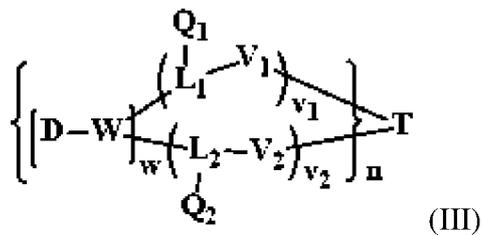
где R<sup>12</sup> представляет собой R<sup>15</sup>, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, NH, NHNH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>15</sup>), -OR<sup>15</sup>, -R<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>COOR<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>C(O)NHR<sup>17</sup>, -SR<sup>16</sup>, R<sup>15</sup>S(=O)R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>P(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>OP(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -R<sup>15</sup>X<sup>2</sup>R<sup>16</sup>, -R<sup>15</sup>C(=O)X<sup>2</sup>, где X<sup>2</sup> представляет собой -O-, OH, SH, -S-, NH<sub>2</sub>, -NH-, -N(R<sup>15</sup>)-, -O-R<sup>15</sup>-, -S-R<sup>15</sup>-, -S(=O)-R<sup>15</sup>-, CH<sub>2</sub> или -NHR<sup>15</sup> - ;

R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> независимо представляют собой H, O, S, NH, N(R<sup>15</sup>), NHNH, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, NH, NHNH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>15</sup>), -OR<sup>15</sup>, CO, -COX<sup>2</sup>, -COX<sup>2</sup>R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, F, Cl, Br, I, SR<sup>16</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, N=NR<sup>16</sup>, N=R<sup>16</sup>, NO<sub>2</sub>, SOR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>, OSO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>, PR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, POR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, PO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)R<sup>17</sup>, OC(O)OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, PO(OR<sup>16</sup>)(OR<sup>17</sup>), OP(O)(OR<sup>17</sup>)OP(O)(OR<sup>17</sup>)<sub>2</sub>, OC(O)NHR<sup>17</sup>; -O-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> гликозид), -N-(C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> гликозид); C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> алкил, гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил, Ar-алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил или 2-8 атомов углерода сложных эфиров, простого эфира или амида; или пептиды, содержащие 1-8 аминокислот (NH(Aa)<sub>1-8</sub> или CO(Aa)<sub>1-8</sub> (N-концевые или C-концевые 1-8 одинаковых или разных аминокислот), или полиэтиленоксигруппы формулы (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> или (OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))<sub>p</sub>, где p представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1000, или комбинацию перечисленных выше групп; X<sup>2</sup> представляет собой O, S, S-S, NH, CH<sub>2</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub>, CHR<sup>14</sup> или NR<sup>14</sup>;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> алкил, гетероалкил; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил, Ar-алкил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил, алкилкарбонил или соль Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, N<sup>+</sup>(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), HN<sup>+</sup>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)<sub>3</sub> ;

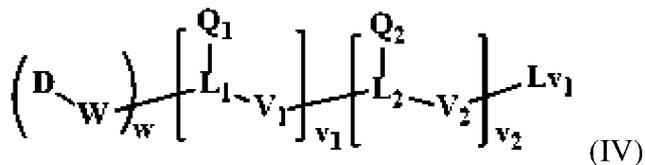
Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> независимо представляют собой N или CH; q равен 0 или 1; когда q=0, Y<sup>3</sup> не существует, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> независимо представляют собой CH, N, NH, O, S или N (R<sup>1</sup>), таким образом Y<sup>2</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> образуют гетероароматическое кольцо из фурана, пирролтиофена, тиазола, оксазола и имидазола, пиразола, триазола, тетразола, тиadiaзола; когда q=1, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> независимо представляют собой CH или N, таким образом Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> и Y<sup>7</sup> образуют ароматическое кольцо из бензола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, тетразина, пентазина.

2. Конъюгат, связанный посредством связи на боковой цепи формулы (III):



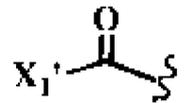
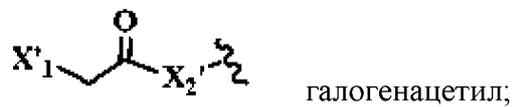
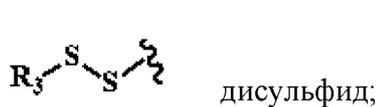
где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub>, n, T имеют такие же определения, как в п. 1.

3. Соединение со связью на боковой цепи формулы (IV), которое может легко вступать в реакцию с молекулой T, связывающейся с клеткой, с образованием конъюгата формулы (I):

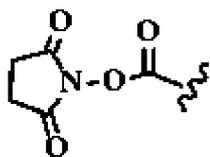


где D, W, w, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>2</sub> и n имеют такие же определения, как в п. 1; Lv<sub>1</sub> представляет собой реакционноспособную группу, которая может реагировать с тиолом, амином, карбоновой кислотой, селенолом, фенолом или гидроксильной группой в связывающейся с клеткой молекуле. Lv<sub>1</sub> выбран из OH; F; Cl; Br; I; нитрофенола; N-гидроксисукцинимид (NHS); фенола; динитрофенола; пентафторфенола; тетрафторфенола; дифторфенола; монофторфенола; пентахлорфенола; трифлата; имидазола; дихлорфенола; тетрахлорфенола; 1-гидроксибензотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, простых и смешанных ангидридов, например, уксусного ангидрида, формилангидрида; или промежуточного соединения, полученного с помощью реагента конденсации для реакций пептидного сочетания или для реакций Мицунобу. Реагенты для конденсации выбраны из следующих: EDC (N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид), DCC (дициклогексилкарбодиимид), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)карбодиимид мезо п-толуолсульфонат (CMC или CME-CDI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), TBUTU (O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат), N, N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (HBTU), (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (BOP), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBOP), диэтилцианофосфонат (DEPC), хлор-N, N,N',N'-тетраметилформадинийгексафторфосфат, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид гексафторфосфат (HATU), 1-[(диметиламино)(морфолино)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий 3-оксид гексафторфосфат (HDMU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния гексафторфосфат (ClP), хлортрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyClOP), фтор-N, N,N',N'-бис(тетраметилен)формадиния гексафторфосфат (BTFFH), N, N,N',N'-тетраметил-S-(1-оксидо-2-пиридил)тиурония гексафторфосфат, O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат

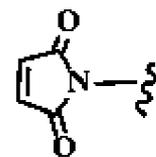
(TPTU), S-(1-оксидо-2-пиридил)-N, N,N',N'-тетраметилтиуроний тетрафторборат, O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилурунийгексафторфосфат (HOTU), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминокси)диметиламиноморфолинокарбений гексафторфосфат (COMU), O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-бис(тетраметилен)уруний гексафторфосфат (HBPuU), N-бензил-N'-циклогексилкарбодиимид (связанный или нет с полимером), дипирролидино (N-сукцинимидилокси)карбений гексафторфосфат (HSPuU), хлордипирролидинокарбения гексафторфосфат (PuClU), 2-хлор-1,3-диметилимидазолидин тетрафторбират (CIB), (бензотриазол-1-илокси)дипиперидинокарбений гексафторфосфат (HBPipU), O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TCTU), бромтрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BrOP) пропилфосфоновый ангидрид (PPACA, ТЗР<sup>®</sup>), 2-морфолиноэтилизоцианид (MEI), N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уруний гексафторфосфат (HSTU), 2-бром-1-этилпиридиний тетрафторборат (BEP), O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TOTU), 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид (MMTM, DMTMM), N, N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)уруний тетрафторборат (TSTU), O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TDBTU), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (ADD), ди-(4-хлорбензил)азодикарбоксилат (DCAD), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (DBAD), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД); Lv<sub>1</sub> также представляет собой ангидрид, образованный самой кислотой, или образованный с ангидридами других C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> кислот; Lv<sub>1</sub> предпочтительно выбран из следующего:



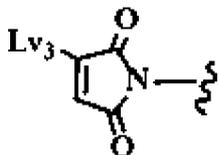
ацилгалогенид (галогенангидрид);



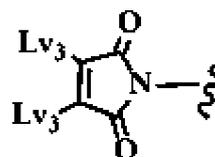
сложный эфир N-гидроксисукцинимида;



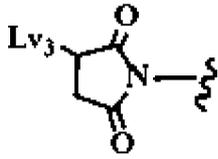
малеимид;



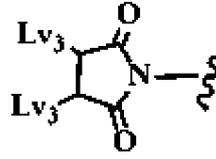
монозамещенный малеимид;



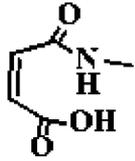
дизамещенный малеимид;



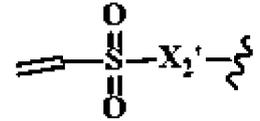
монозамещенный сукцинимид;



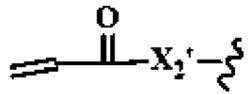
дизамещенный сукцинимид;



замещенная малеиновая кислота; -CHO альдегид;



этенсульфонил;

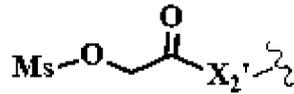


акрил (акрилоил);

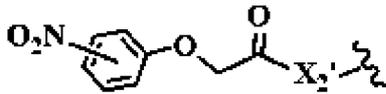


2-

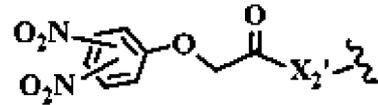
(тозилокси)ацетил;



2-(мезилокси)ацетил;

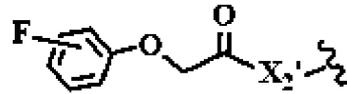


2-(нитрофенокси)ацетил;

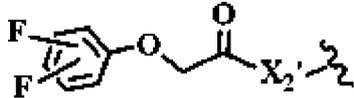


2-

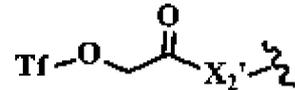
(динитрофенокси)ацетил;



2-(фторфенокси)ацетил;

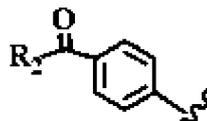


2-(дифторфенокси)ацетил;

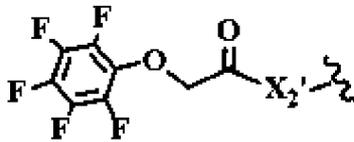


2-

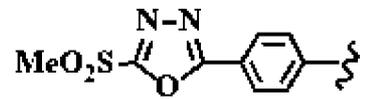
(((трифторметил)-сульфонил)окси)ацетил;



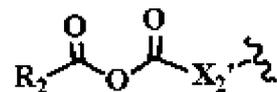
фенилкетон или альдегид,



2-(пентафторфенокси)ацетил;

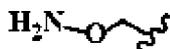


метилсульфонфенилоксиадиазол (ODA);



ангидрид

кислоты,



алкилоксиамино;



азидо,

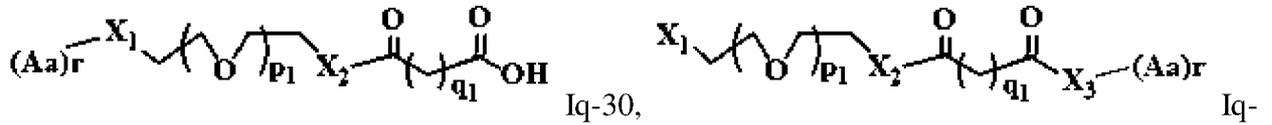
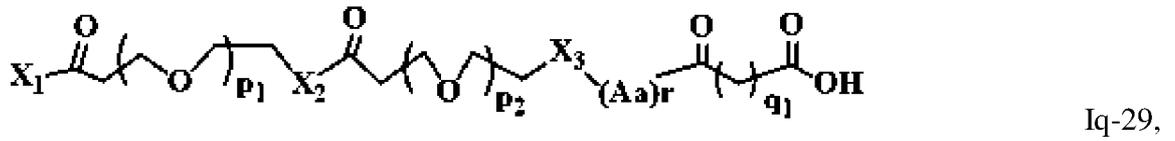
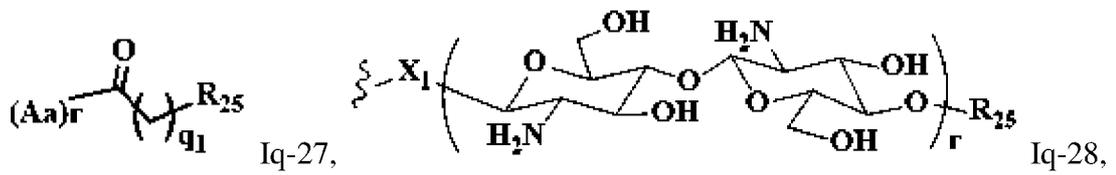


алкинил или

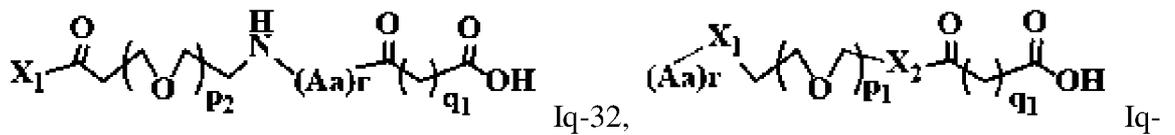
гидразид ; где  $X_1'$  представляет собой F, Cl, Br, I или  $Lv_3$ ;  $X_2'$  представляет собой O, NH,  $N(R_1)$  или  $CH_2$ ;  $R_3$  независимо представляет собой H, ароматическую,



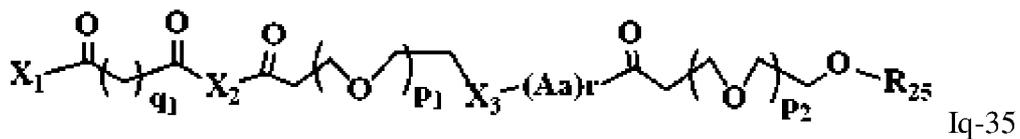
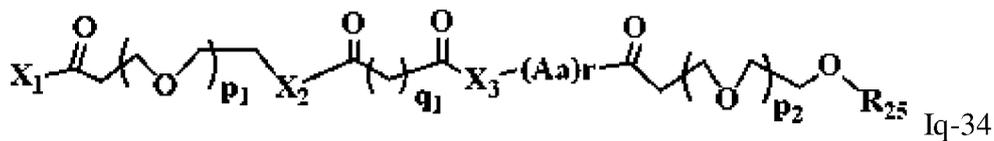




31,

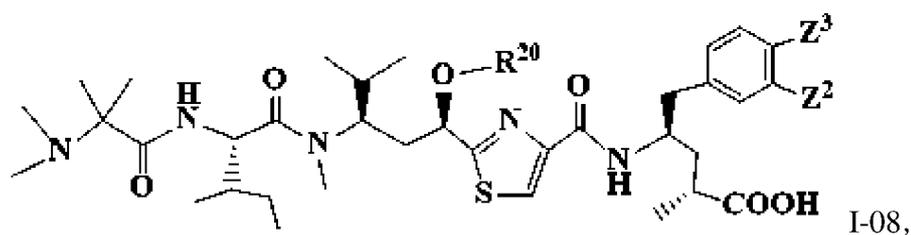
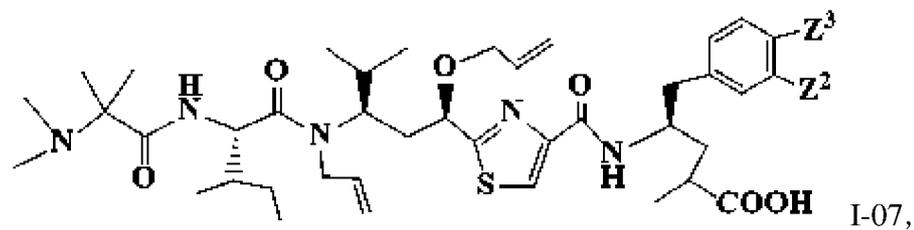
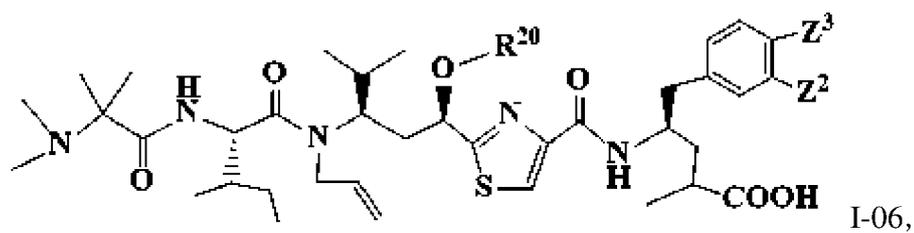
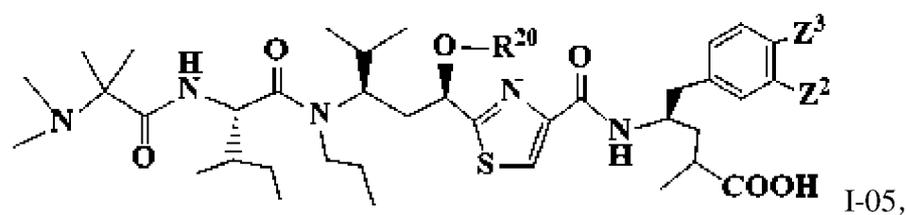
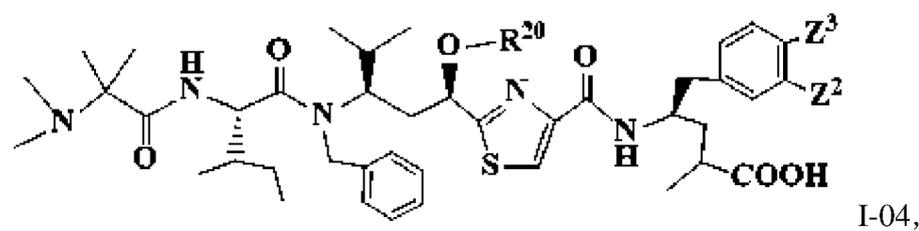
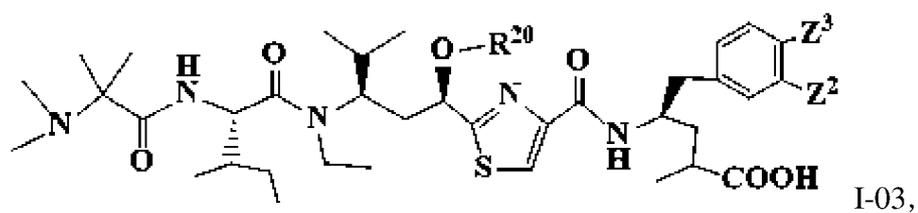
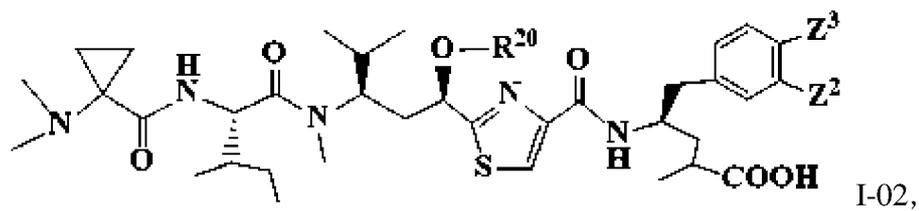
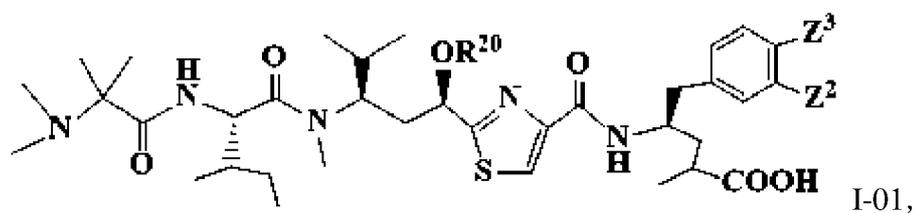


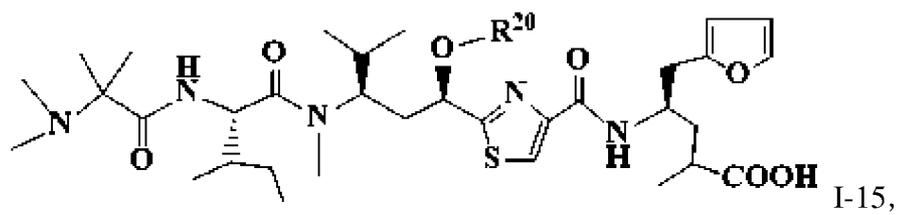
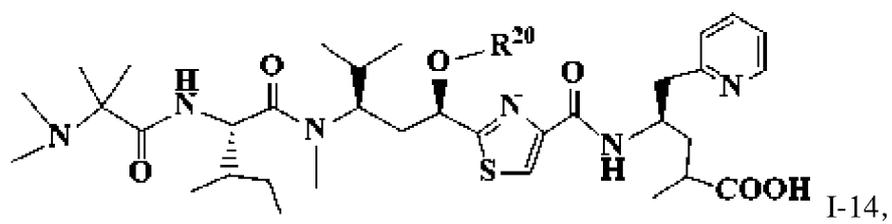
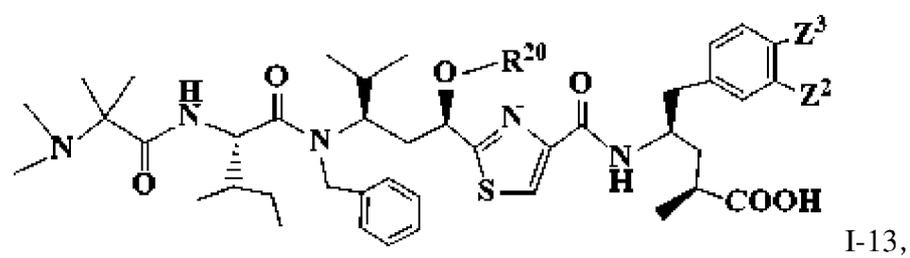
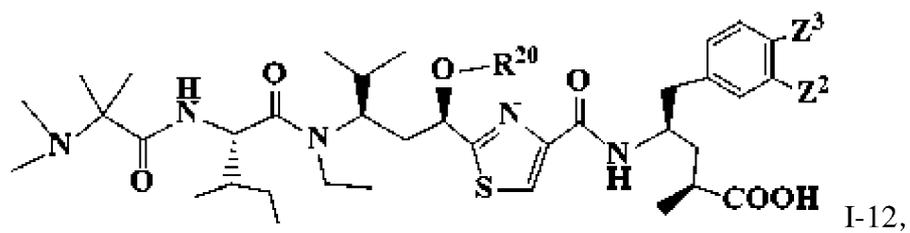
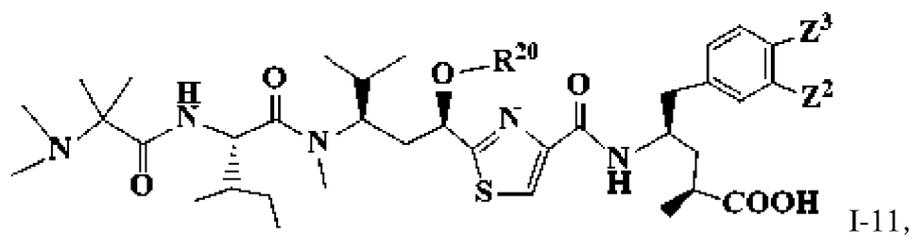
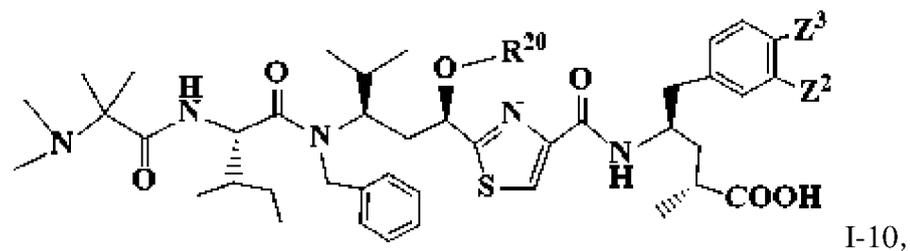
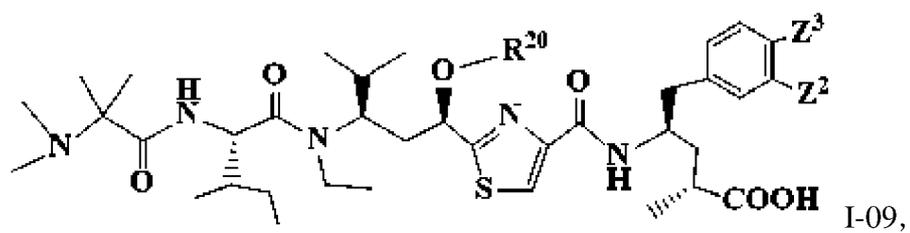
33,

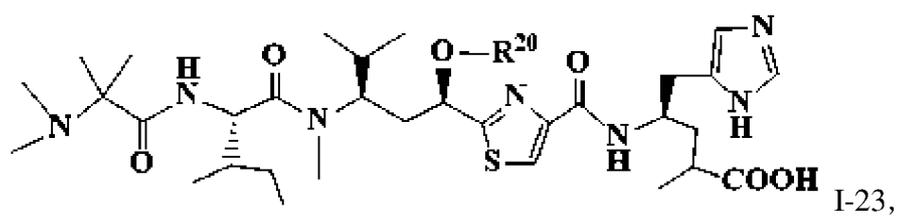
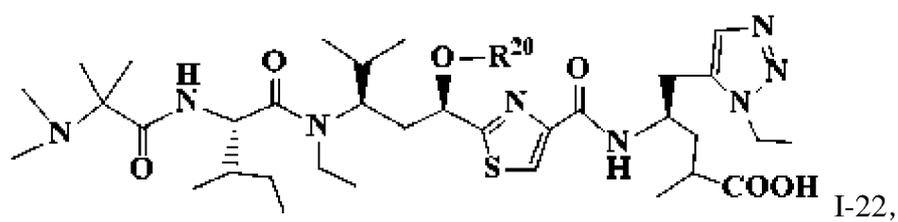
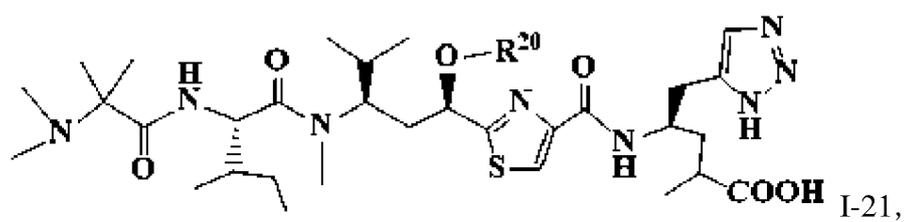
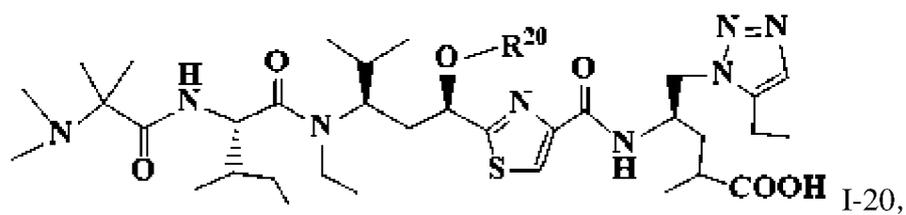
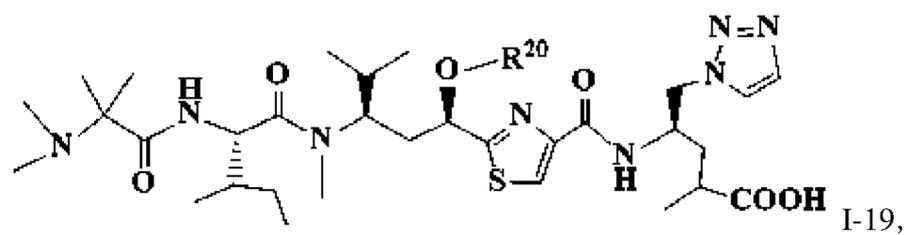
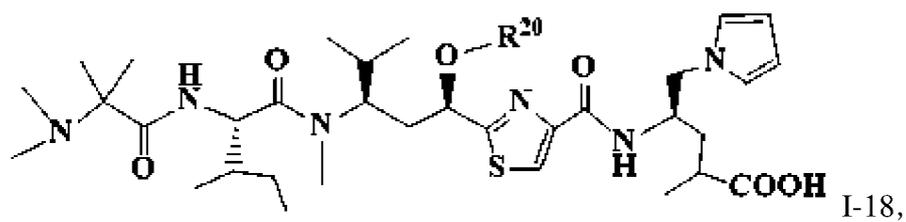
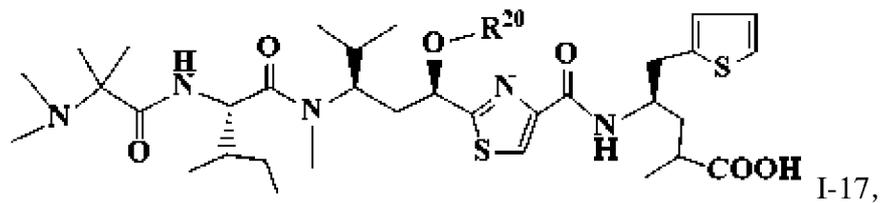
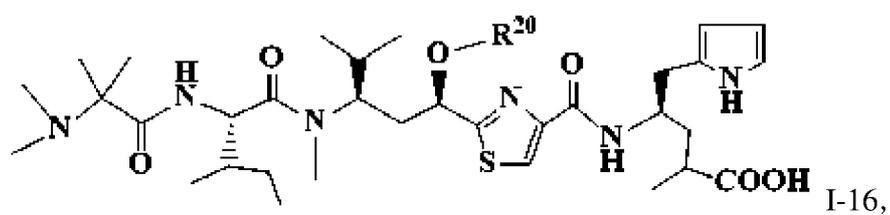


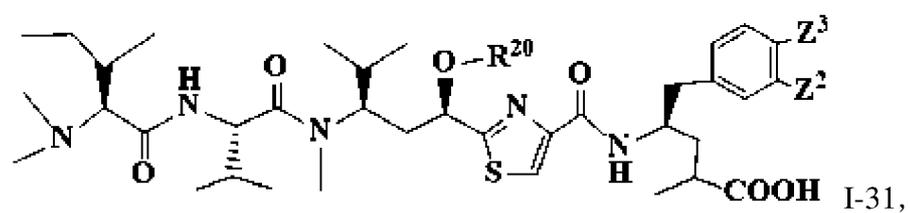
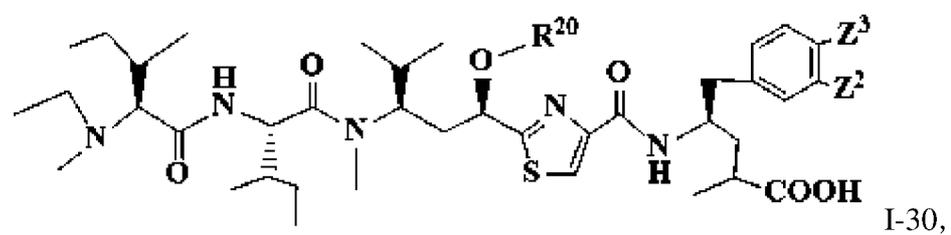
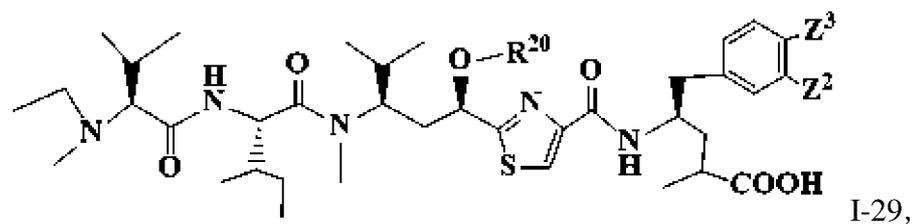
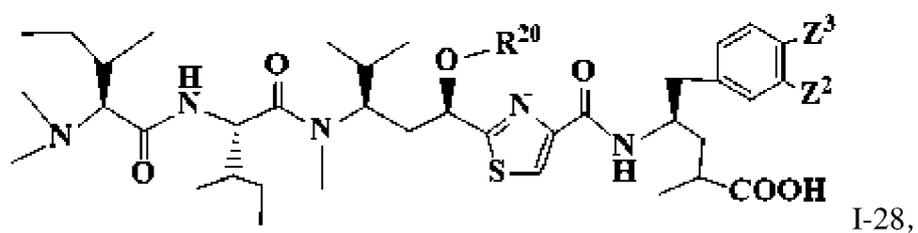
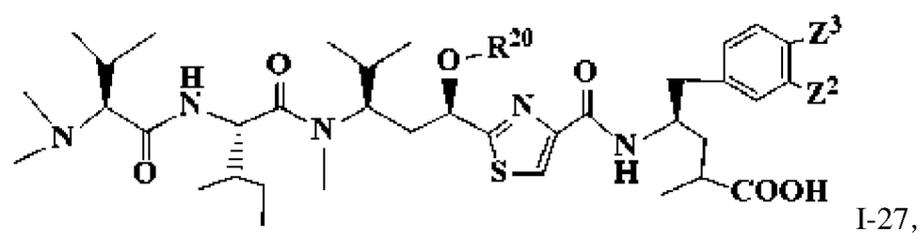
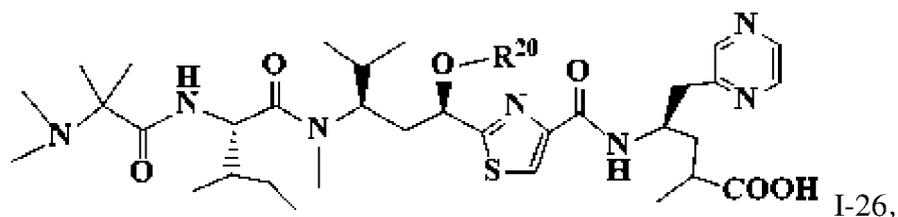
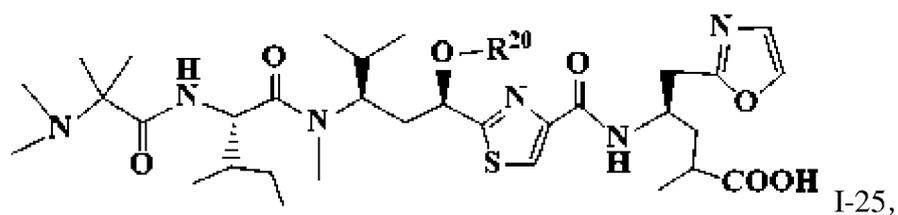
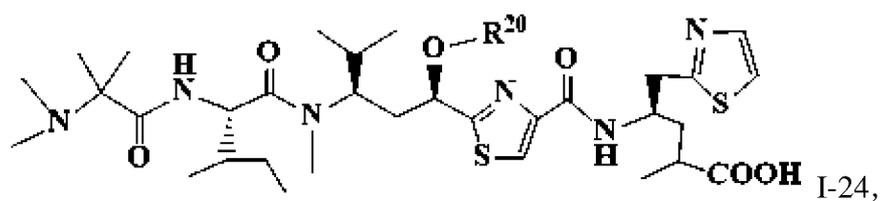
где  $R_{25}$  и  $R_{25'}$  независимо выбраны из H; HC(O), CH<sub>3</sub>C(O), CH<sub>3</sub>C(NH), C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкила, алкил-Y<sub>1</sub>-SO<sub>3</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>'R<sub>3</sub>'R<sub>4</sub>', C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> алкил-Y<sub>1</sub>-CONH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкилена, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> сложного эфира, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> простого эфира, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> амина, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> алкилкарбоксиламида, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> арила, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> гетероциклила, 1~24 аминокислот; C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> липида, C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> жирной кислоты или C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> жирного аммониевого липида; X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо выбраны из NH, N(R<sub>1</sub>'), O, CH<sub>2</sub>, S, C(O), S(O), S(O<sub>2</sub>), P(O)(OH), NHNH, CH=CH, Ar или (Aa)<sub>q1</sub>, q<sub>1</sub> = 0-24 (0-24 аминокислоты, q<sub>1</sub>=0, означает отсутствие); X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> независимо выбраны из NH, N(R<sub>1</sub>'), O, C(O), CH<sub>2</sub>, S, S(O), NHNH, C(O), OC(O), OC(O)O, OC(O)NH, NHC(O)NH, Ar или Ar или (Aa)<sub>q1</sub>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> и Y<sub>3</sub> могут независимо отсутствовать; p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> и p<sub>3</sub> независимо равны 0-100, но не равны 0 одновременно; q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub> и q<sub>3</sub> независимо равны 0-24; R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' и R<sub>4</sub>' независимо выбраны из H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; Aa представляет собой природную или не природную аминокислоту; Ar или (Aa)<sub>q1</sub> представляют собой одинаковые или разные последовательности пептидов; q<sub>1</sub>=0 означает отсутствие (Aa)<sub>q1</sub>;

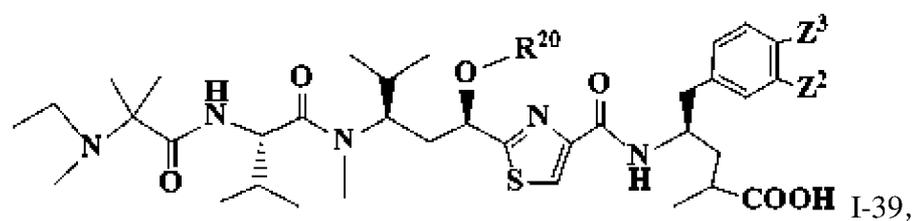
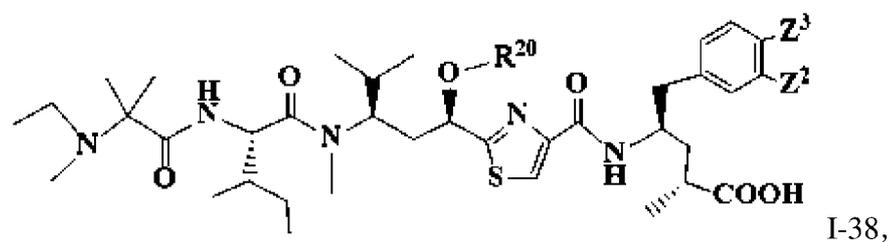
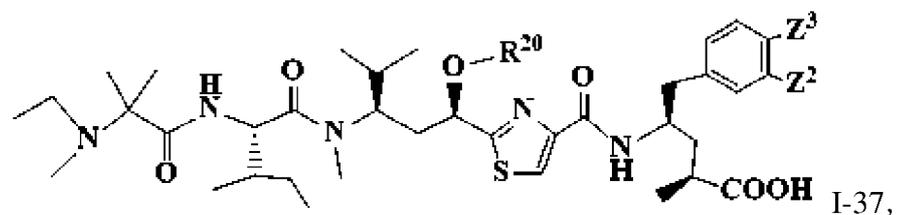
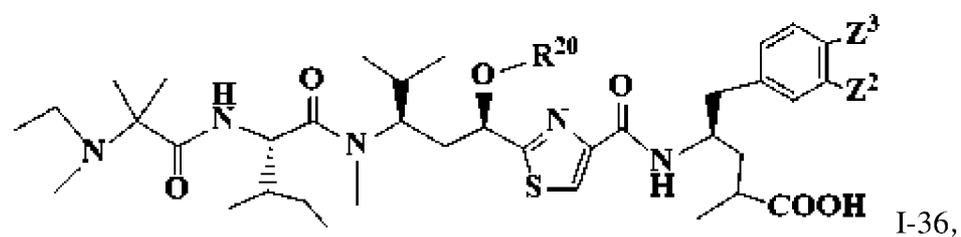
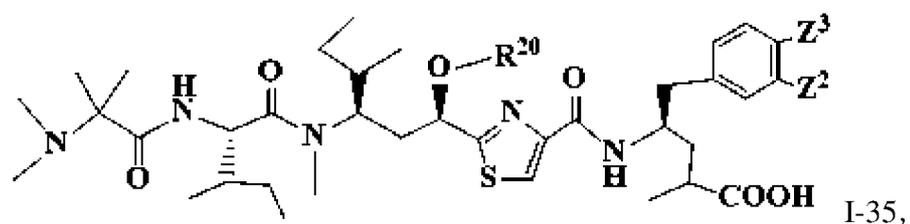
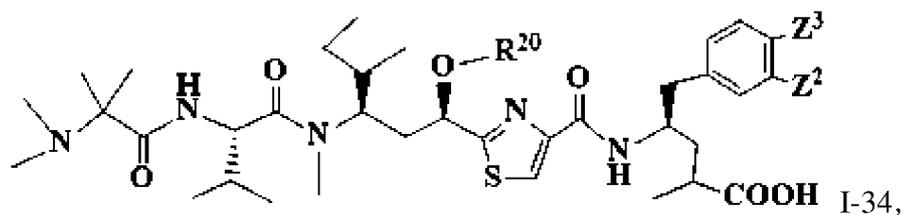
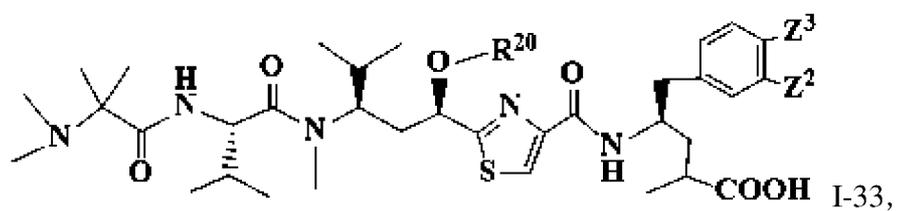
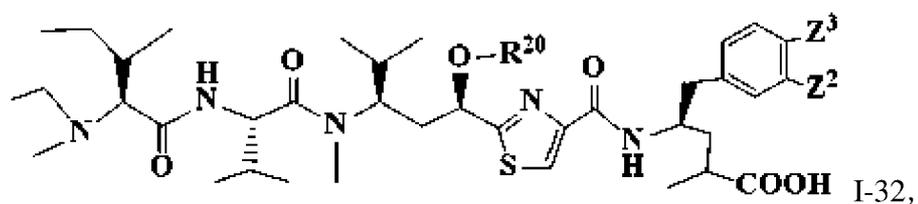
6. D (структура тубулизина) по пп. 1 2, 3 или 4 выбранная из структур I-01-I-75:

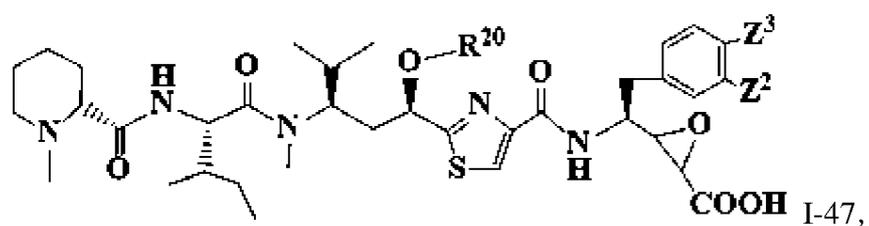
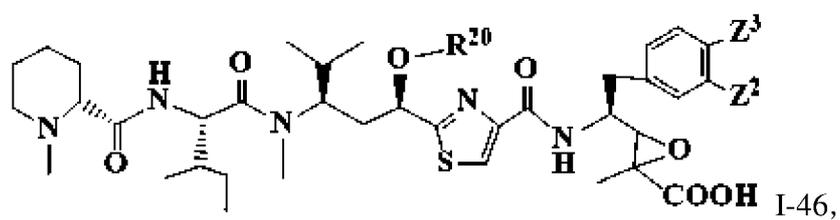
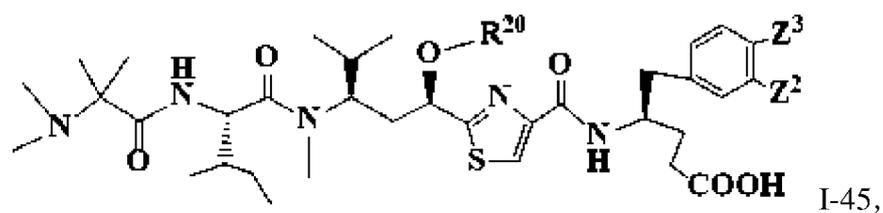
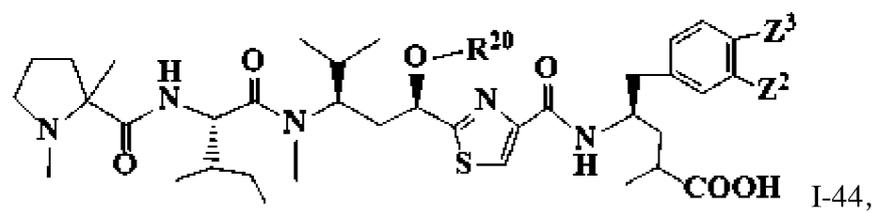
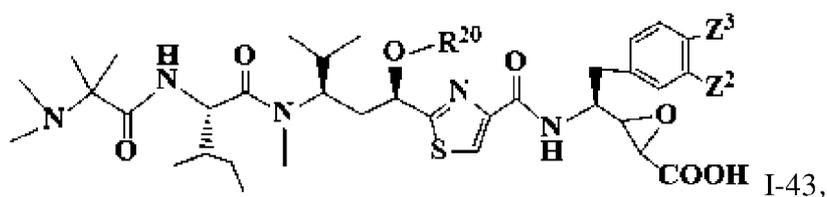
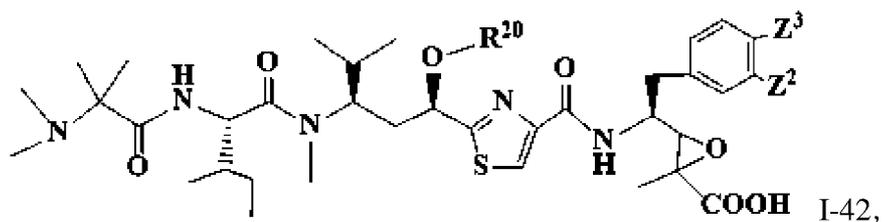
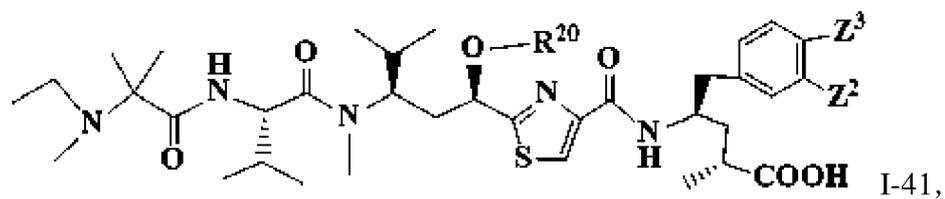
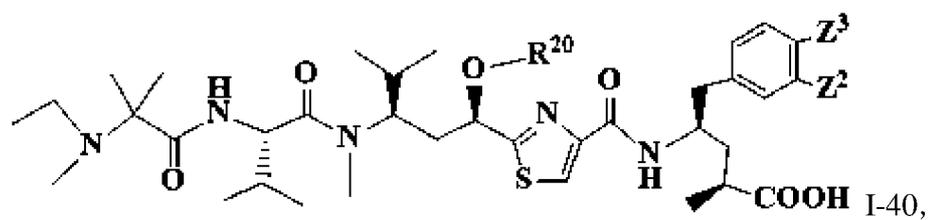


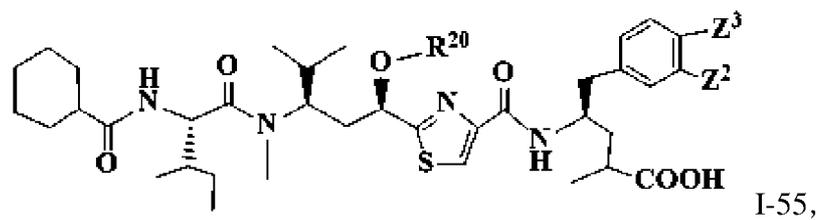
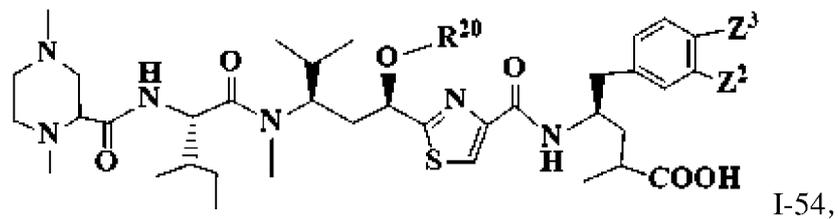
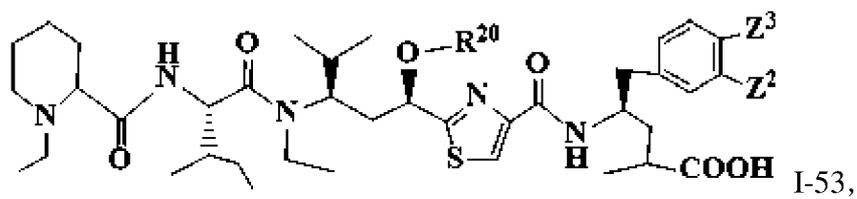
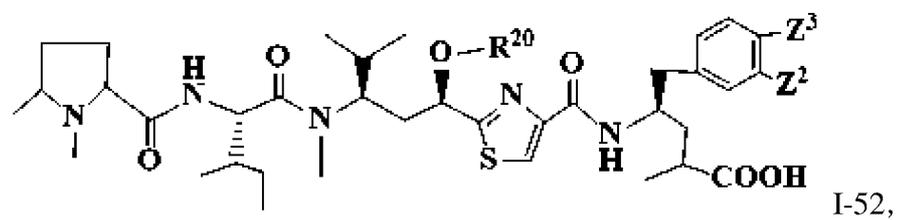
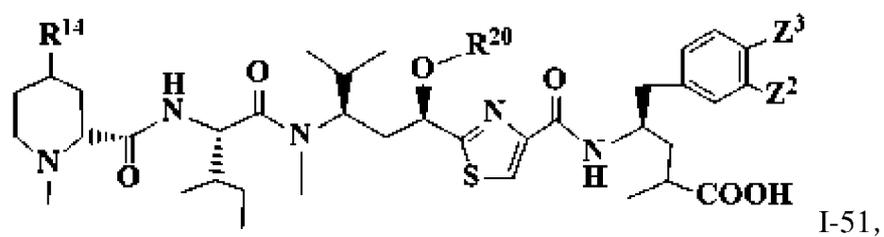
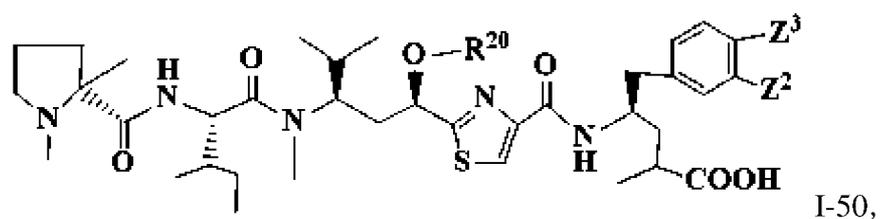
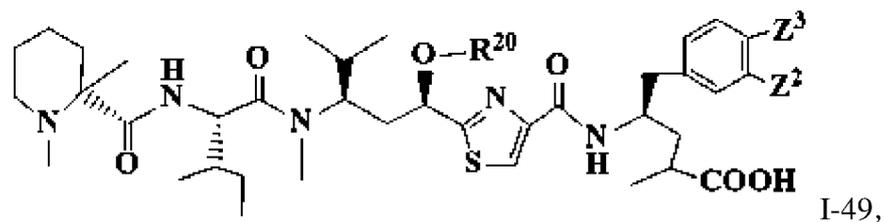
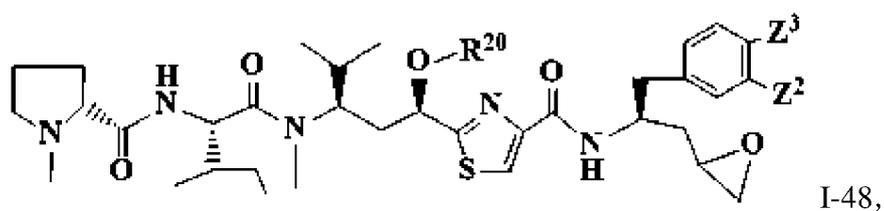


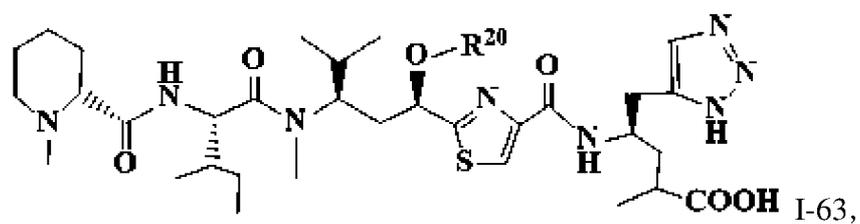
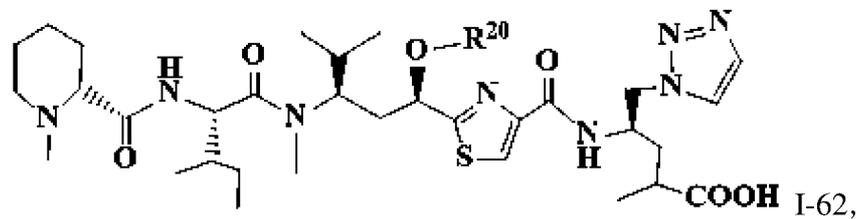
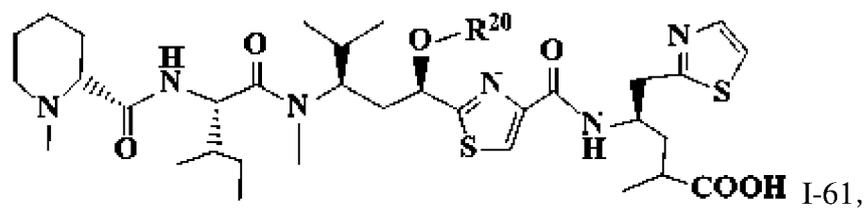
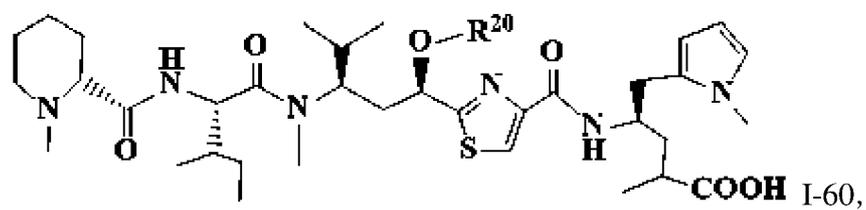
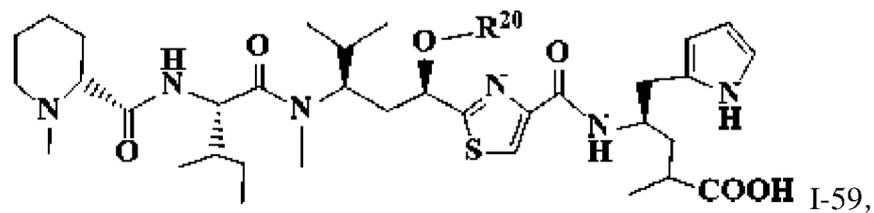
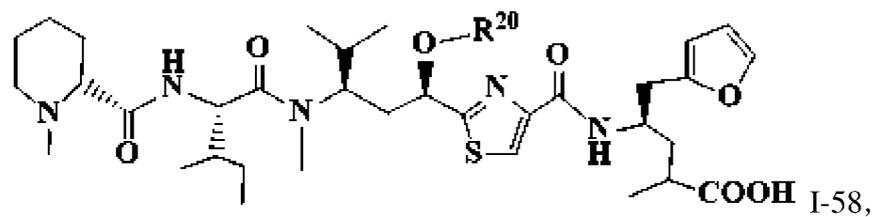
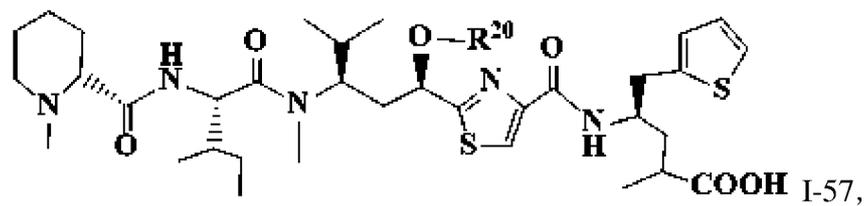
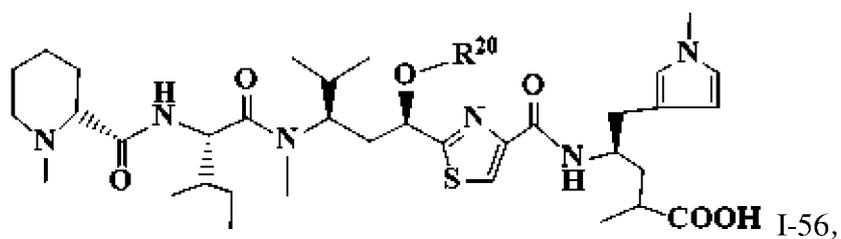


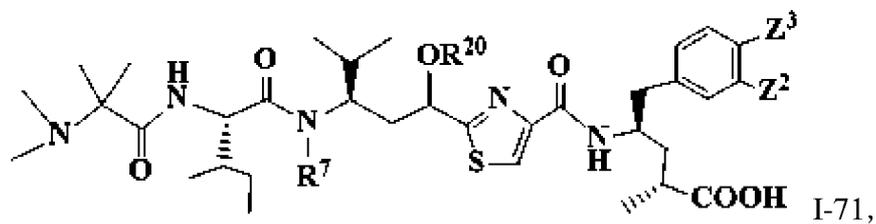
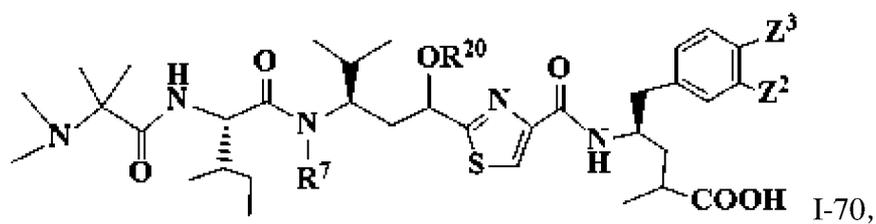
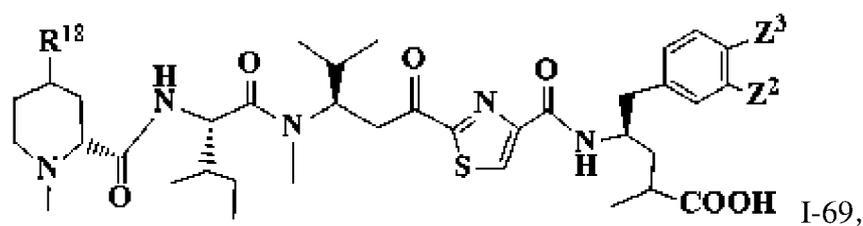
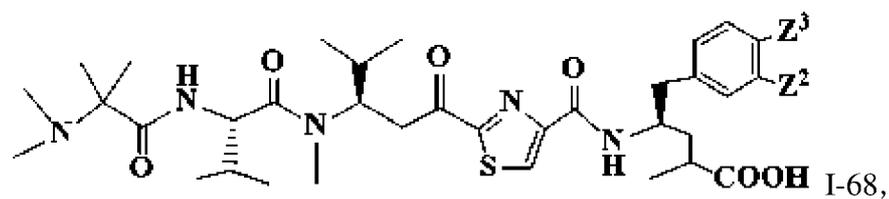
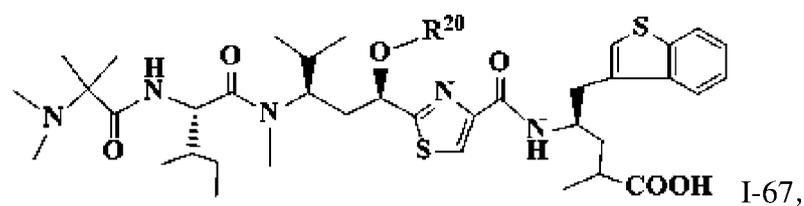
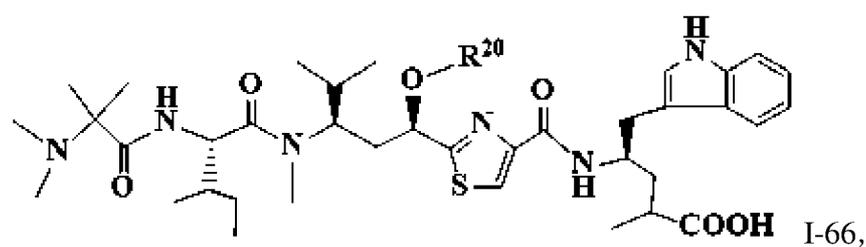
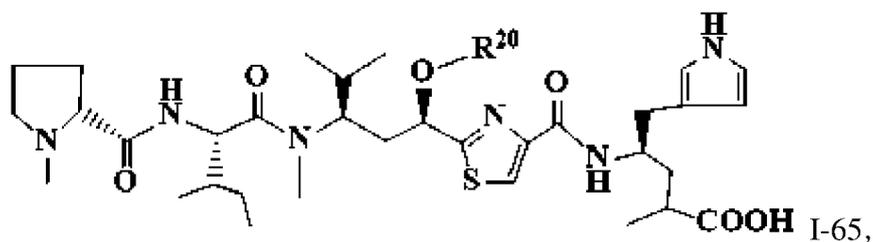
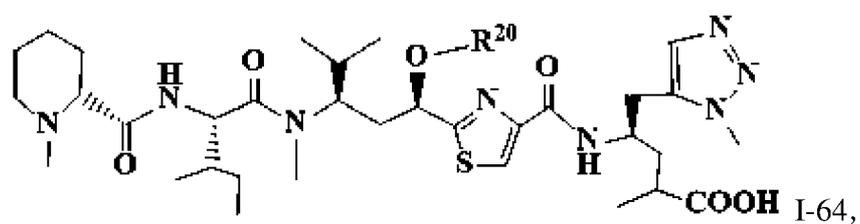


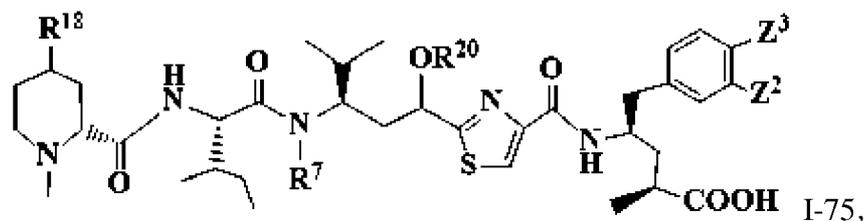
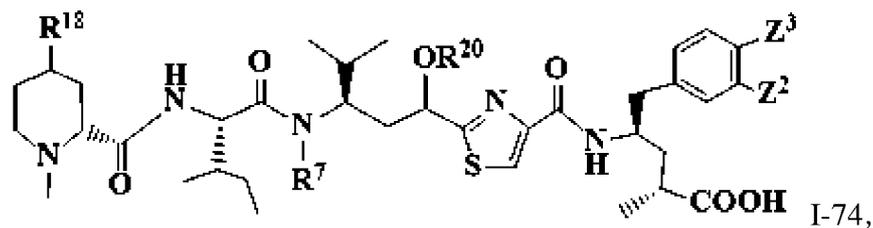
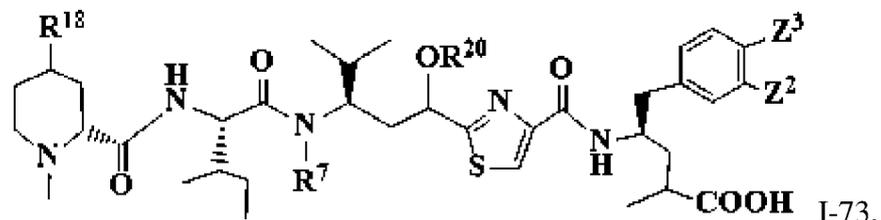
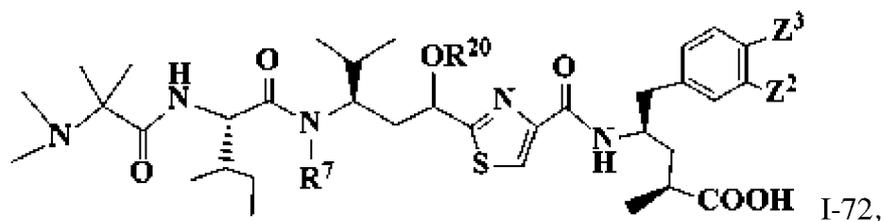








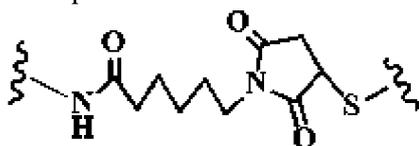




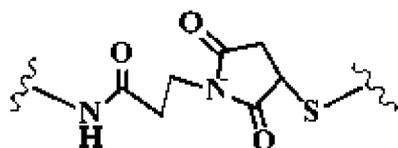
или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или гидратированных солей; или полиморфных кристаллических структур этих соединений; или их оптических изомеров, рацематов, диастереомеров или энантиомеров; где  $R^{20}$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероцикллил, карбоцикллил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат ( $-C(O)OR^{17}$ ), карбамат ( $-C(O)NR^{17}R^{18}$ ); или 1-8 атомов углерода сложных эфиров, простого эфира или амида; или 1~8 аминокислот; или полиэтиленоксигруппы формулы  $(OCH_2CH_2)_p$  или  $(OCH_2CH(CH_3))_p$ , где  $p$  представляет собой целое число от 0 до приблизительно 1000; или  $R^{20}$  отсутствует и кислород образует кетон, или комбинацию перечисленных выше групп;  $Z^2$  и  $Z^3$  независимо представляют собой H, OH,  $NH_2$ , O, NH, COOH, COO,  $C(O)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)NH$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $R^{18}$ ,  $OCH_2OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OC(O)OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OPO(OR^{18})_2$ ,  $NHPO(OR^{18})_2$ ,  $OP(O)(OR^{18})OP(O)(OR^{18})_2$ ,  $OC(O)R^{18}$ ,  $OC(O)NHR^{18}$ ,  $OSO_2(OR^{18})$ , O-( $C_4$ - $C_{12}$ -гликозид), линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил;  $C_3$ - $C_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероцикллил, карбоцикллил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат ( $-C(O)OR^{17}$ ), карбамат ( $-C(O)NR^{17}R^{18}$ );  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляют собой H,  $C_1$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкил или гетероалкил;  $C_2$ - $C_8$  линейный или разветвленный алкенил,

алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероцикл, карбоцикл, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат (-C(O)OR<sup>17</sup>), карбамат (-C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>); R<sup>19</sup> представляет собой H, OH, NH<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>(OR<sup>18</sup>), XCH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XPO(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XC(O)OP(O)(OR<sup>18</sup>)<sub>2</sub>, XC(O)R<sup>18</sup>, XC(O)NHR<sup>18</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил или карбоксилат; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арил или алкилкарбонил; или фармацевтические соли; X представляет собой O, S, NH, NHNH или CH<sub>2</sub>; R<sup>7</sup> соответствует определению, приведенному выше.

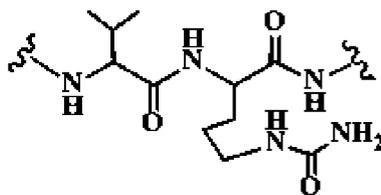
7. W, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub> по пп. 1, 2, 3 или 4 могут независимо состоять из одного или более линкерных компонентов со следующими структурами:



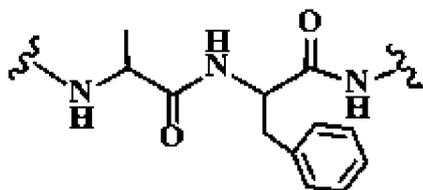
6-малеимидокапроил (MC),



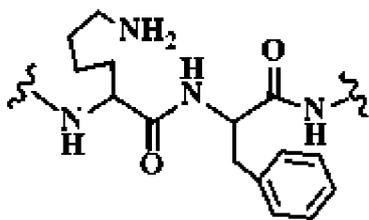
малеимидопропаноил (MP),



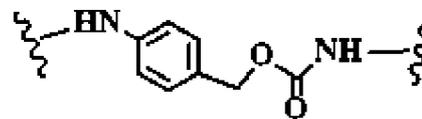
валин-цитруллин (val-cit),



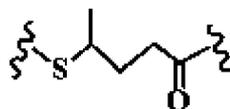
аланин-фенилаланин (ala-phe),



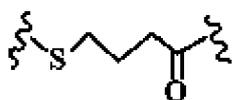
лизин-фенилаланин (lys-phe),



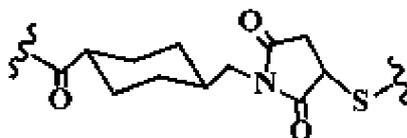
п-аминобензилоксикарбонил (PAB),



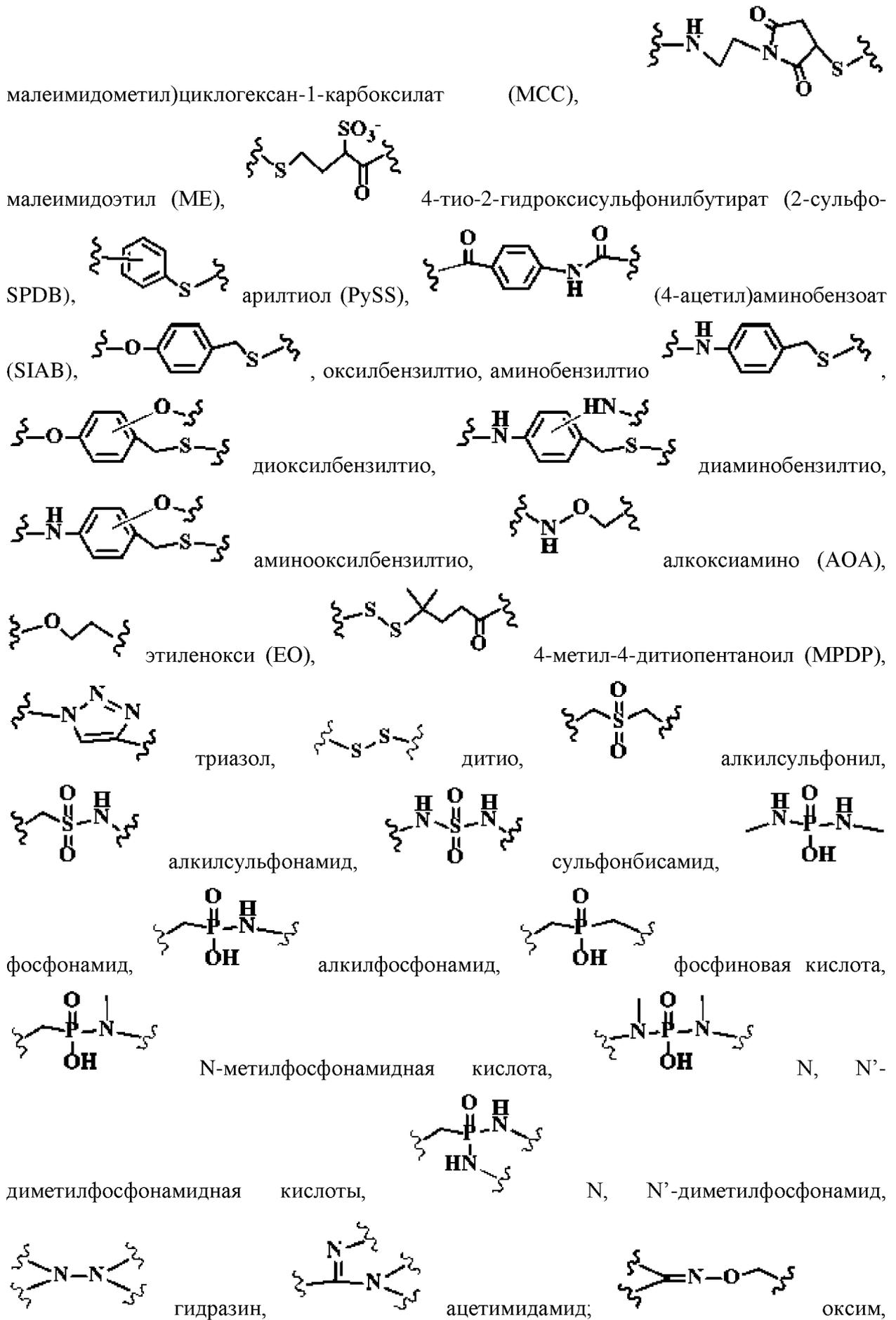
4-тиопентаноат (SPP),

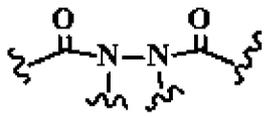


4-тиобутират (SPDB),

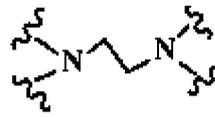


4-(N-





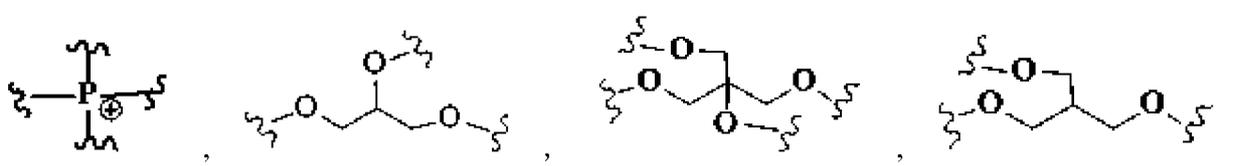
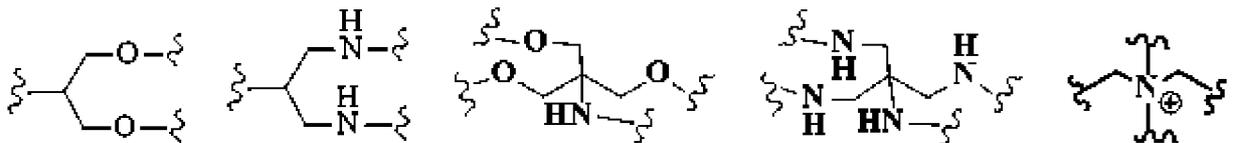
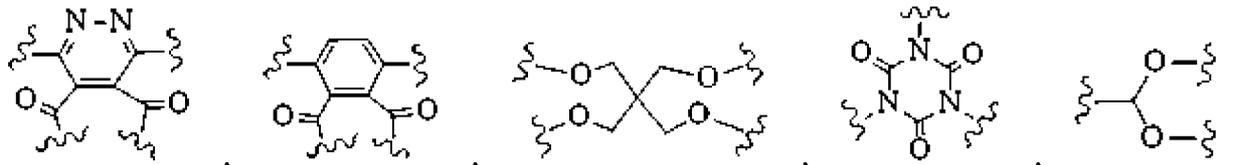
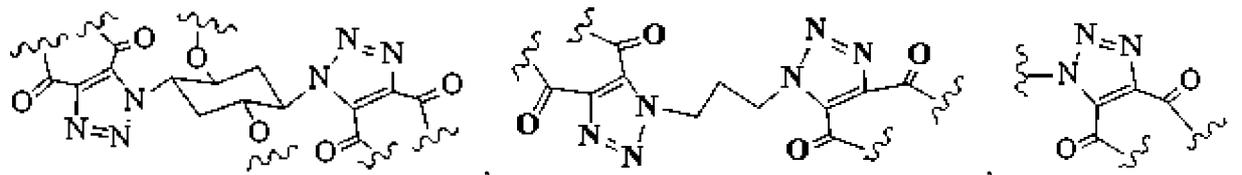
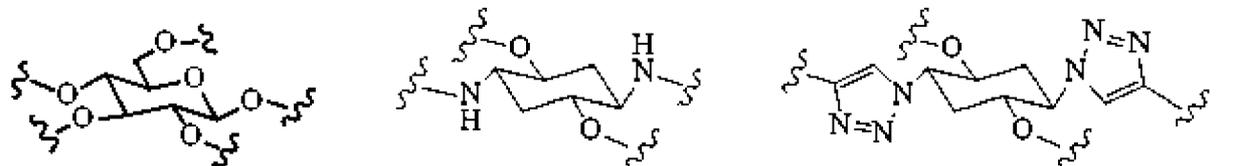
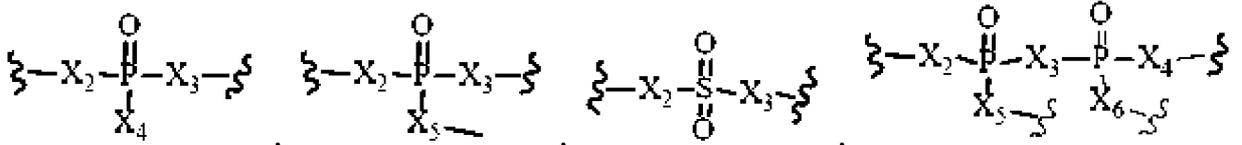
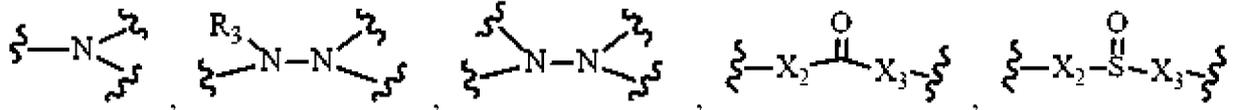
ацетилацетогидразид,



аминоэтиламин,

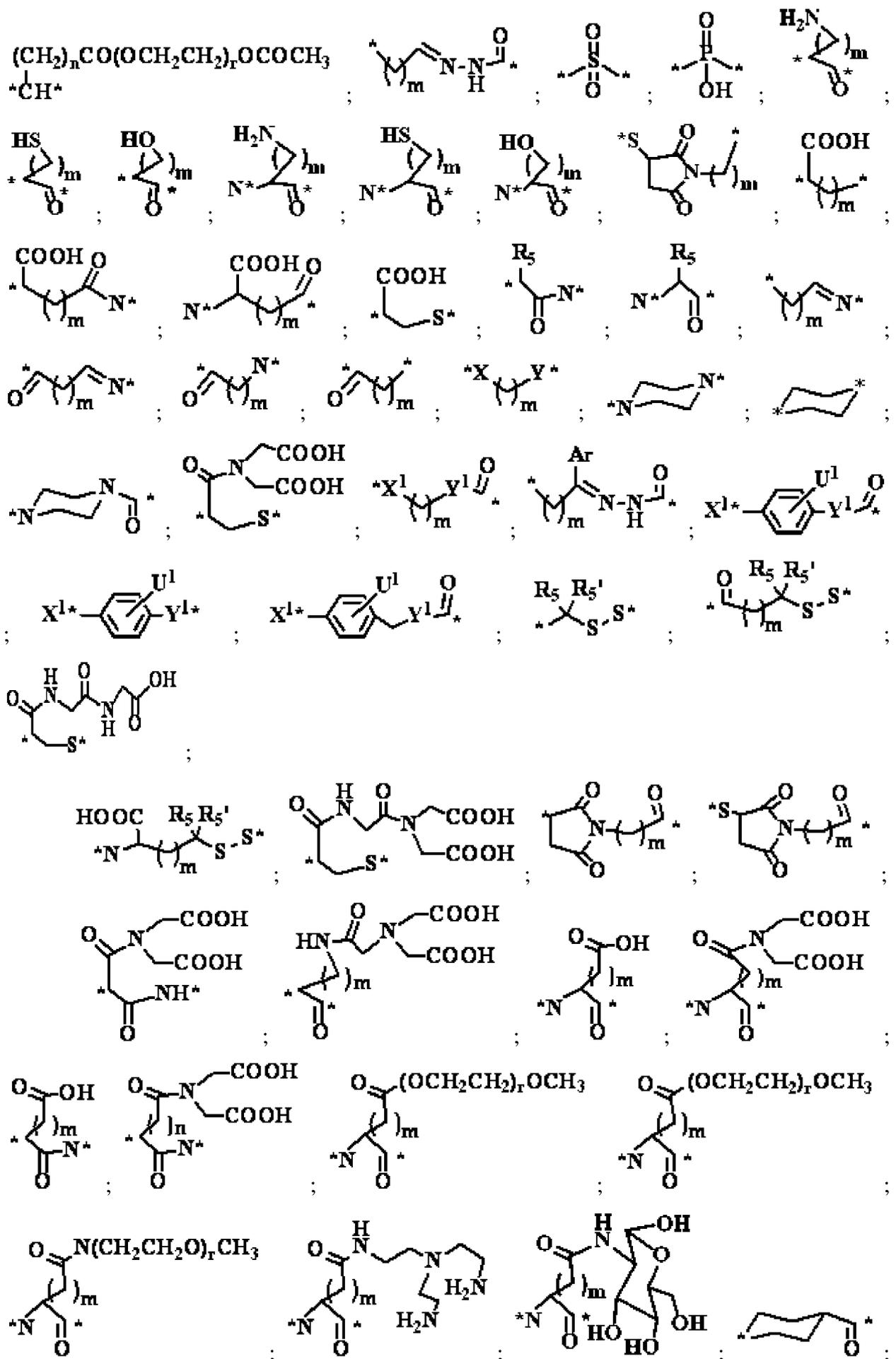


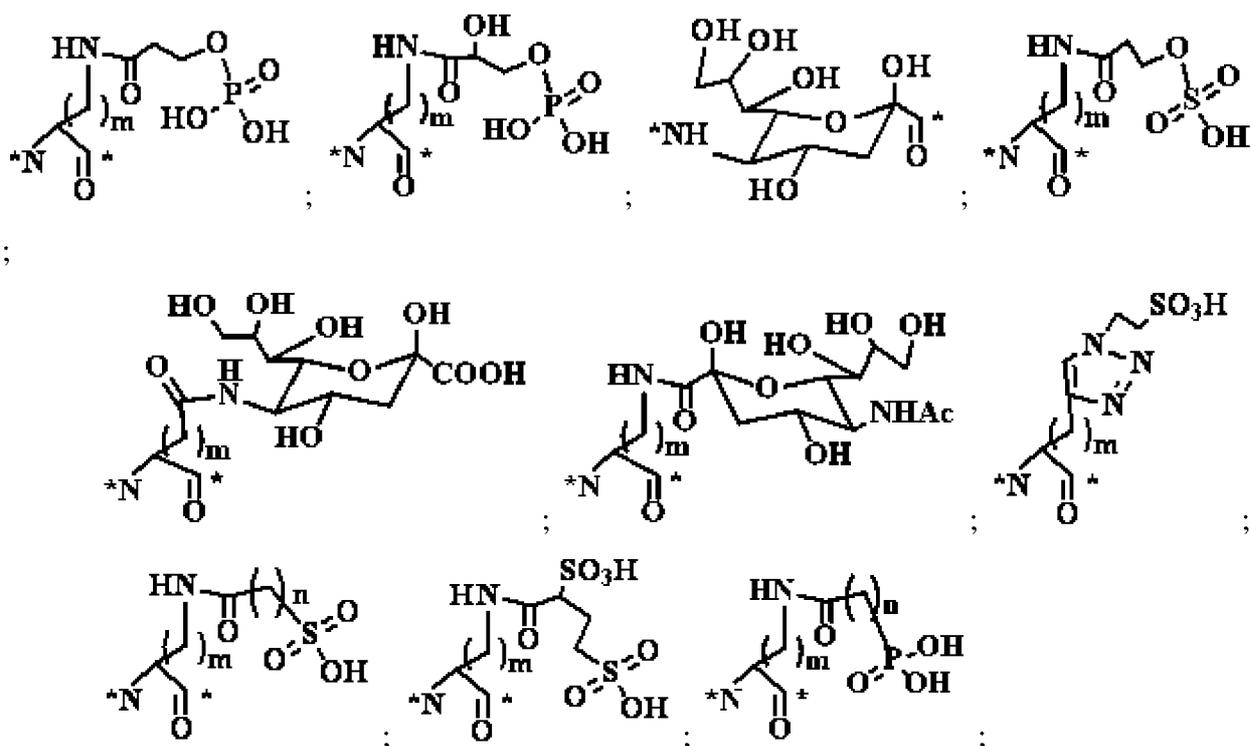
аминоэтил-аминоэтиламин или L- или D-природные или неприродные пептиды, содержащие 1-20 одинаковых или разных аминокислот;



где  $\sim$  представляет собой участок связывания;  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ , или  $X_6$ , независимо выбраны из NH; NHNH; N( $R_3$ ); N( $R_3$ )N( $R_3$ ); O; S; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> арила, Ar-алкила, гетероцикла, карбоцикла, циклоалкила,







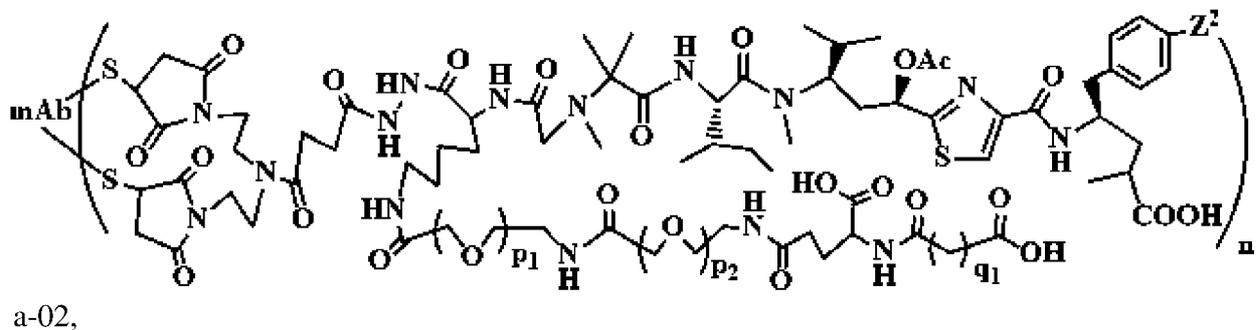
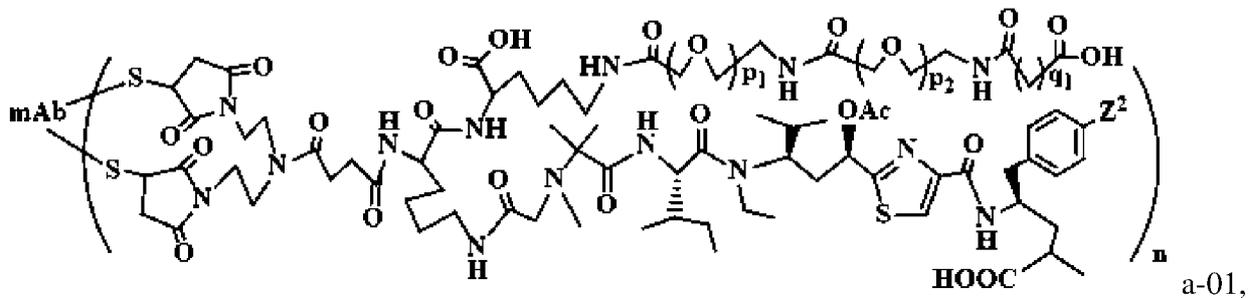
где (\*) атом представляет собой участок присоединения.  $X^1$ ,  $Y^1$ ,  $U^1$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$  являются такими, как определено выше;  $r$  равен 0~100;  $m$  и  $n$  независимо равны 0~20;

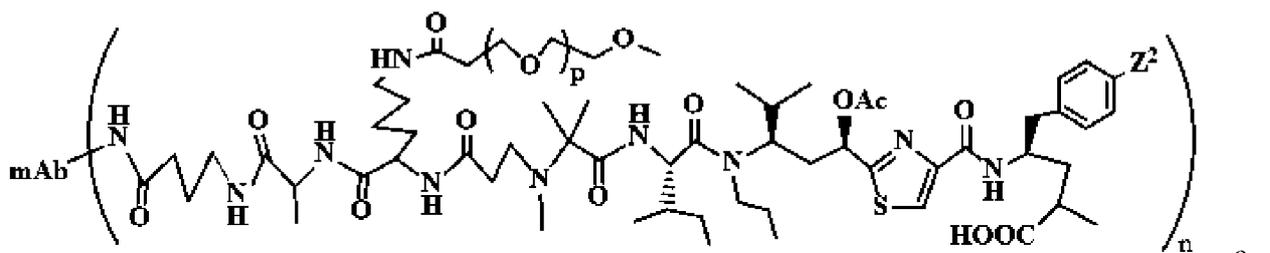
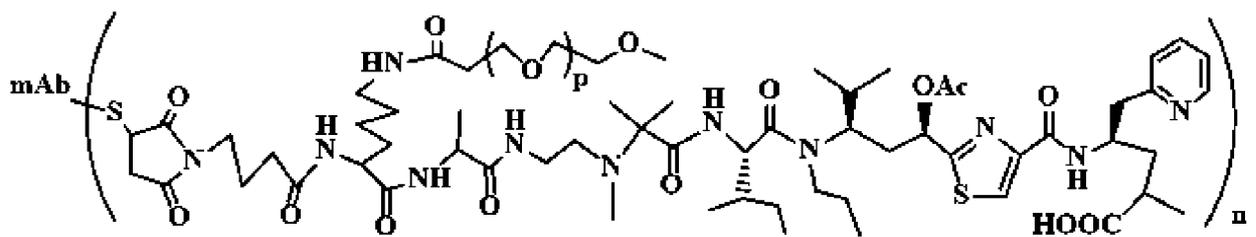
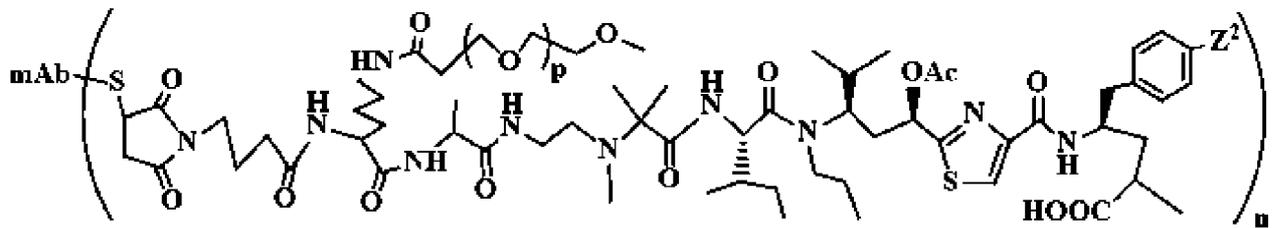
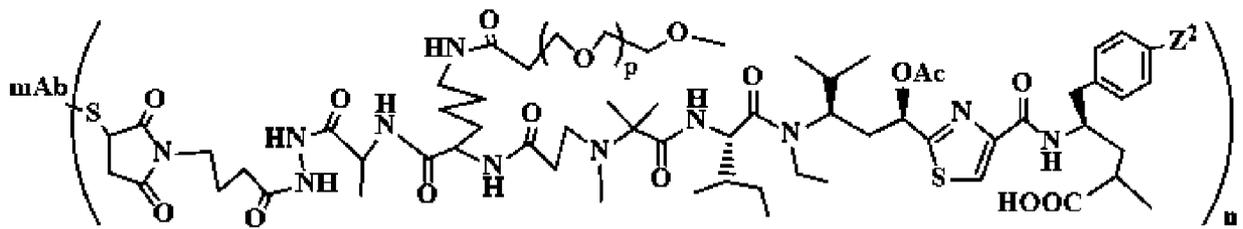
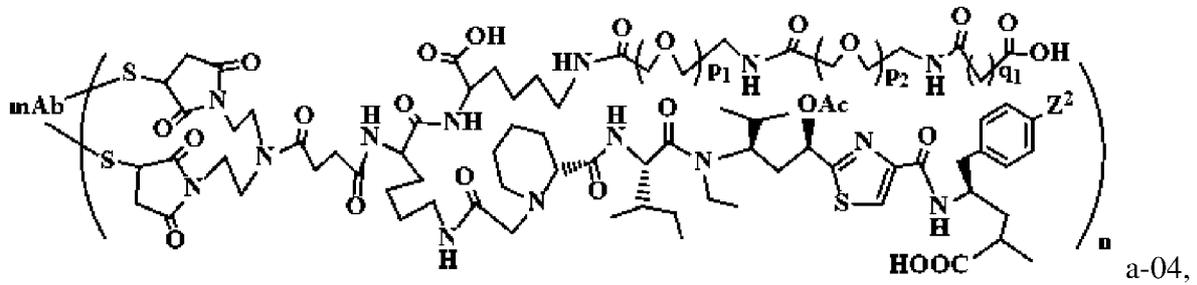
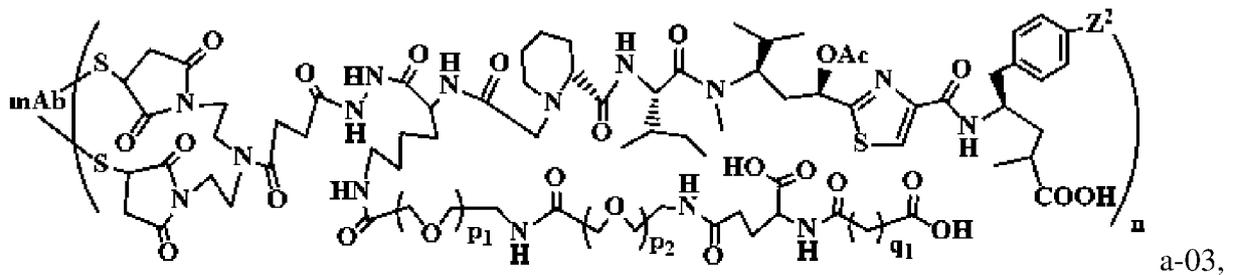
(С): высвобождаемого компонента, который включает по меньшей мере одну связь, которая может быть разорвана в физиологических условиях: рН-лабильная, кислотно-лабильная, щелочно-лабильная, окислительно-лабильная, метаболически лабильная, биохимически лабильная или фермент-лабильная связь, которая имеет одну из следующих структур:

$-(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-(Aa)_r-$   
 $(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t-$ ,  $-(CR_5R_6)_m-$   
 $(CR_7=CR_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m$ -фенил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -фурил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -  
оксазолил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -тиазолил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CCR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_t$ -тиенил-  
CO(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_t$ -имидазолил-CO-(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_t$ -морфолино-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  
 $-(CR_5R_6)_t$ -пиперазино-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-(CR_5R_6)_t$ -N-метилпиперазин-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-$   
 $(CR_5R_6)_m$ -(Aa)<sub>t</sub>фенил-,  $-(CR_5R_6)_m$ -(Aa)<sub>t</sub>фурил-,  $-(CR_5R_6)_m$ -оксазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -  
тиазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -тиенил-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -имидазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(C R_5R_6)_m$ -  
морфолино-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -пиперазино-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-(CR_5R_6)_m$ -N-метилпиперазино-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-$   
 $K(CR_5R_6)_m(Aa)_r(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(Aa)_r(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-K(Aa)_r-$   
 $(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CR_7R_8)_n(OCH_2CH_2)_r(Aa)_t-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m-$   
 $(CR_7=CR_8)(CR_9R_{10})_n(Aa)_t(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r-$ ,  $-$

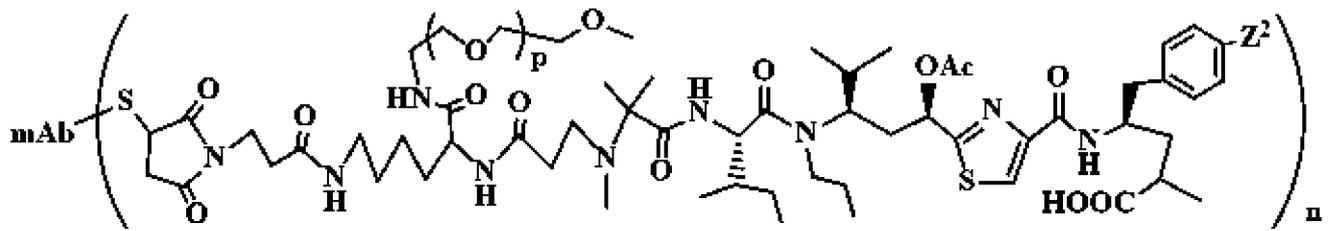
$K(CR_5R_6)_m(Aa)_t(NR_{11}CO)(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(NR_{11}CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(OCNR_7)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m(CO)(Aa)_t(CR_9R_{10})_n(OCH_2CH_2)_r$ ,  $-K(CR_5R_6)_m$ -фенил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -фурил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -оксазолил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -тиазолил-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -морфолино-CO-(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -пиперазино-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -N-метилпиперазин-CO(Aa)<sub>t</sub>(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>n</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -фенил-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -фурил-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -оксазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -тиазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -тиенил-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -имидазолил(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -морфолино(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -пиперазино-(Aa)<sub>t</sub>-,  $-K(CR_5R_6)_m$ -N-метилпиперазино(Aa)<sub>t</sub>-; где m, Aa, n и p являются такими, как описано выше; t и r независимо равны 0-100; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо выбраны из H; галогенида; C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила; C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> арила, алкенила, алкинила, простого эфира, сложного эфира, амина или амида, которые необязательно замещены одним или более галогенидами, CN, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sub>1</sub>, арила, гетероцикла, S(O)R<sub>1</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OR<sub>1</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -CONR<sub>1</sub>, -PO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub>H или P(O)R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>; K представляет собой NR<sub>1</sub>, -SS-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -C(=O)O-, -C=NH-O-, -C=N-NH-, -C(=O)NH-NH-, O, S, Se, B, Нет (гетероциклическое или гетероароматическое кольцо, имеющее C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) или пептиды, содержащие 1-20 аминокислот.

9. Соединение конъюгата формулы (I) по п. 1, имеющее следующие структуры от a-01 до a-100:

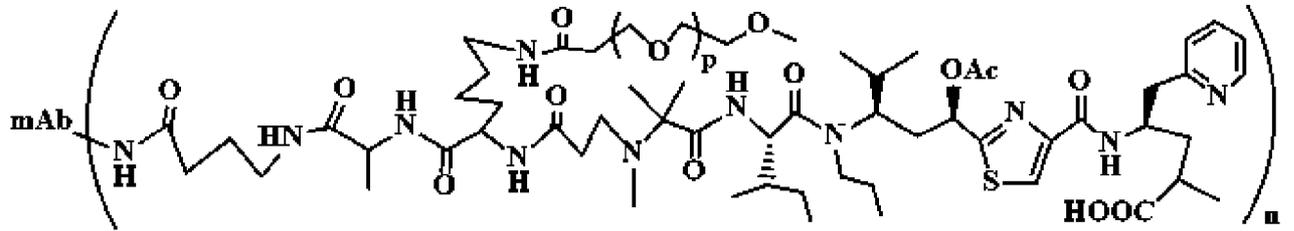




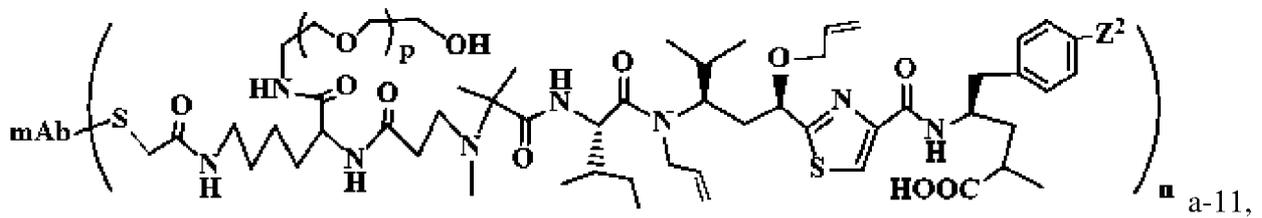
08,



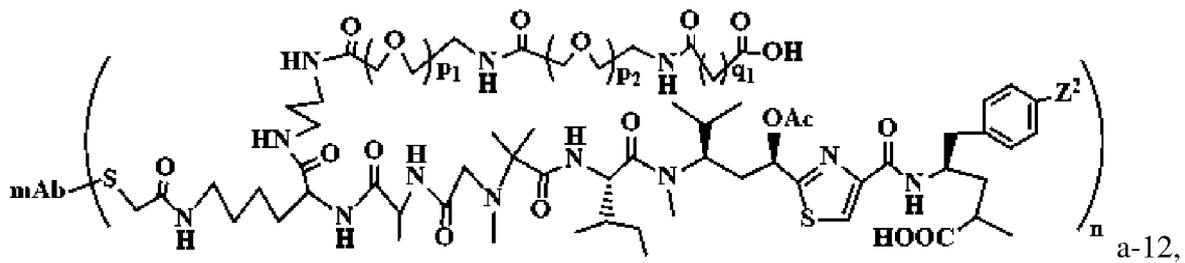
a-09,



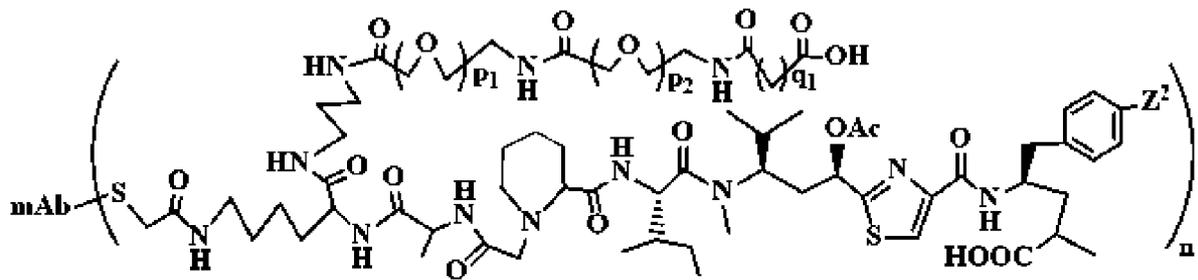
a-10,



a-11,

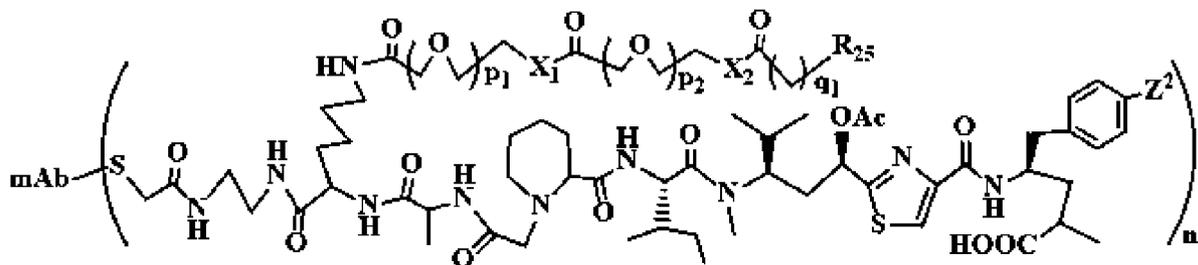


a-12,



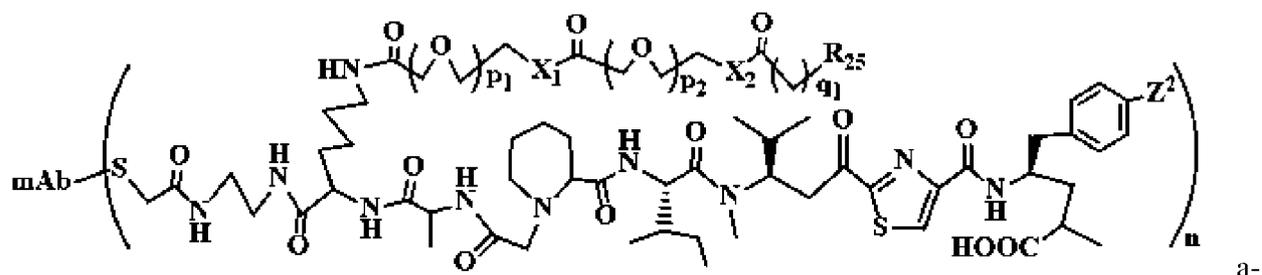
a-

13,

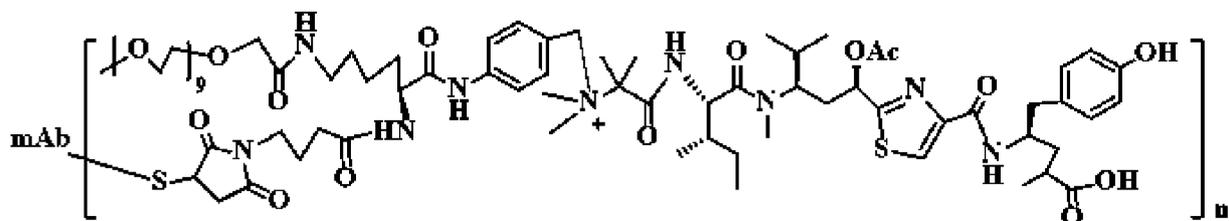


a-

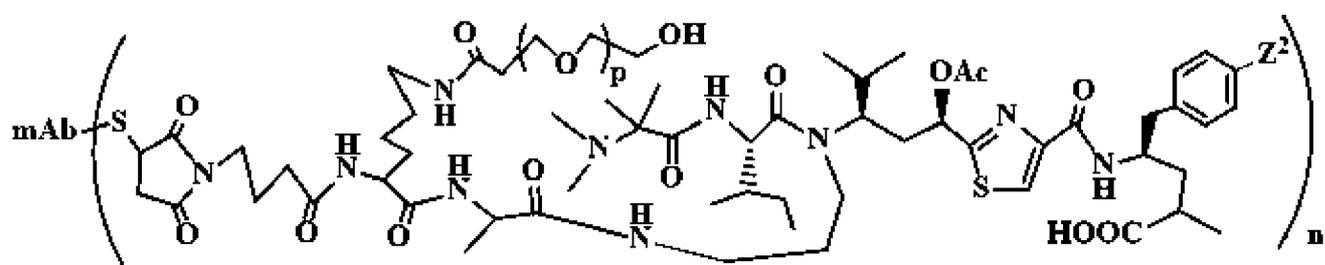
14,



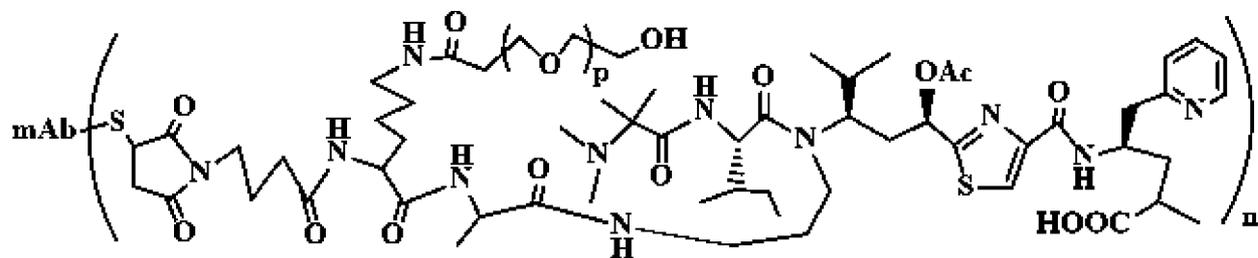
15,



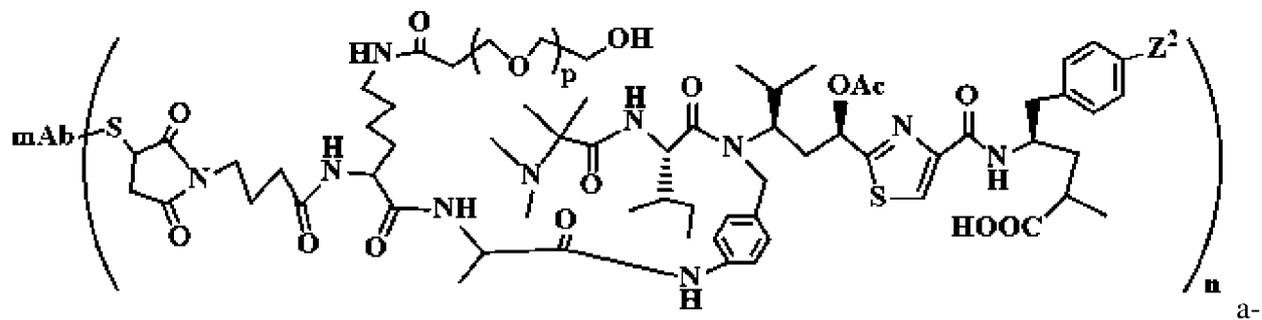
a-16,



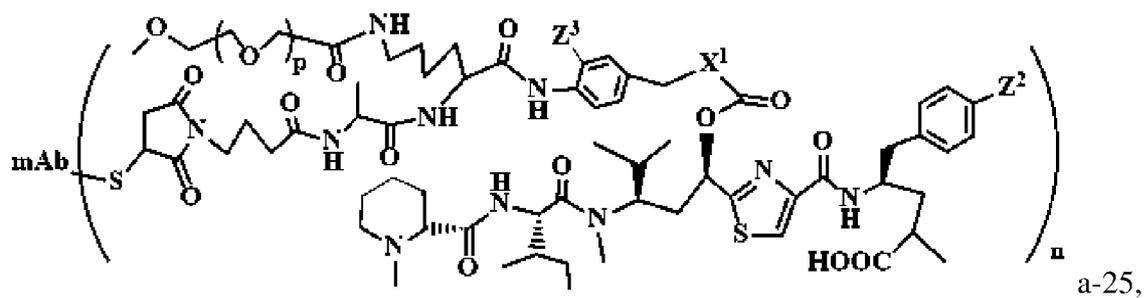
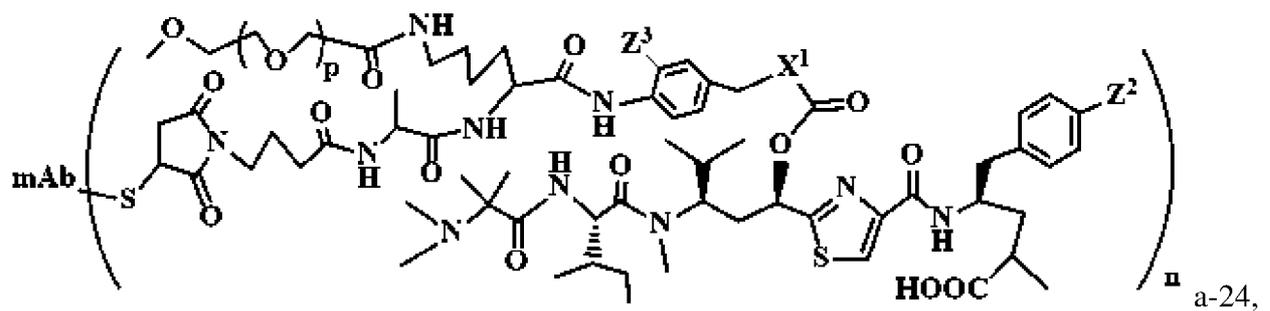
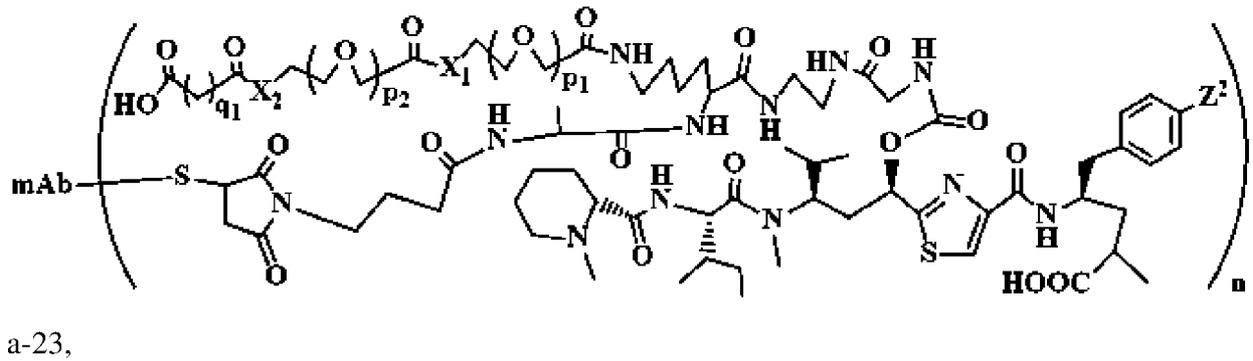
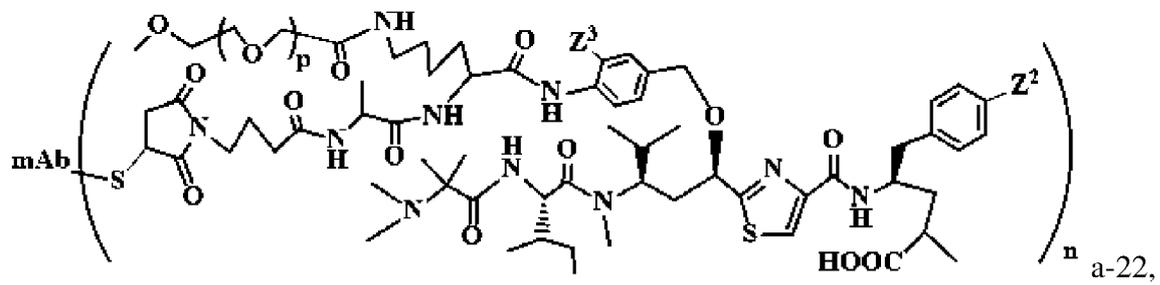
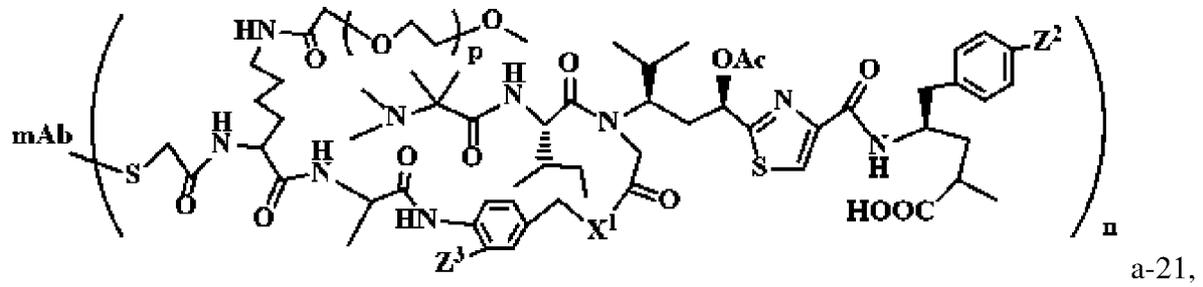
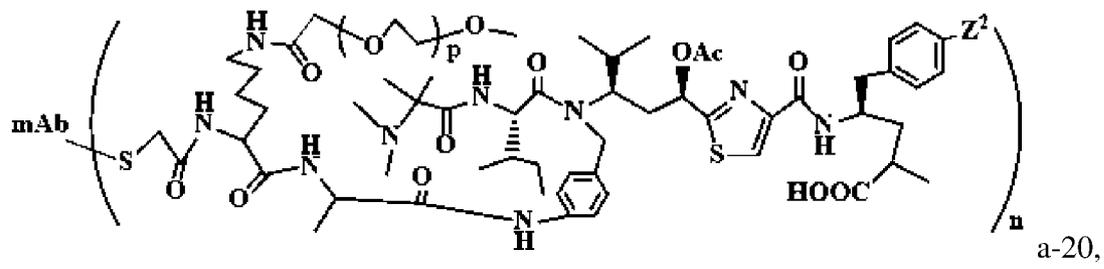
a-17,



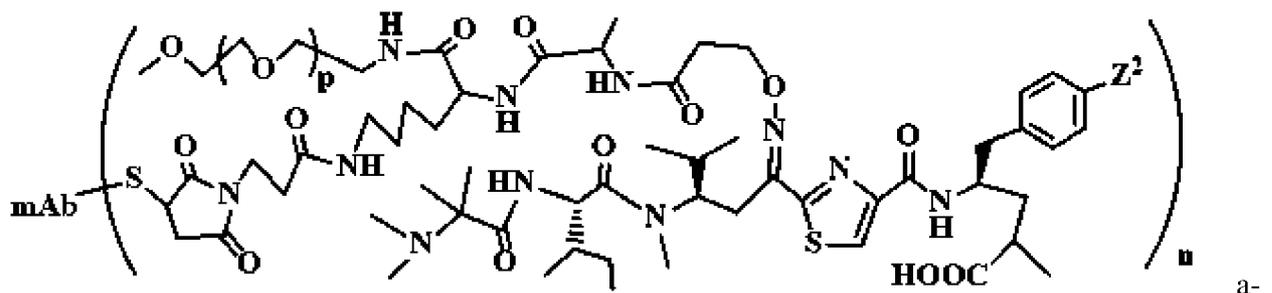
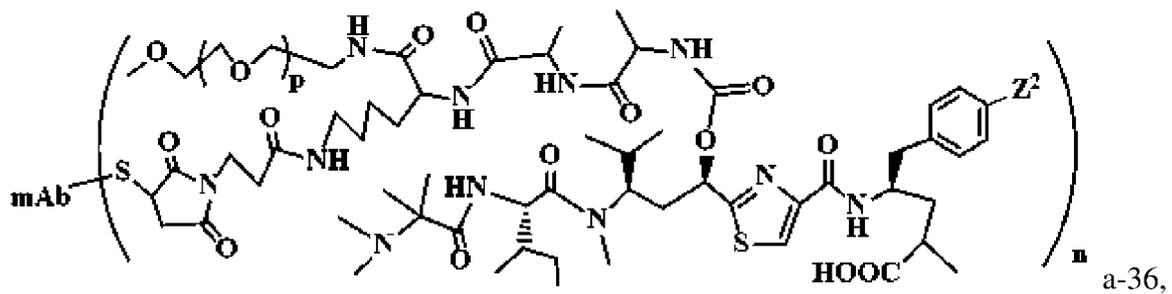
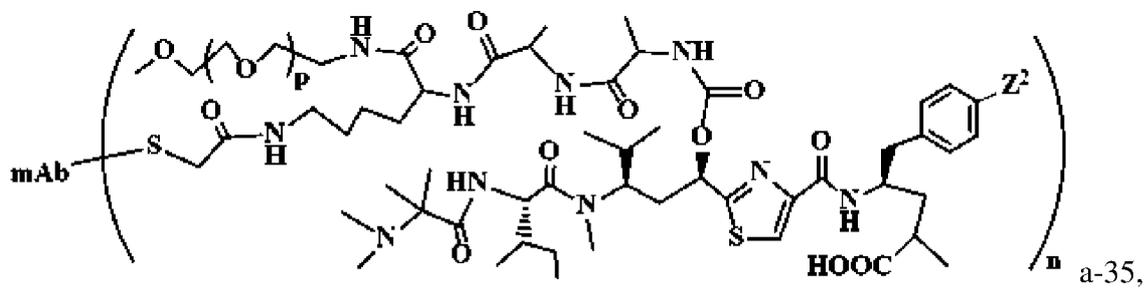
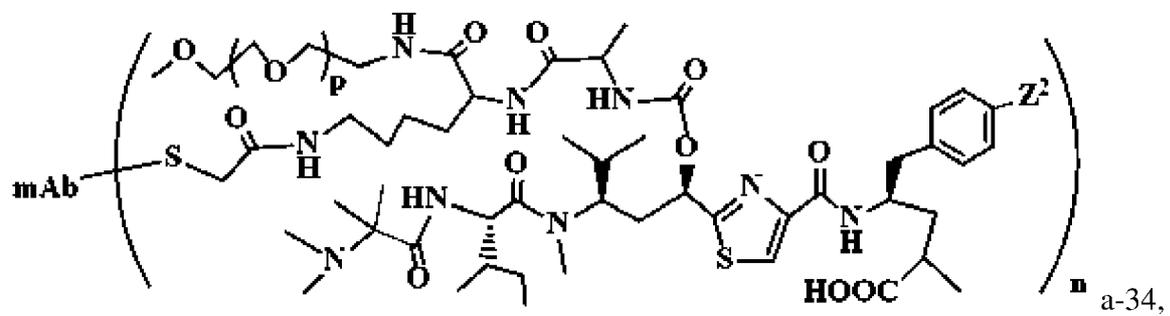
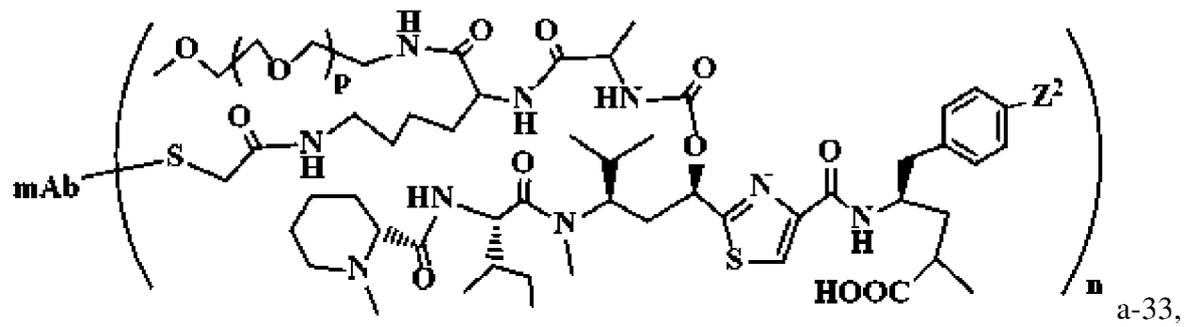
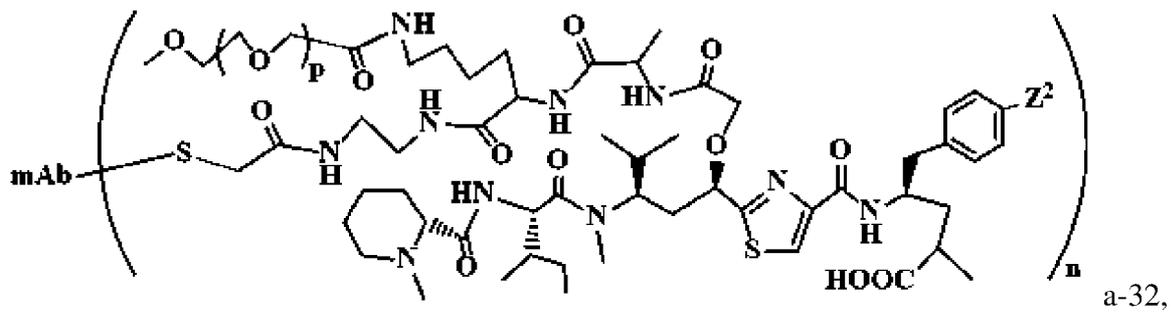
a-18



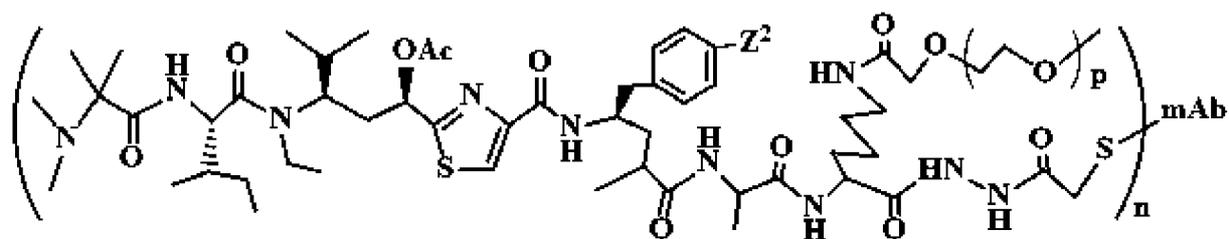
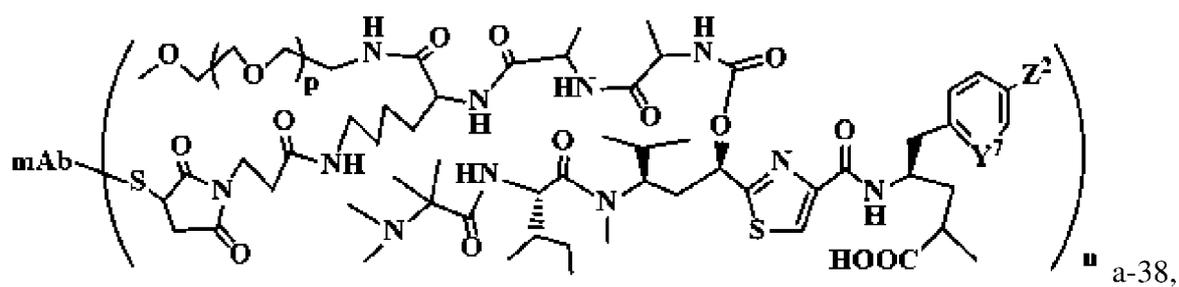
19,



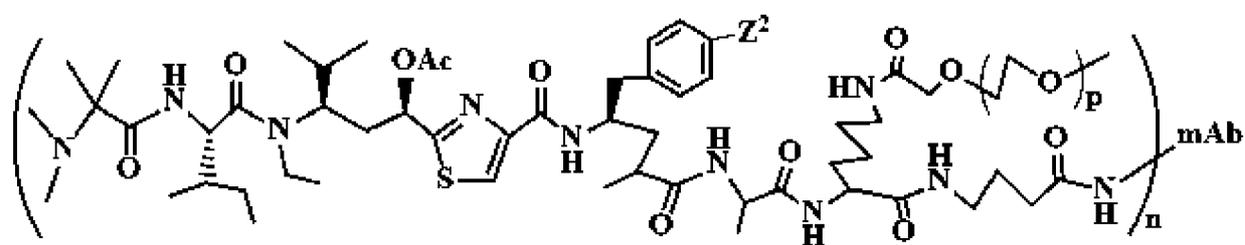




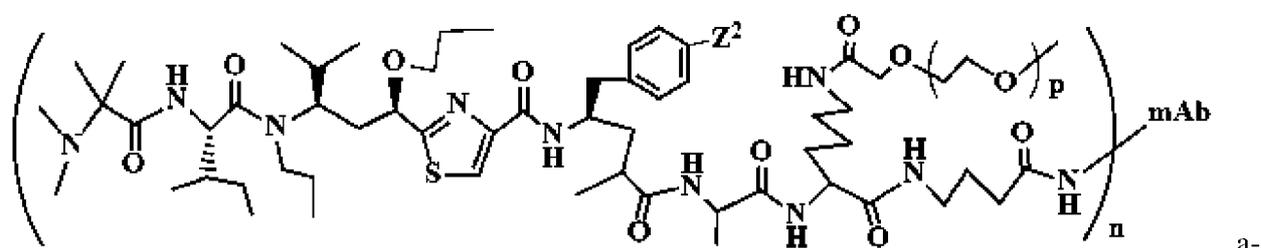
37,



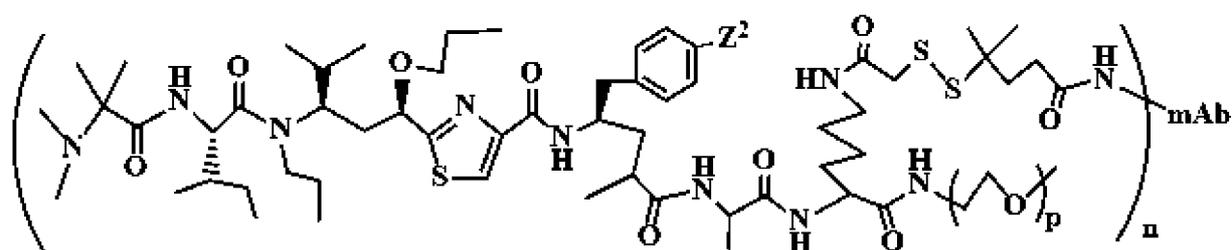
a-39,



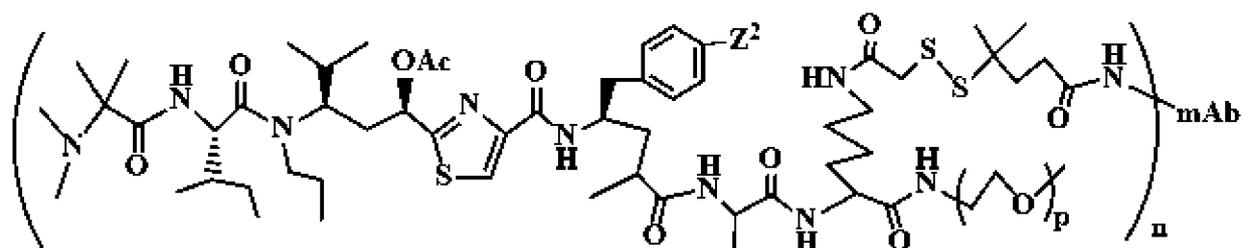
a-40,



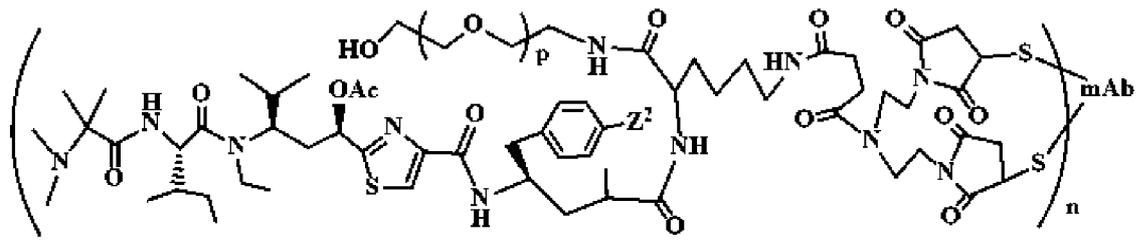
41,



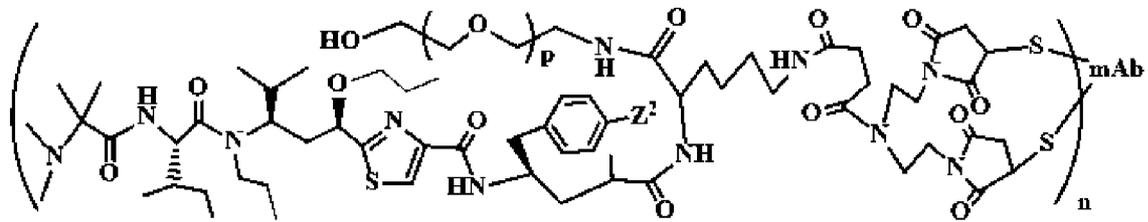
a-42,



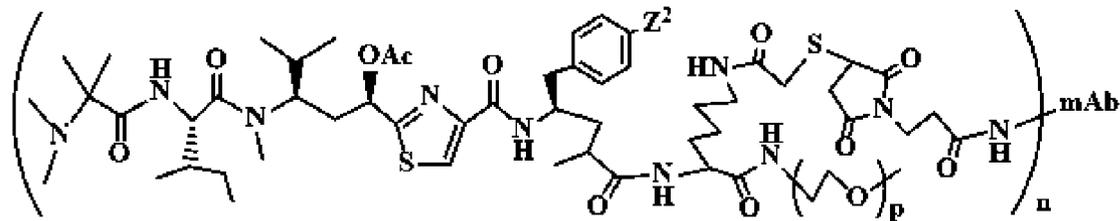
a-43,



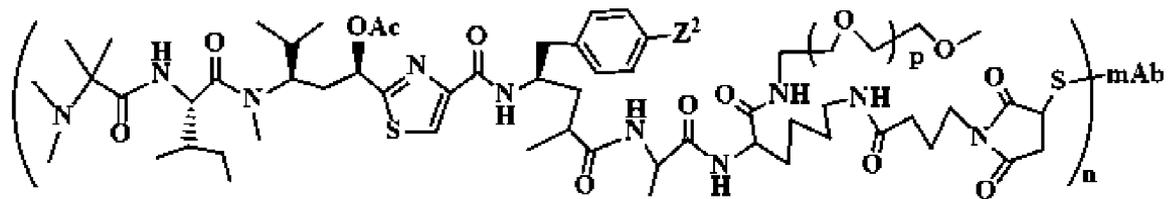
a-44,



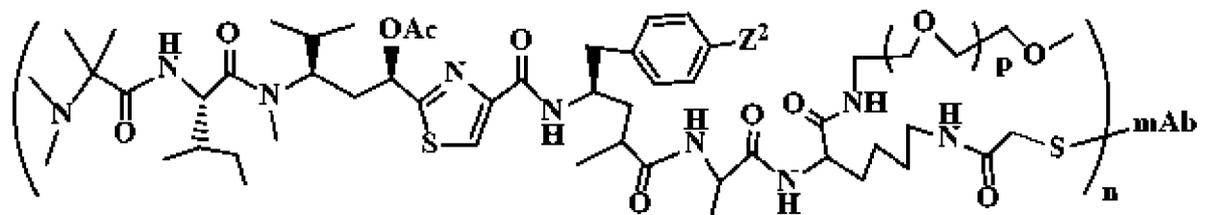
a-45,



a-46,

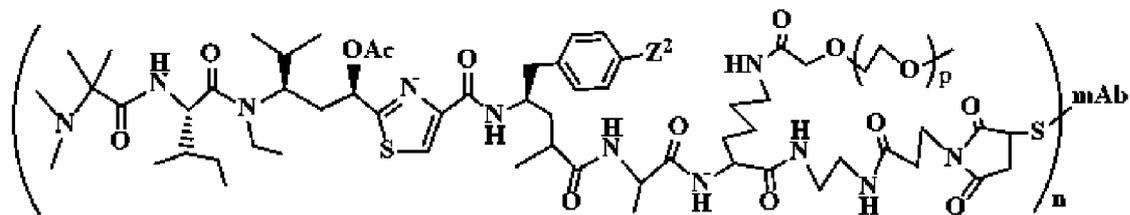


a-47,

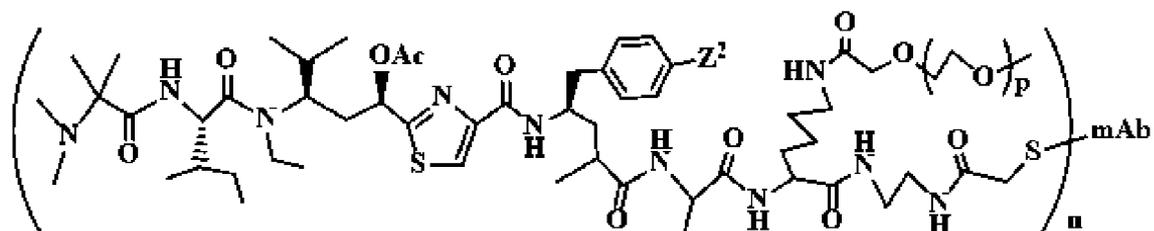


a-

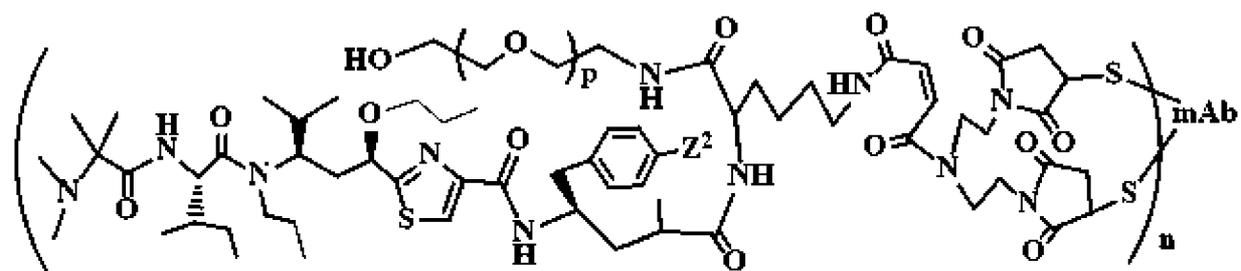
48,



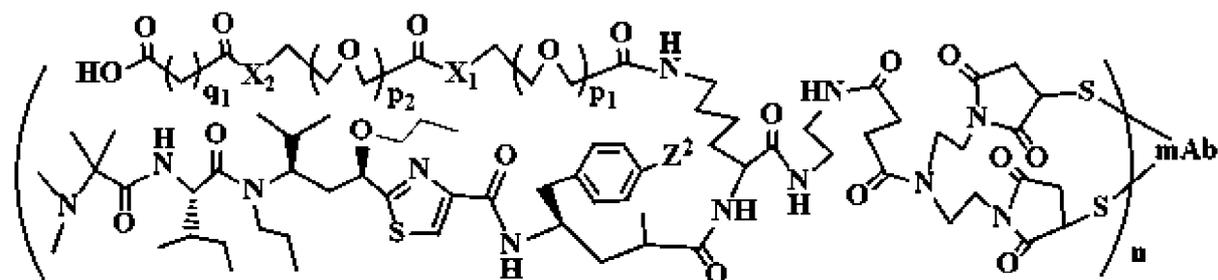
a-49,



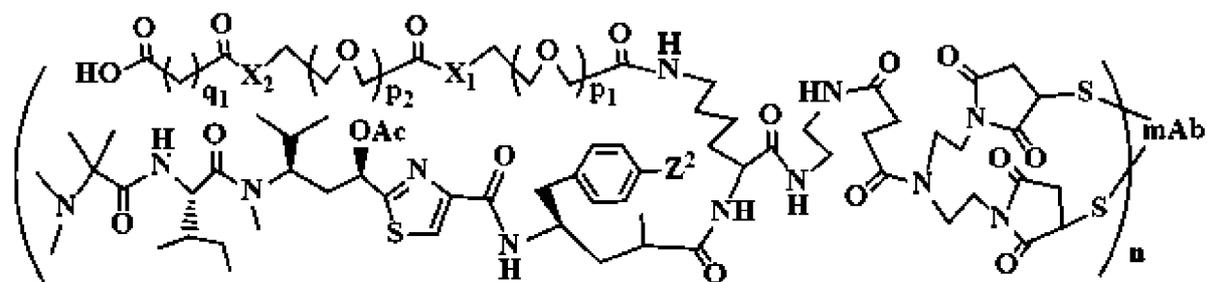
a-50,



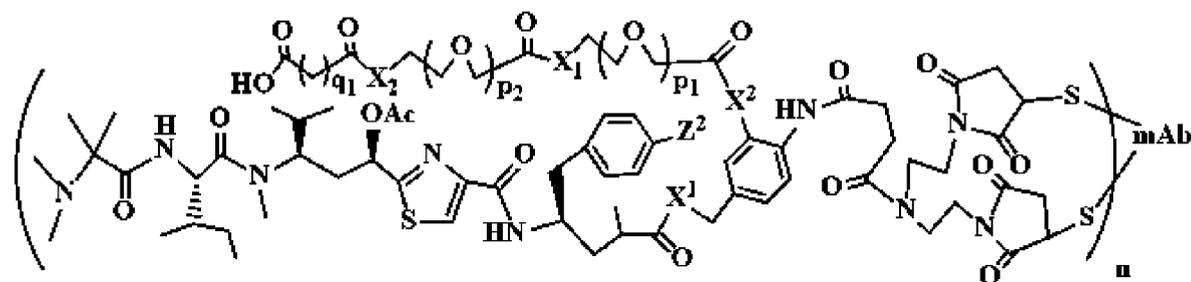
a-51,



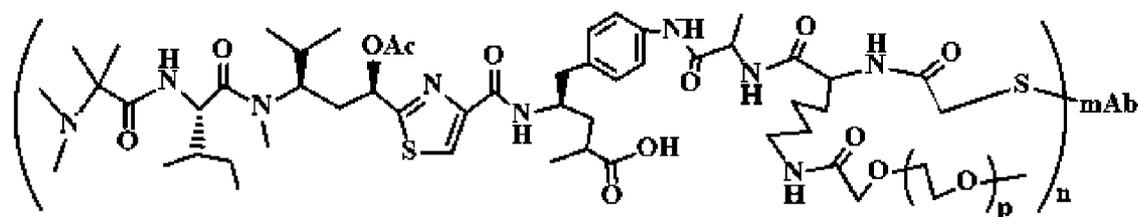
52,



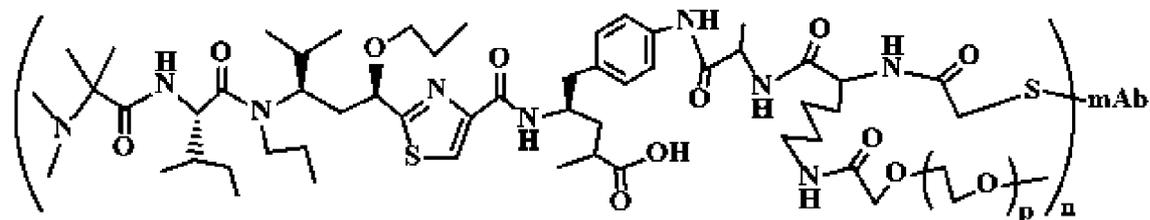
53,



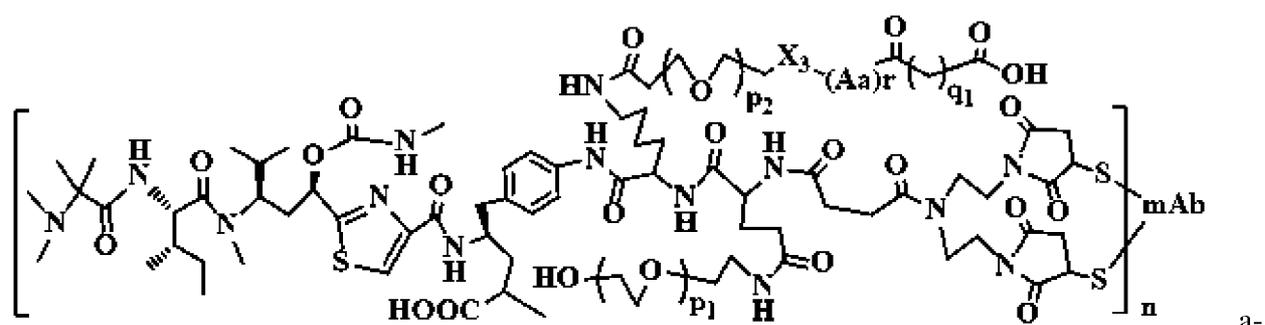
54,



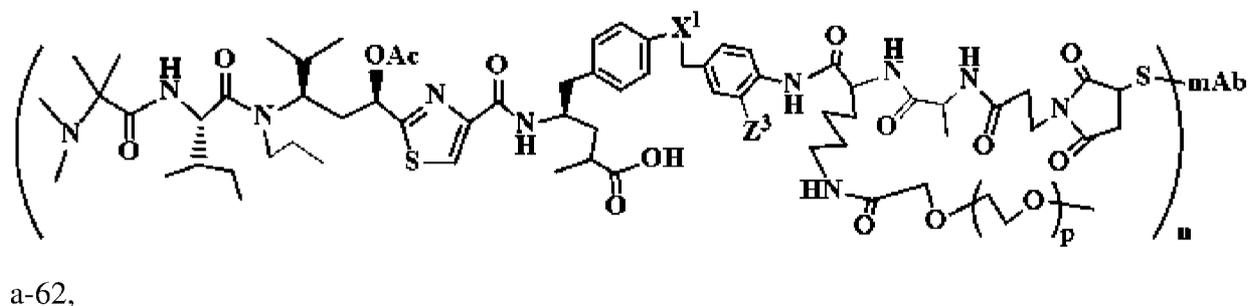
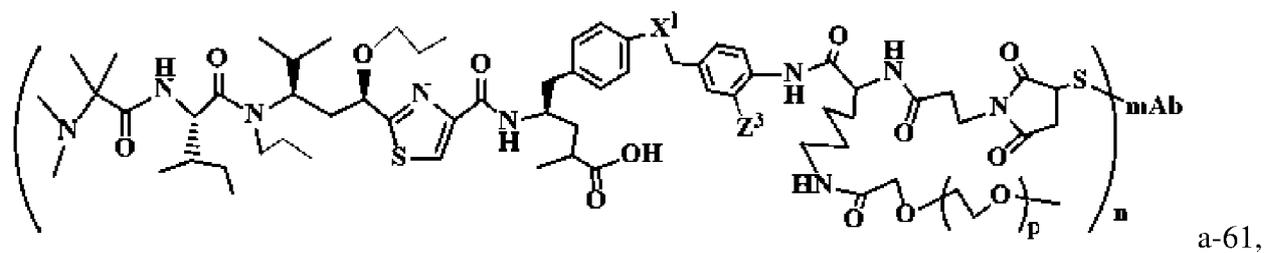
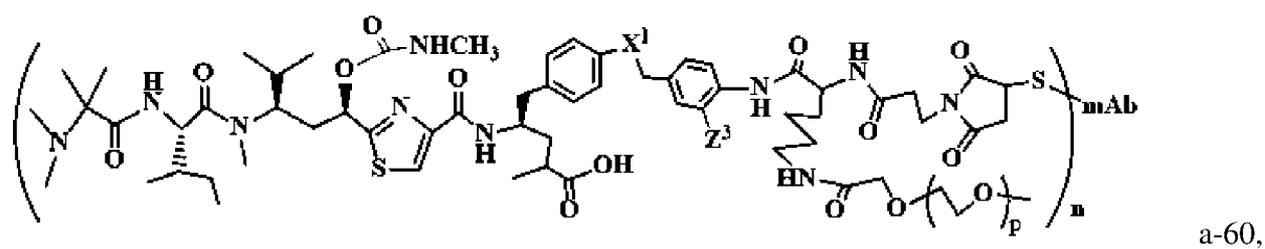
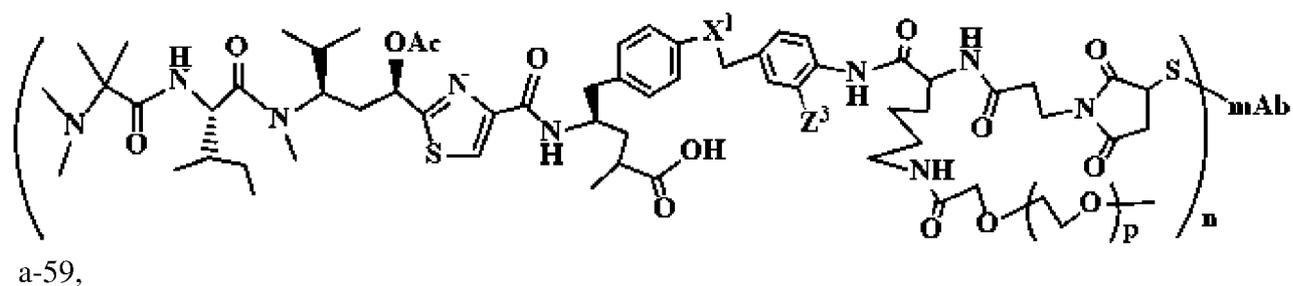
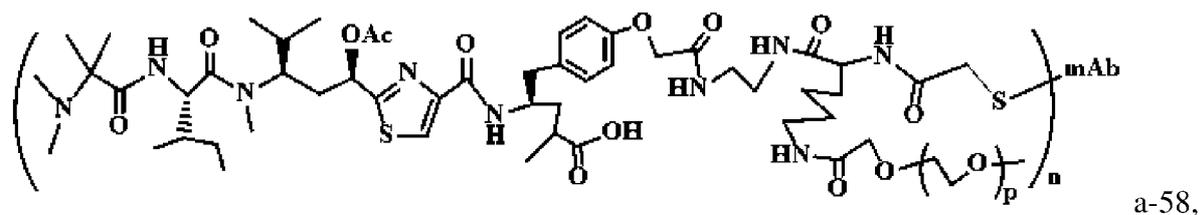
a-55,

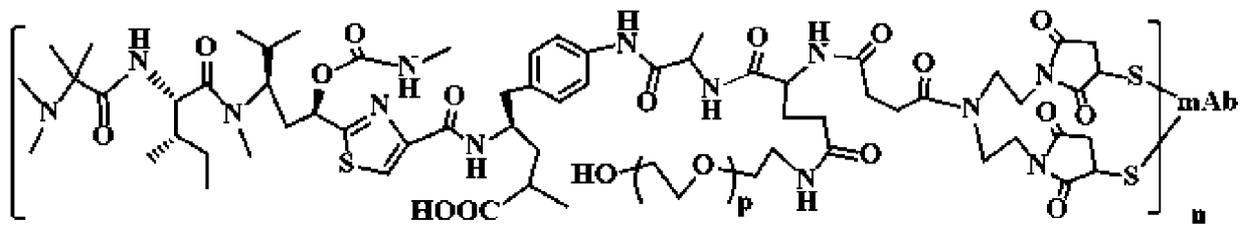


a-56,

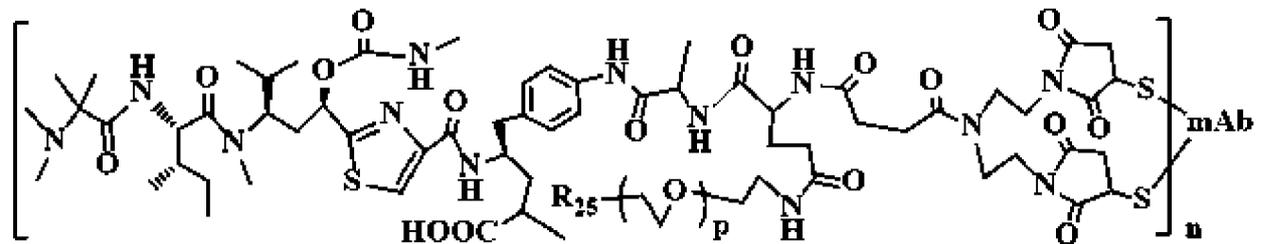


57,

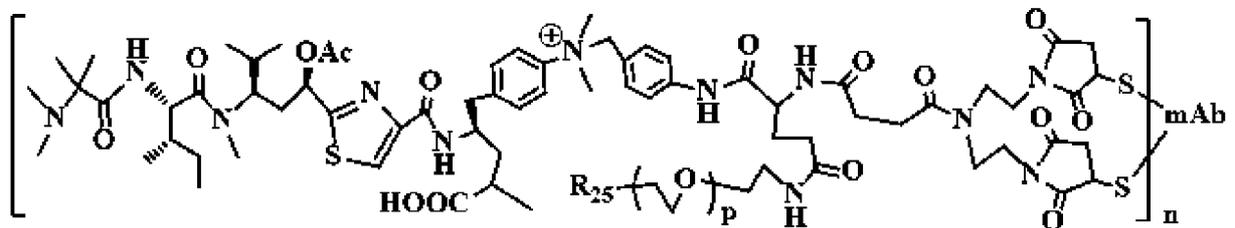




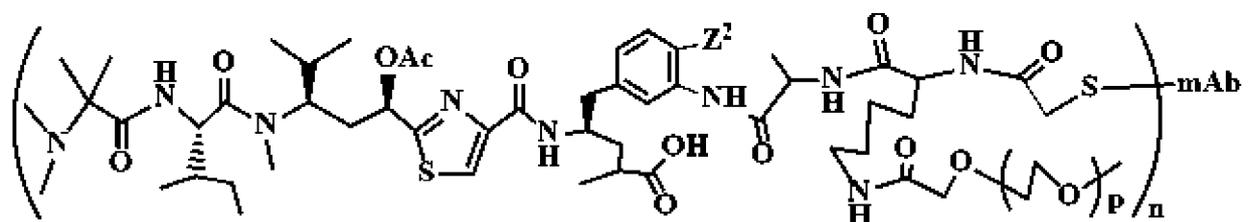
a-63,



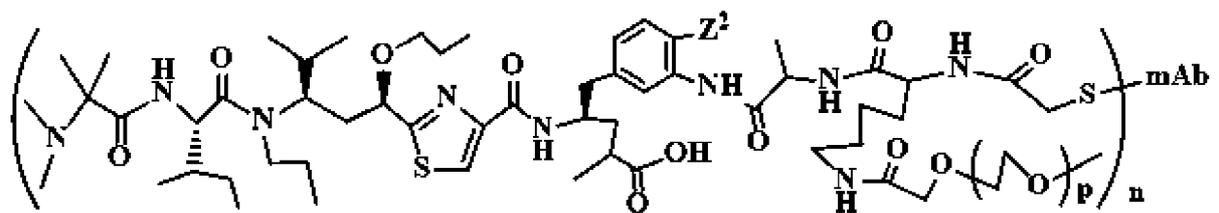
a-64,



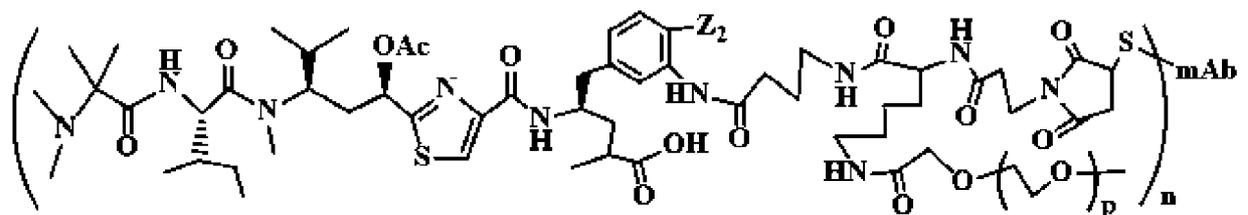
a-65,



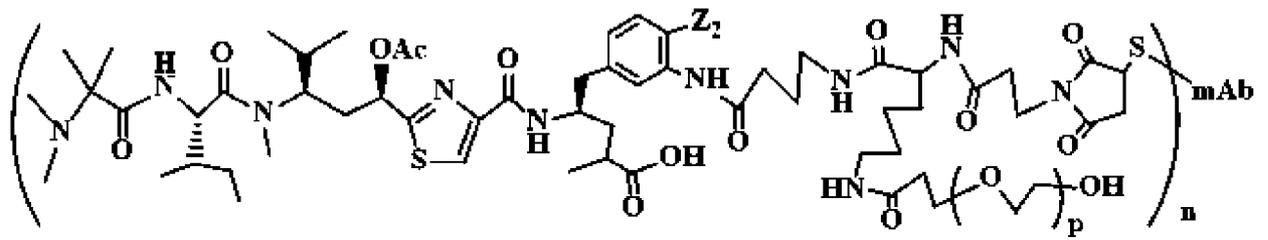
a-66,



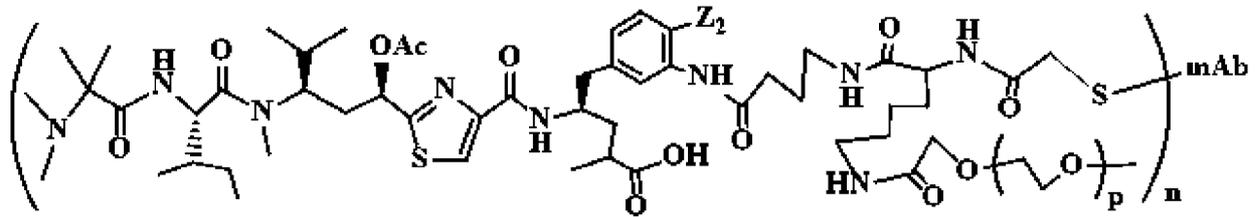
67,



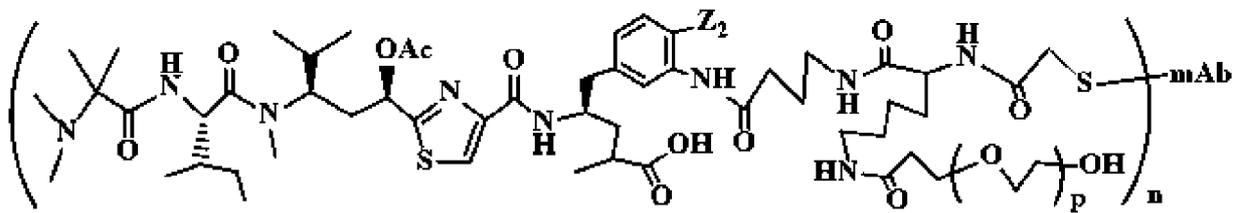
a-68,



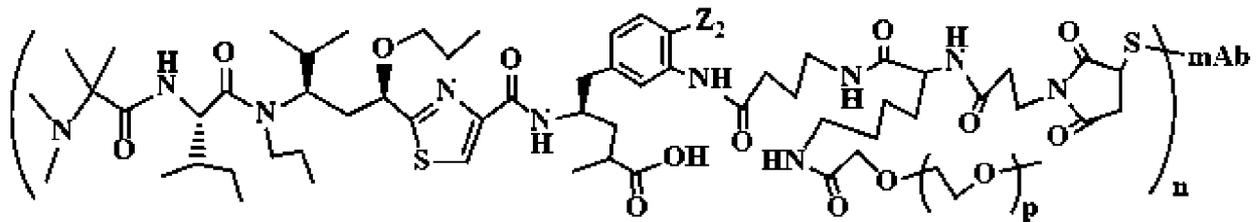
a-69,



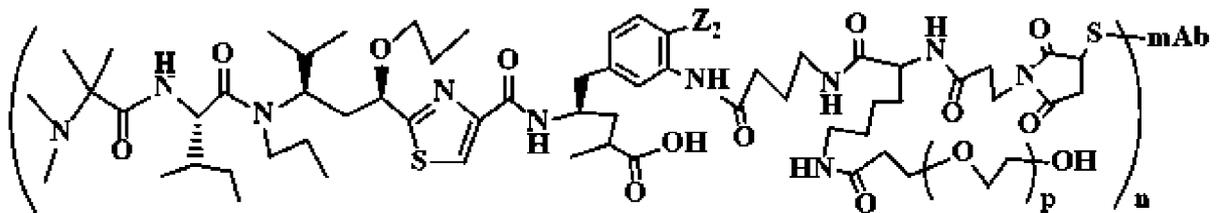
a-70,



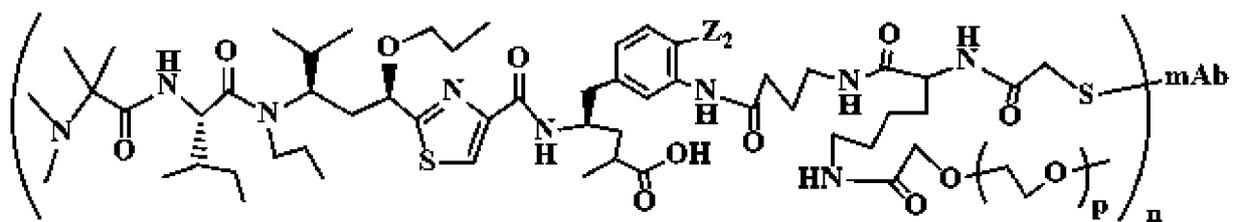
a-71,



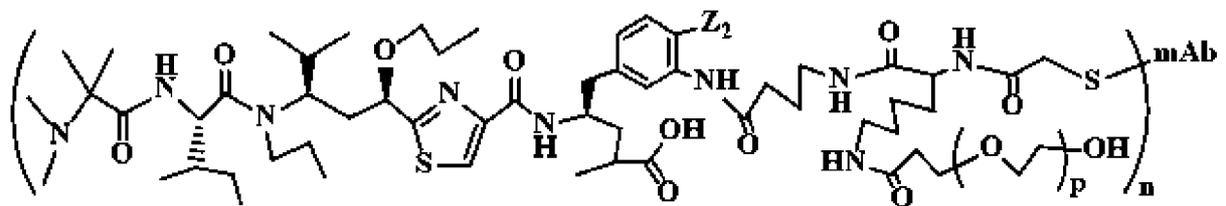
a-72,



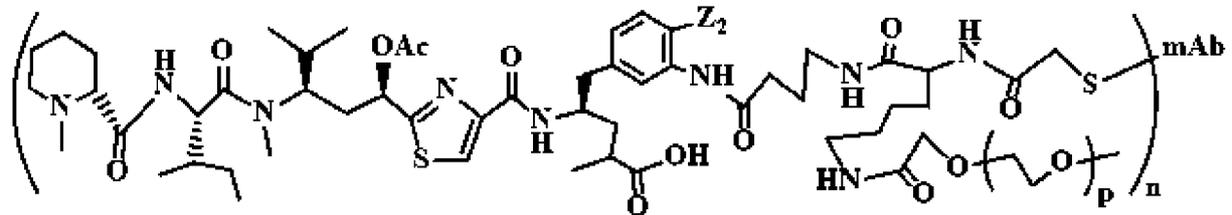
73,



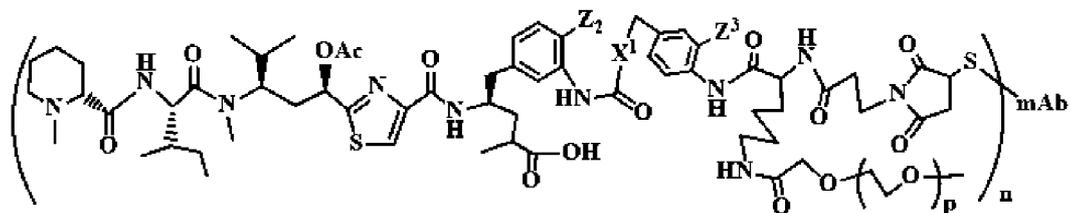
a-74,



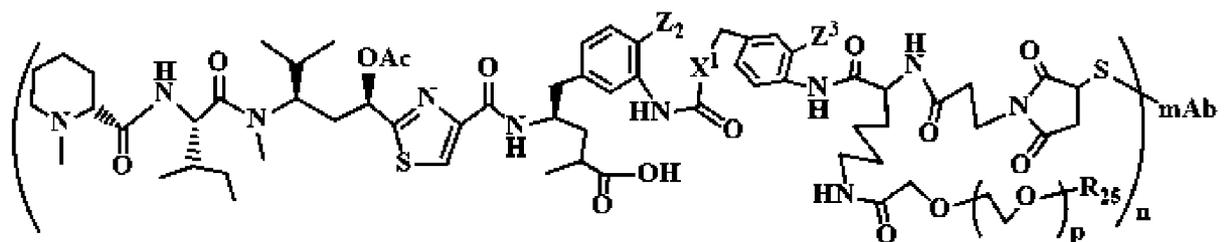
75,



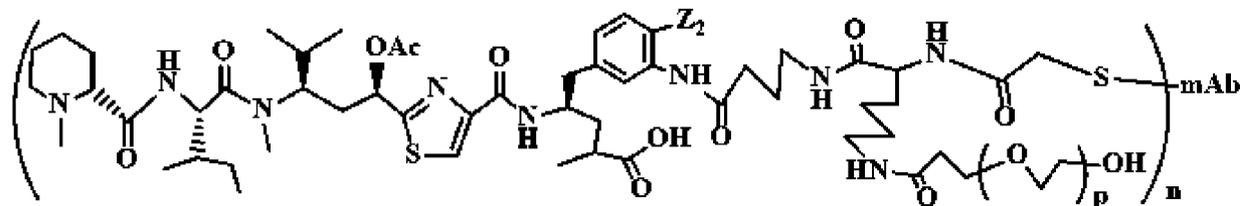
a-76,



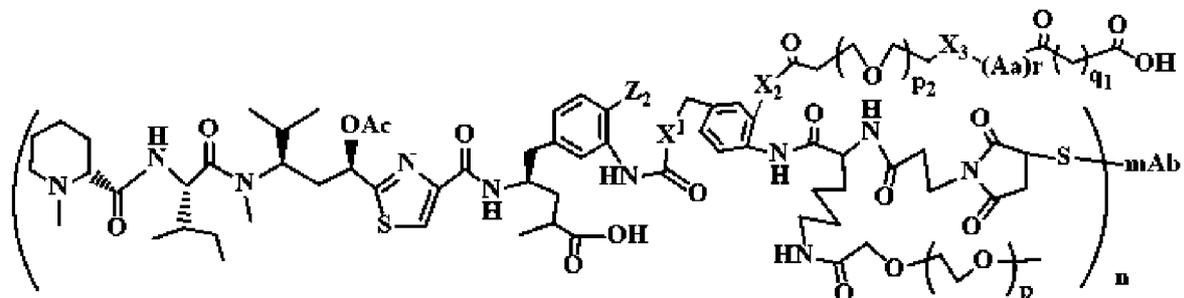
a-77,



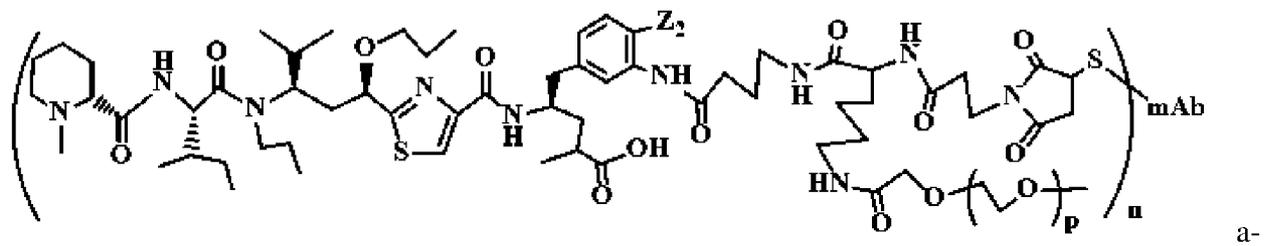
78,



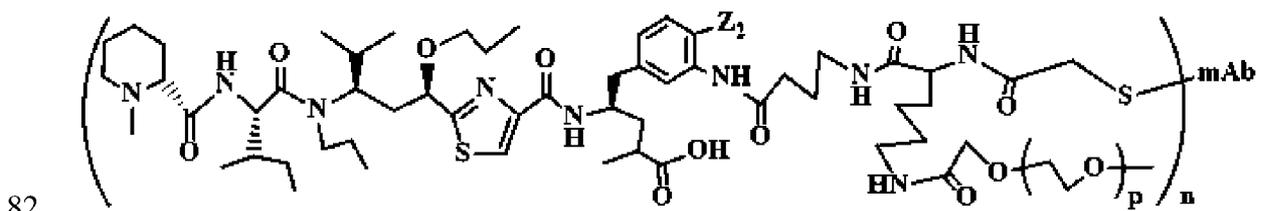
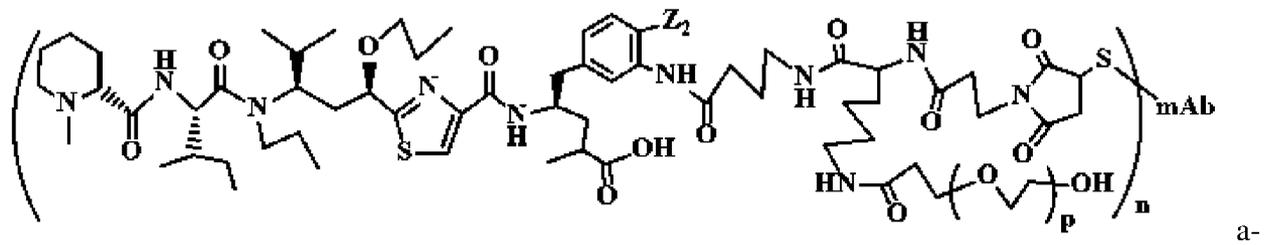
a-79,



a-80,

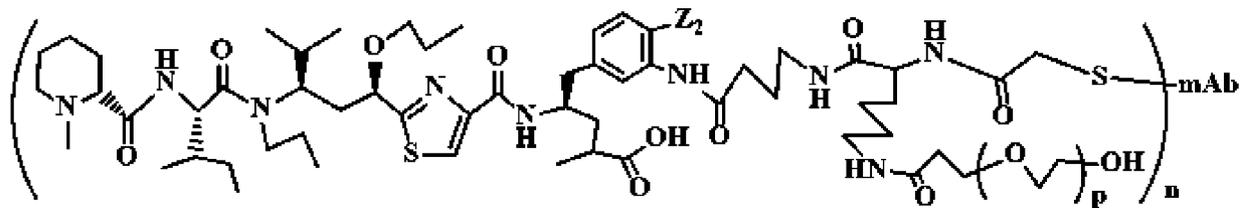


81,

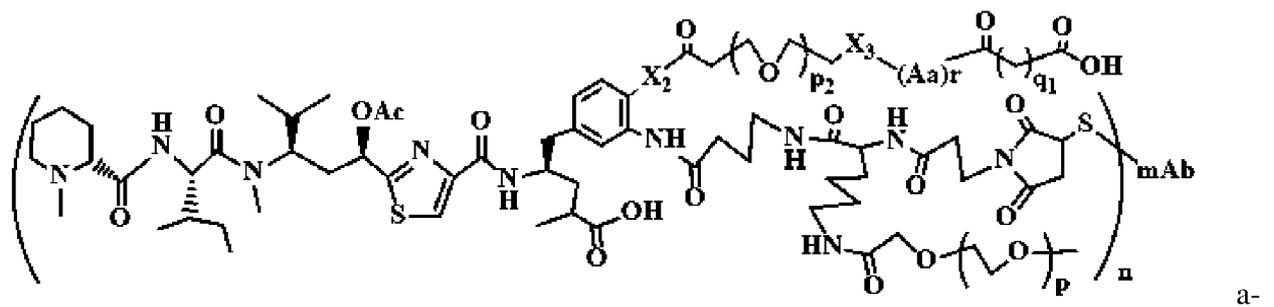


82,

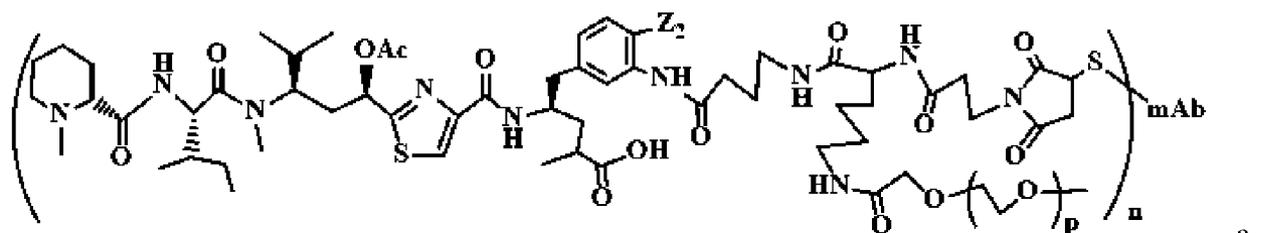
a-83,



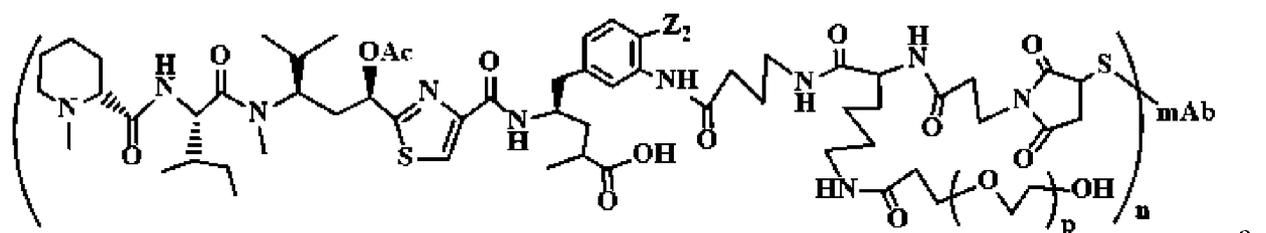
a-84,



85,



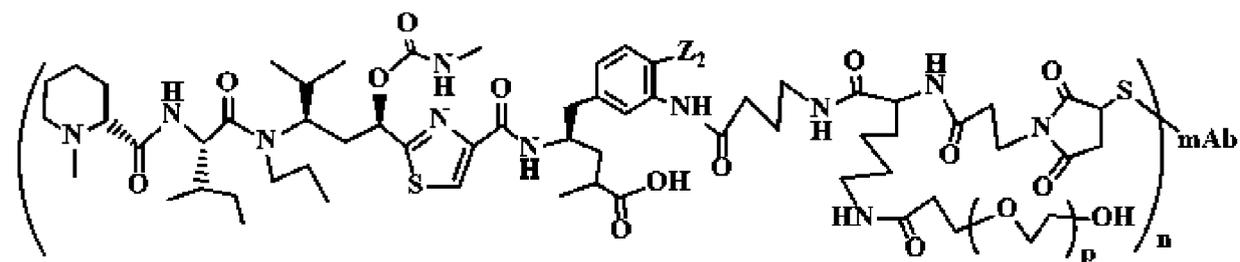
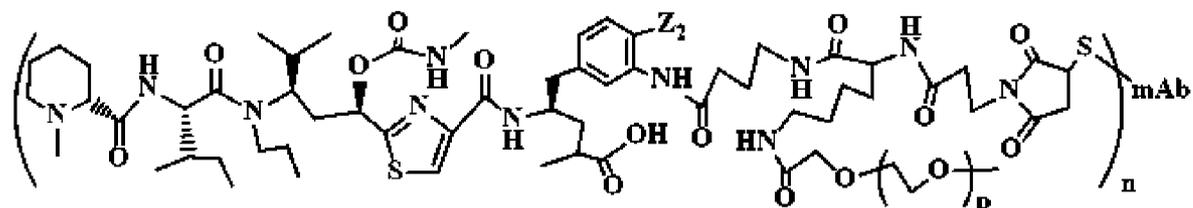
86,



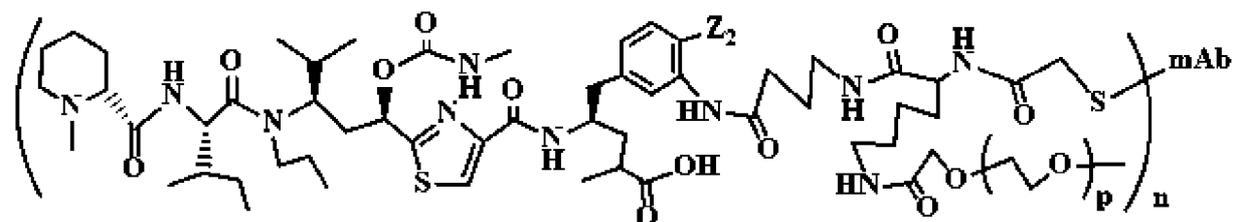
a-

87,

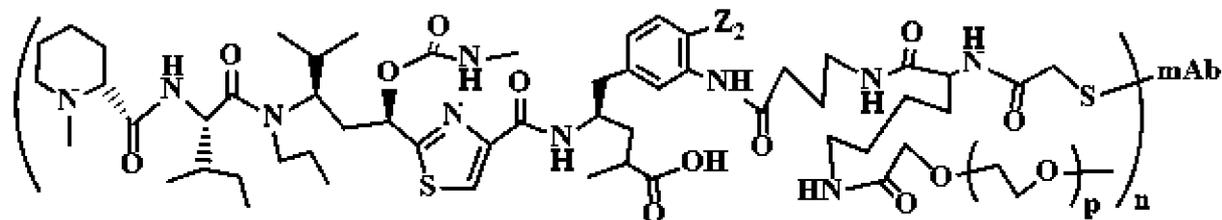
a-88,



a-89,

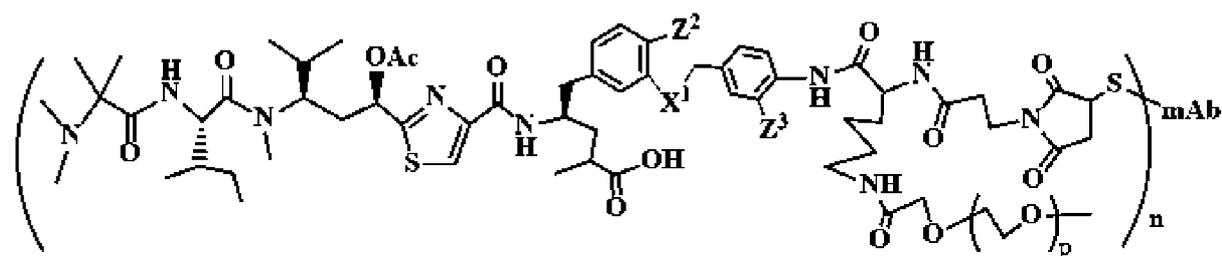


a-90,



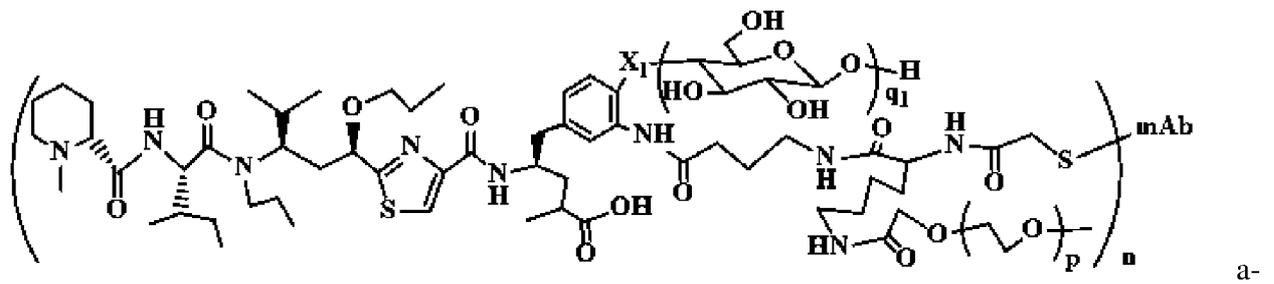
a-

91,

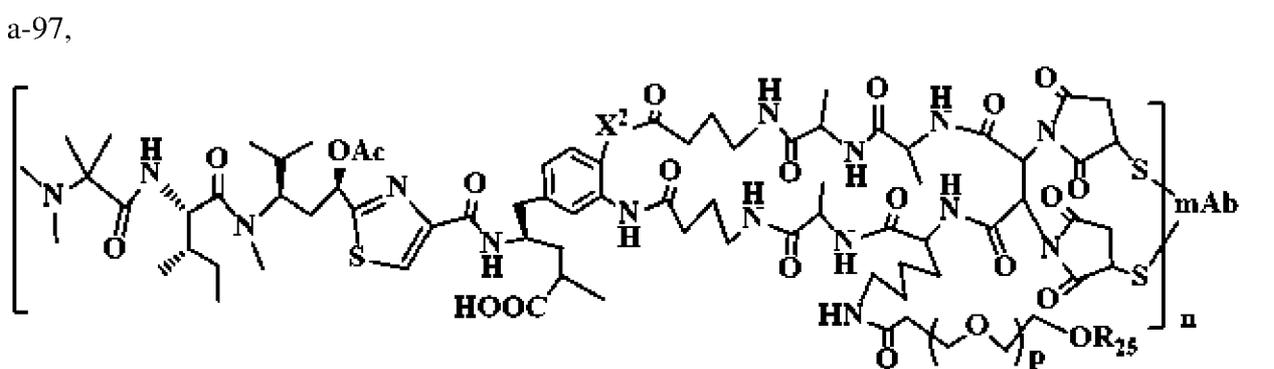
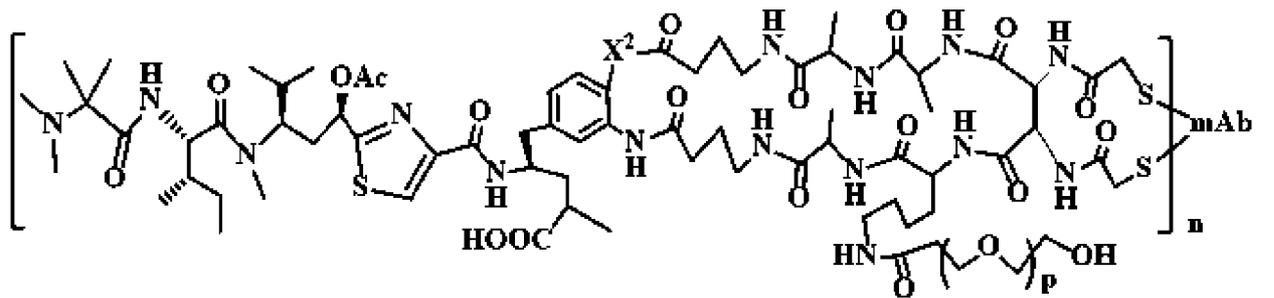
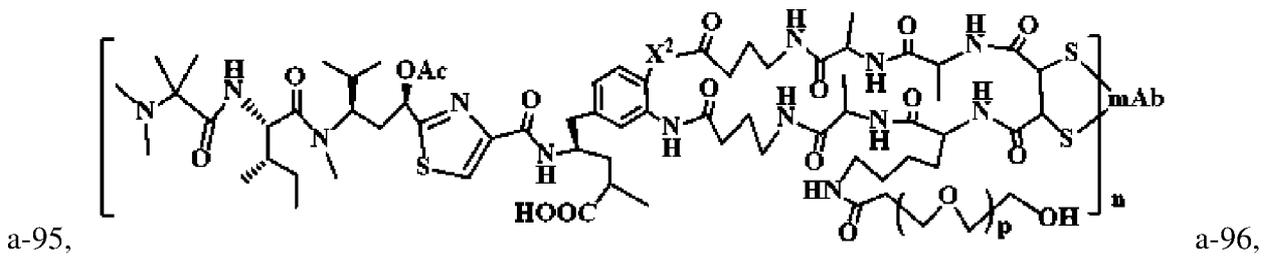
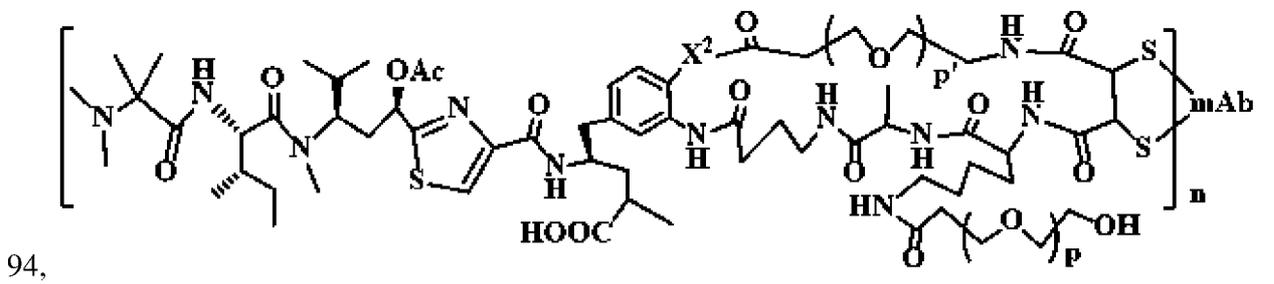
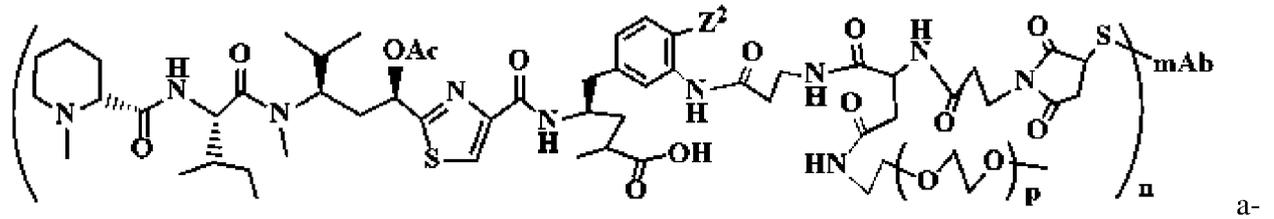


a-

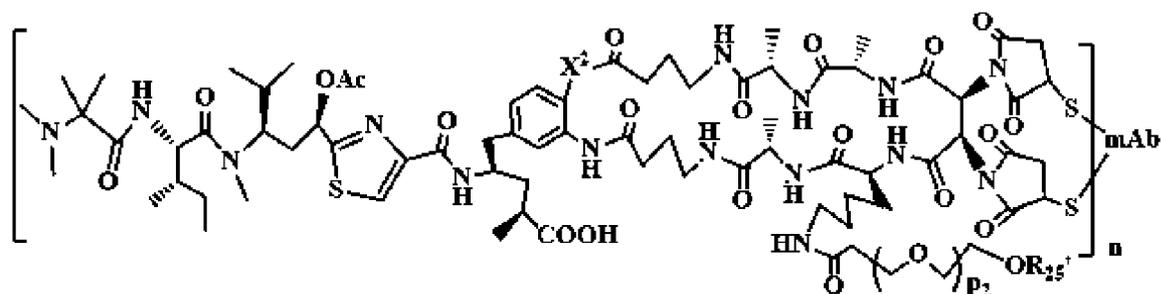
92,



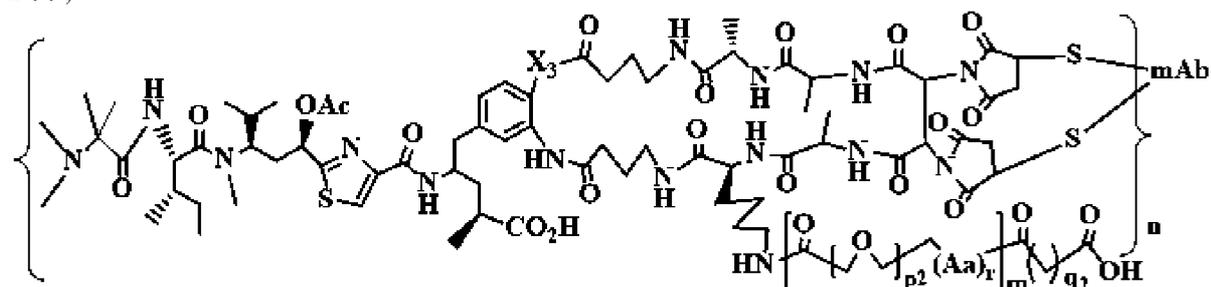
93,



a-98,



a-99,



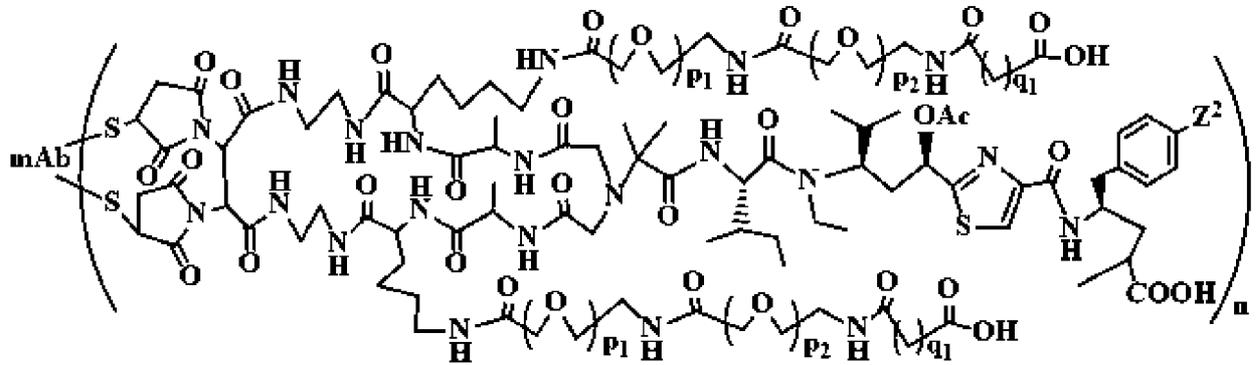
a-

100,

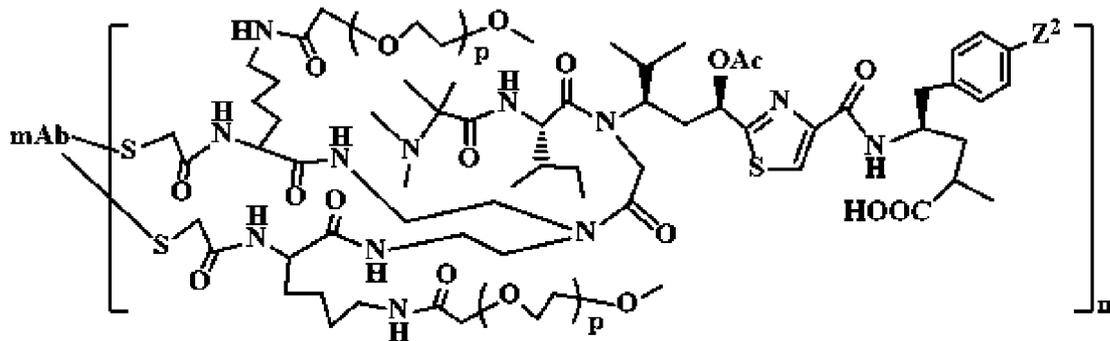
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где mAb представляет собой антитело или связывающуюся с клеткой молекулу;  $Z^3$  и  $Z^3$  независимо представляют собой H, OH,  $\text{NH}_2$ , O, NH, COOH, COO, C(O), C(O), C(O)NH, C(O)NH $_2$ ,  $R^{18}$ ,  $\text{OCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{NHPO}(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})\text{O-P}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{18}$ ,  $\text{OSO}_2(\text{OR}^{18})$ , O-(C $_4$ -C $_{12}$ -гликозид), линейный или разветвленный алкил или гетероалкил; C $_2$ -C $_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C $_3$ -C $_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат (-C(O)OR $^{17}$ ), карбамат (-C(O)NR $^{17}$ R $^{18}$ ); или полиалкиленгликоли с молекулярной массой от около 88 Да до около 20 кДа; R $^{17}$  и R $^{18}$  независимо представляют собой H, линейный или разветвленный алкил или гетероалкил; C $_2$ -C $_8$  линейный или разветвленный алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C $_3$ -C $_8$  линейный или разветвленный арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; карбонат (-C(O)OR $^{17}$ ), карбамат (-C(O)NR $^{17}$ R $^{18}$ ); R $^{19}$  представляет собой H, OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OSO}_2(\text{OR}^{18})$ ,  $\text{XCH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{XPO}(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{XC}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{18})_2$ ,  $\text{XC}(\text{O})\text{R}^{18}$ ,  $\text{XC}(\text{O})\text{NHR}^{18}$ , C $_1$ -C $_8$  алкил или карбоксилат; C $_2$ -C $_8$  алкенил, алкинил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C $_3$ -C $_8$  арил или алкилкарбонил; или фармацевтические соли; X, X $_1$ , X $_2$  и X $_3$  независимо представляют собой O, S, NH, NHNH или CH $_2$ ; q $_1$ , q $_2$  и q $_3$  независимо выбраны из 0-24; p, p $_1$  и p $_2$  независимо равны 1-100; R $_1'$ , R $_2'$ , R $_3'$  и R $_4'$  независимо выбраны из H и C $_1$ -C $_6$  алкила; Aa представляет собой природную или не природную аминокислоту; r равен 0-12; (Aa) $_r$  представляет собой пептид, содержащий одинаковые или разные последовательности природных или

неприродных аминокислот, когда  $r > 2$ ;  $r=0$  означает отсутствие (Aa) $r$ ;  $m$  и  $n$  независимо равны 1-30.

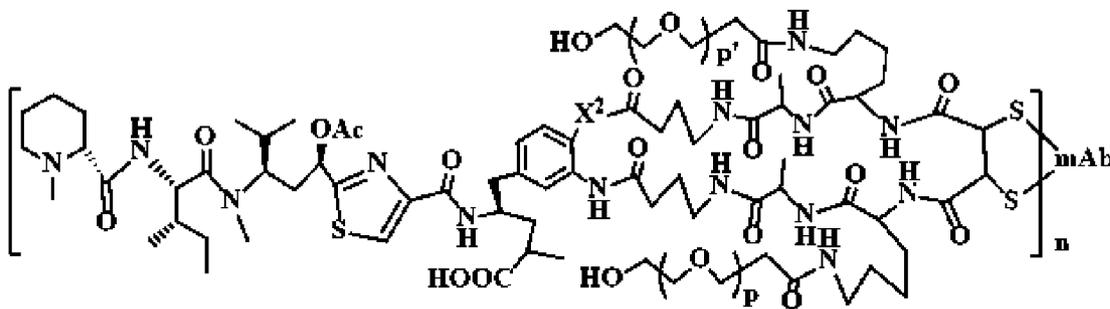
10. Соединение конъюгата формулы (III) по п. 2, имеющее следующие структуры от b-01 до b-29:



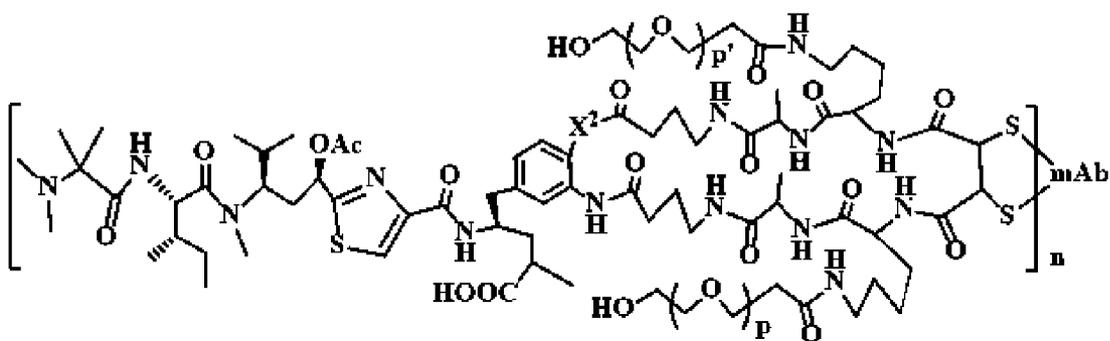
b-01,



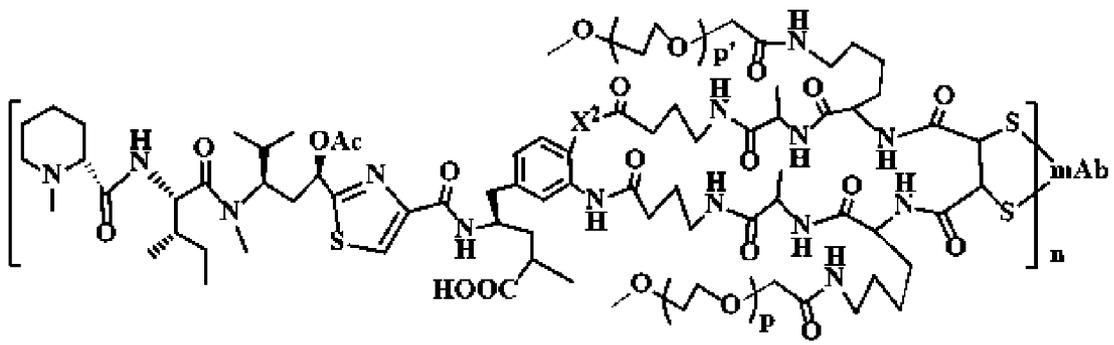
b-02,



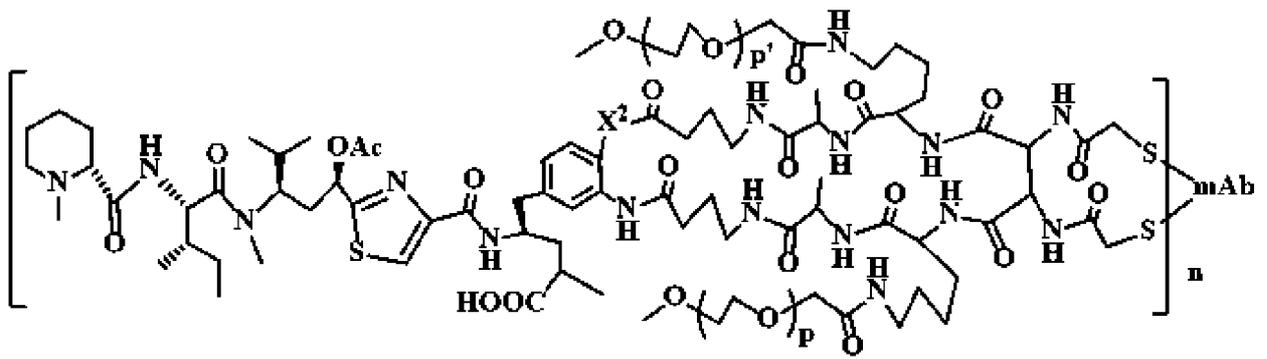
b-03,



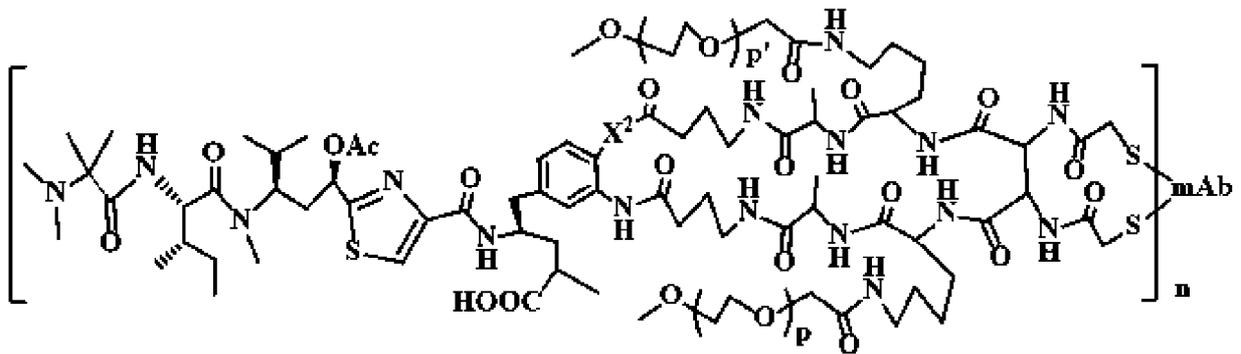
b-04,



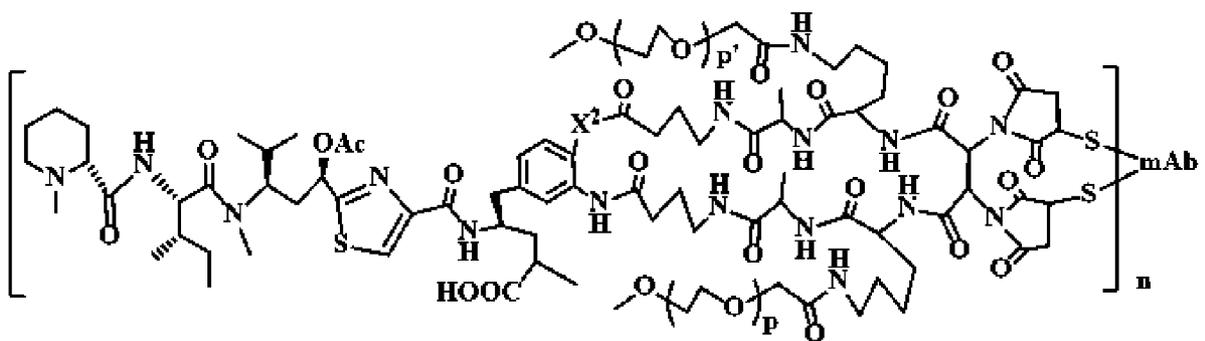
b-05,



b-06,

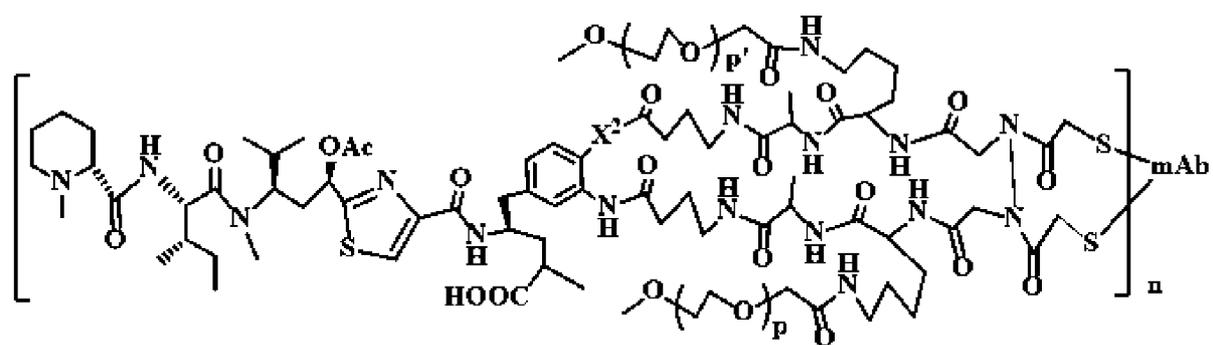


b-07,



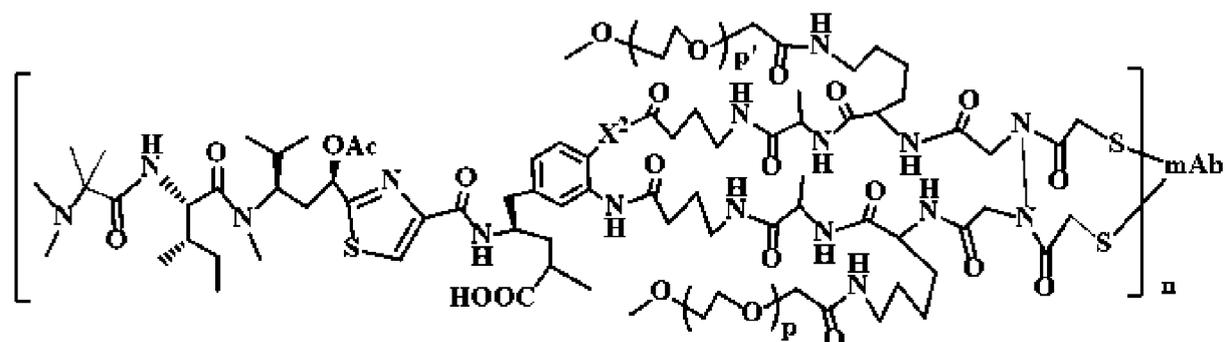
b-

08,

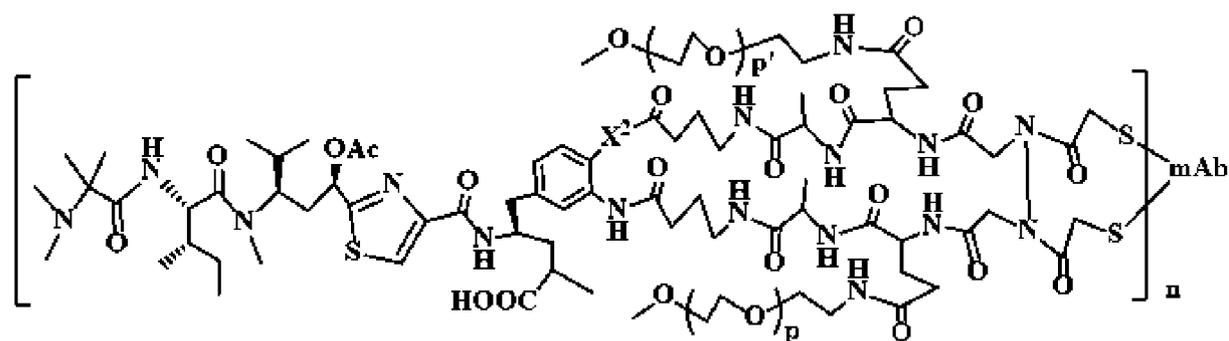


b-

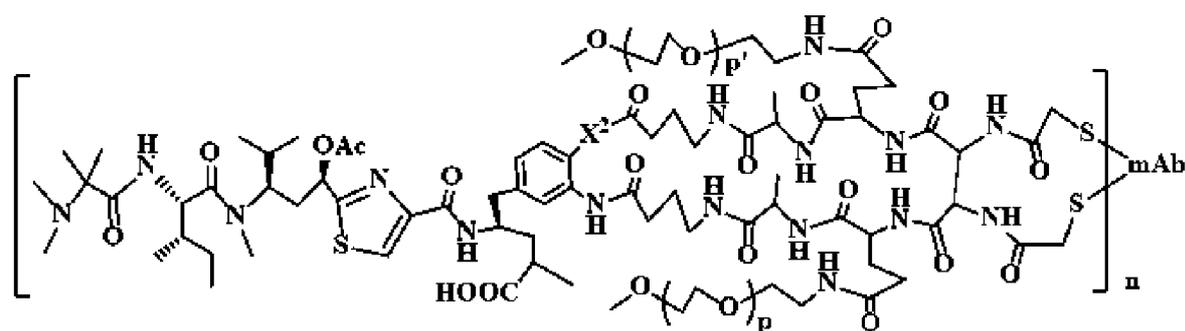
09,



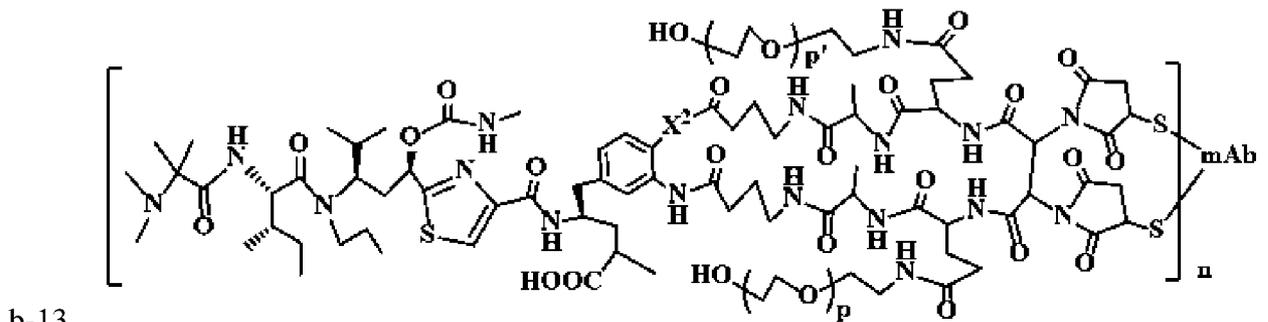
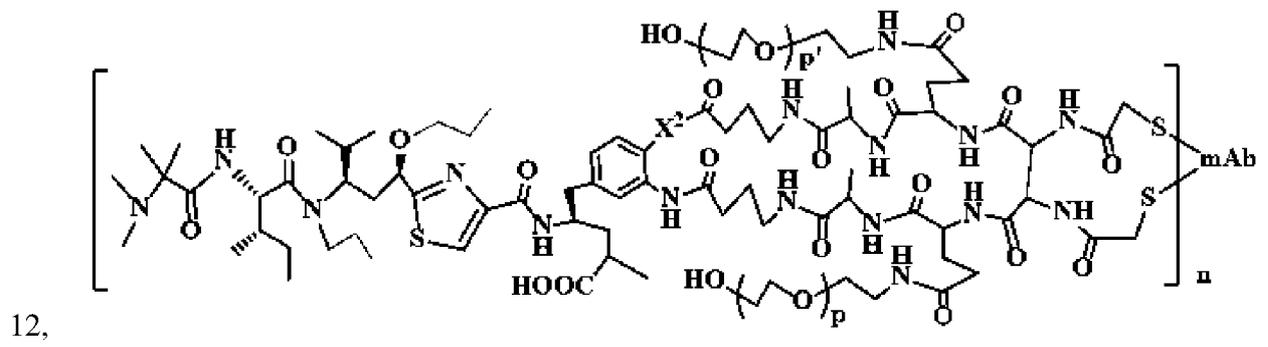
b-10,



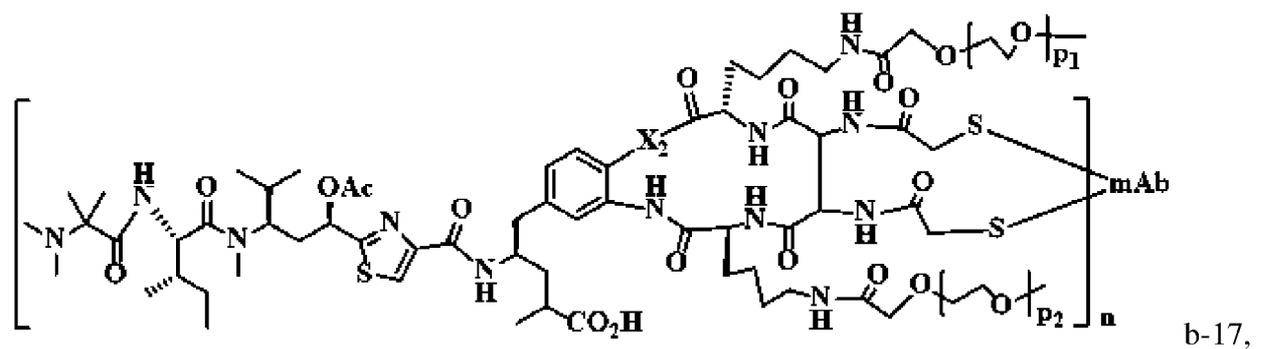
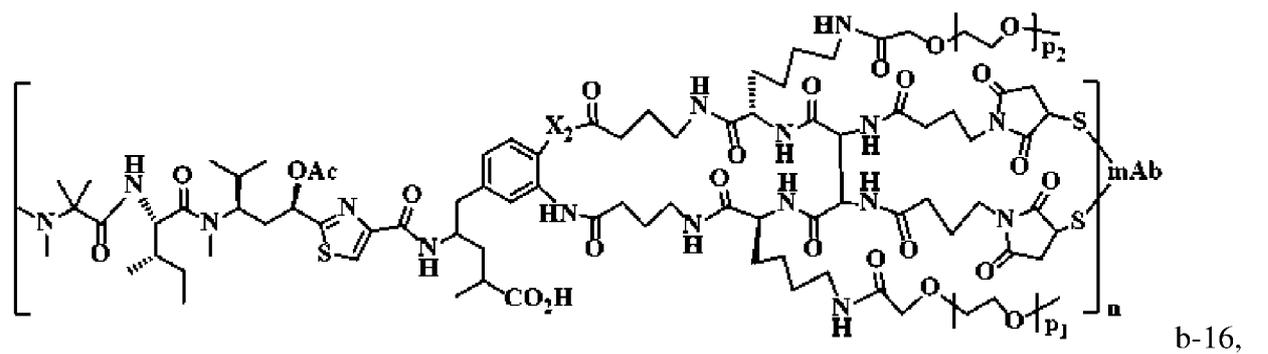
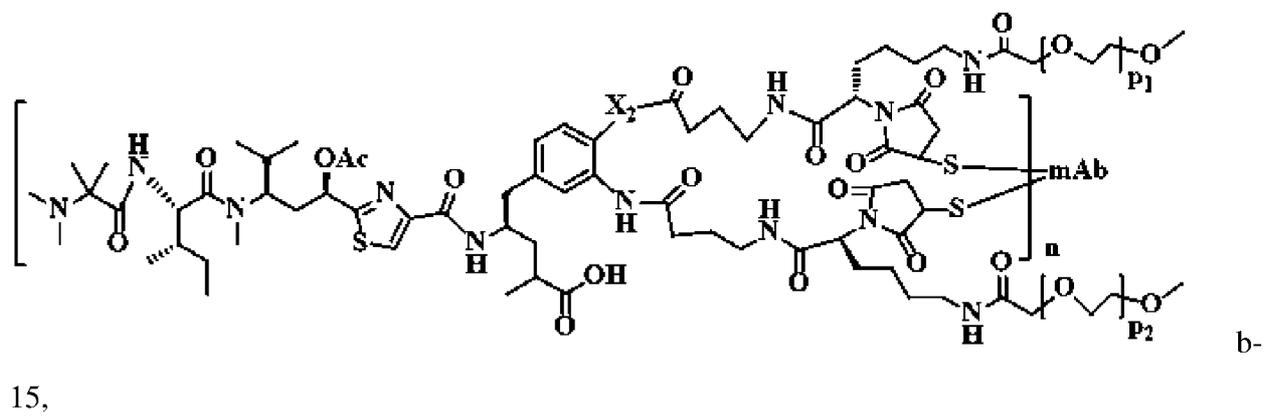
b-11,

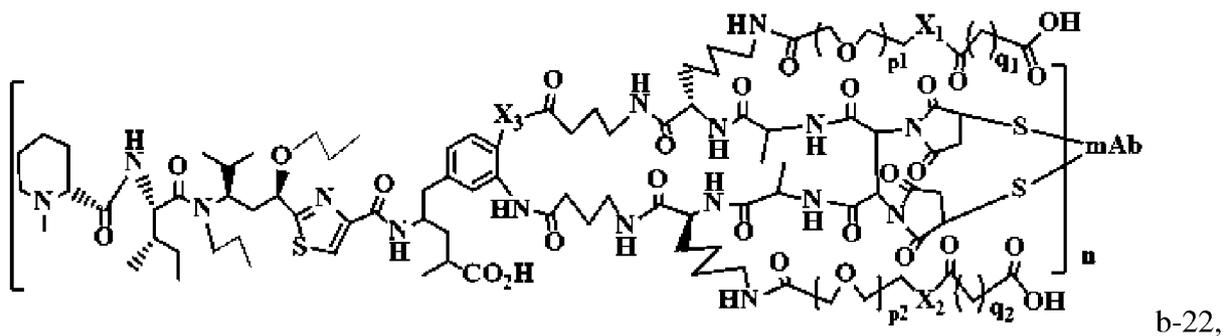
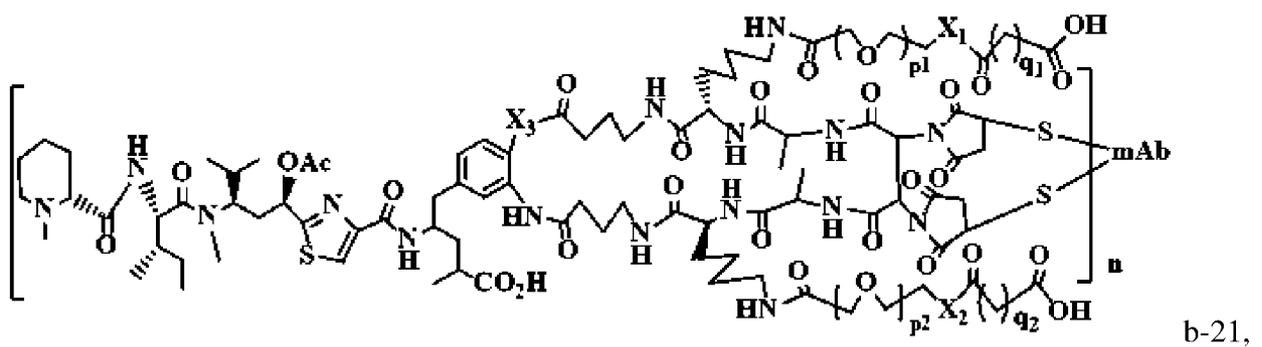
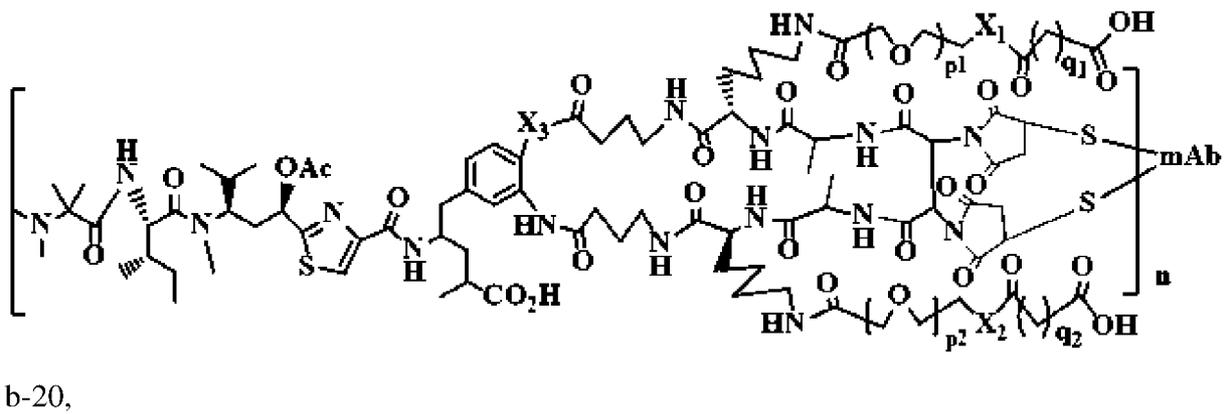
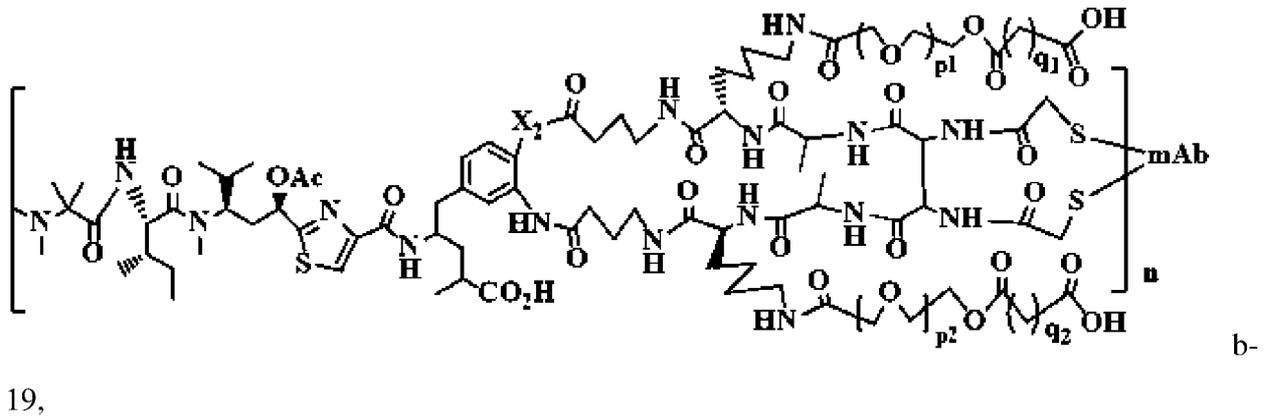
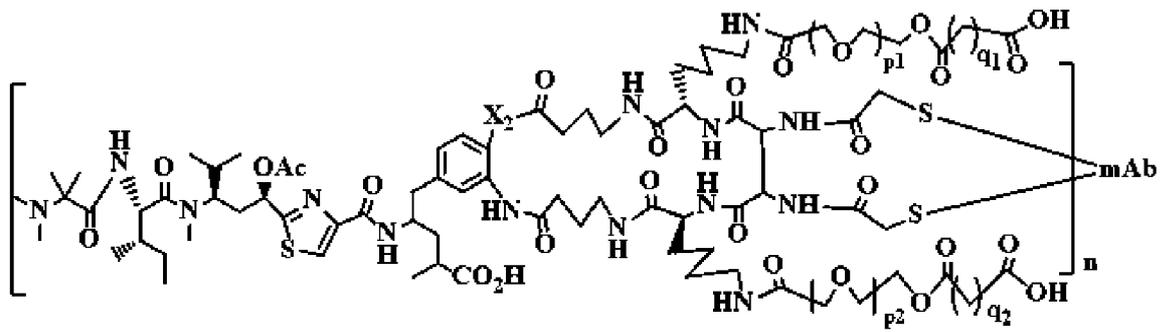


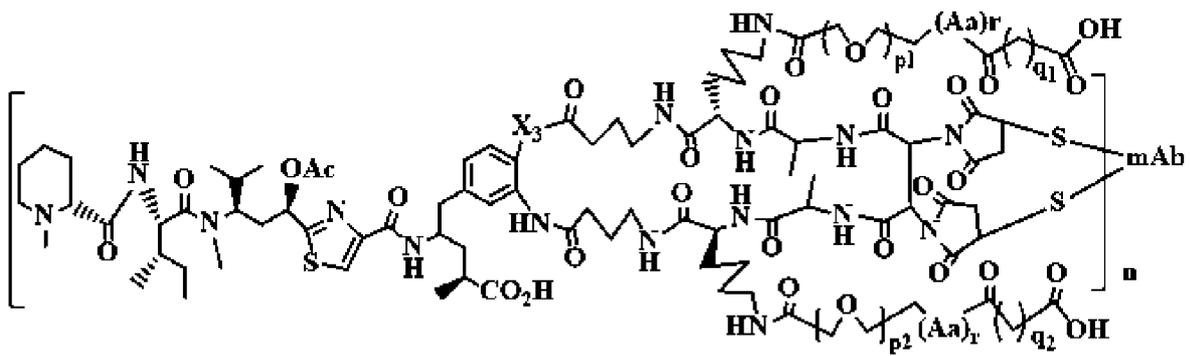
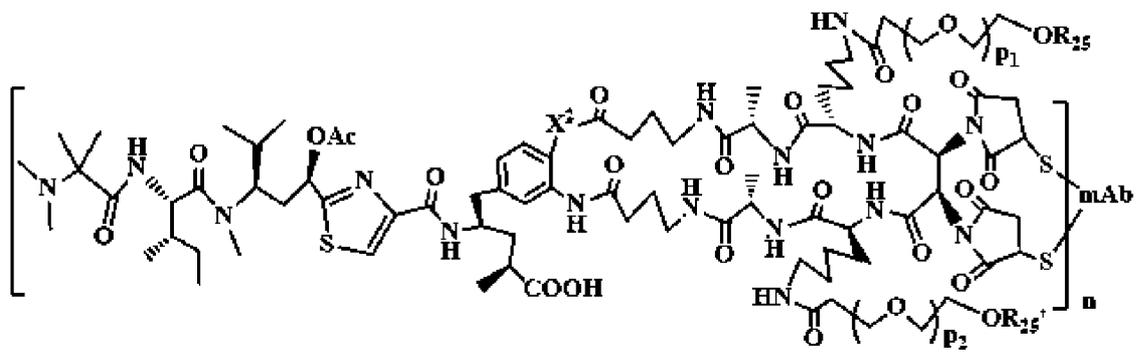
b-



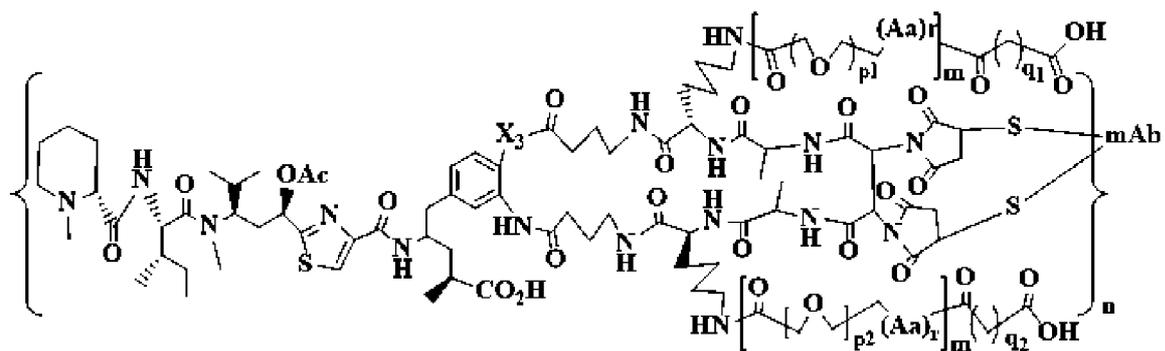
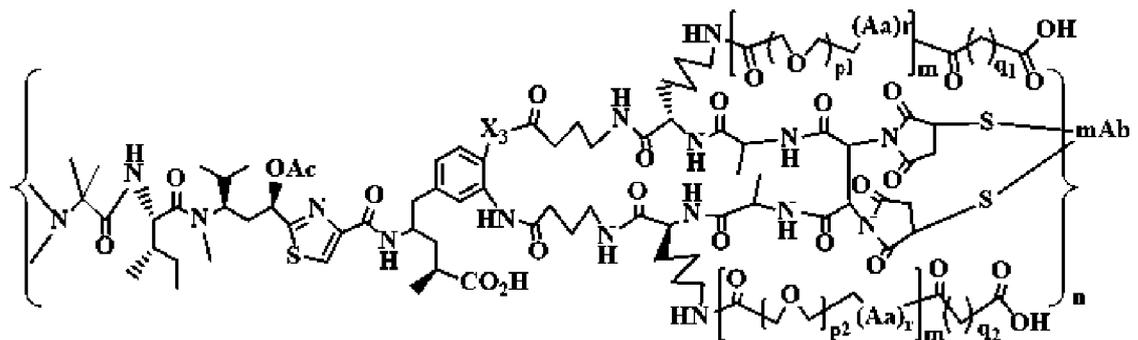
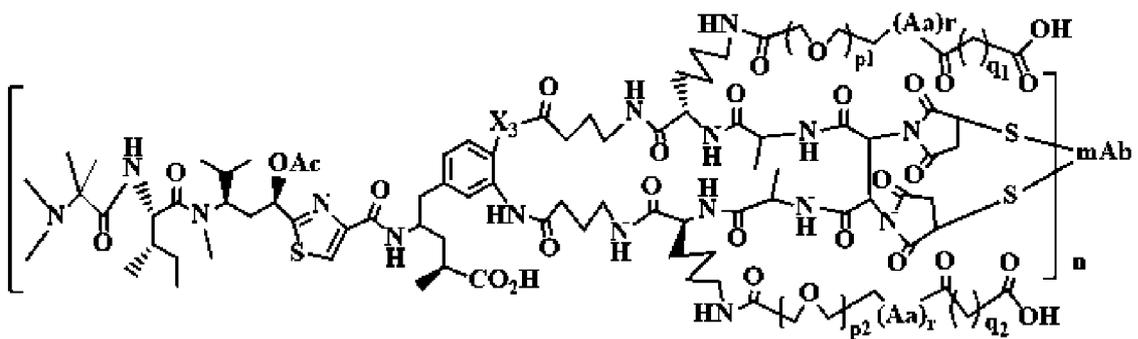
b-14,

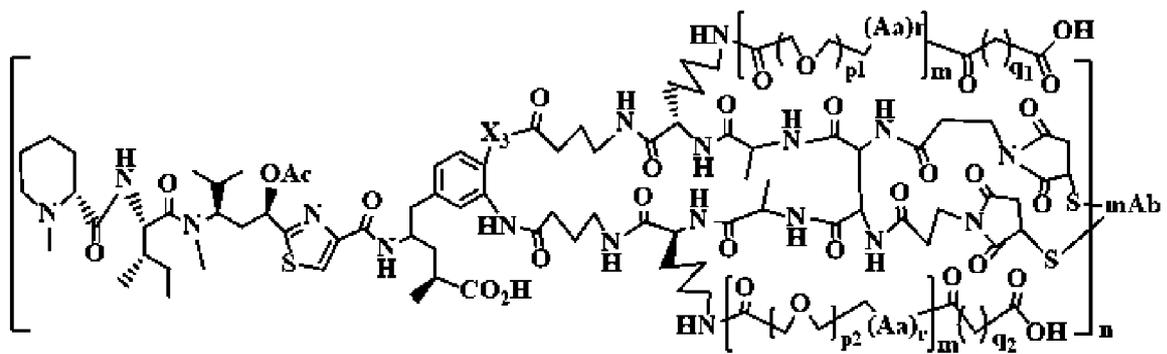




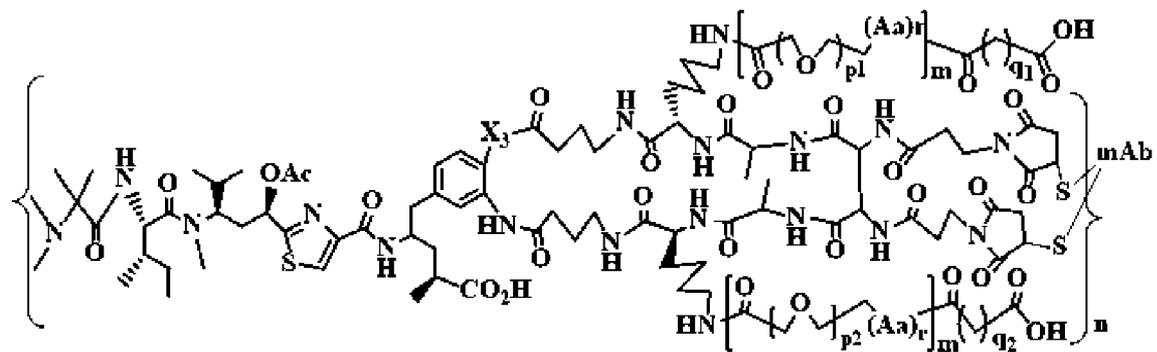


24,





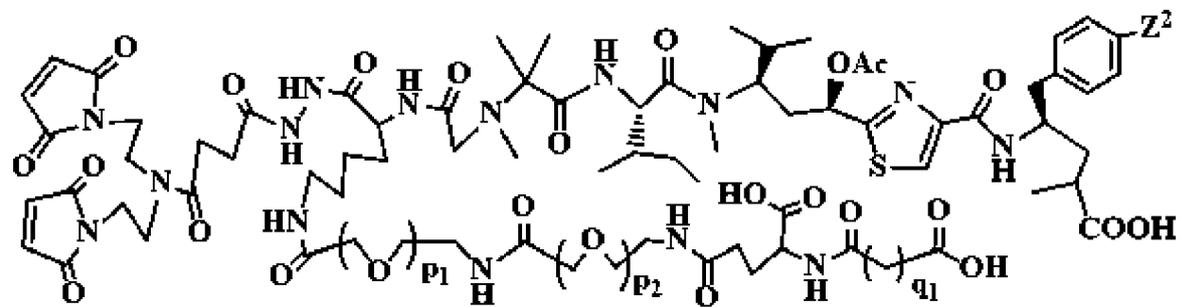
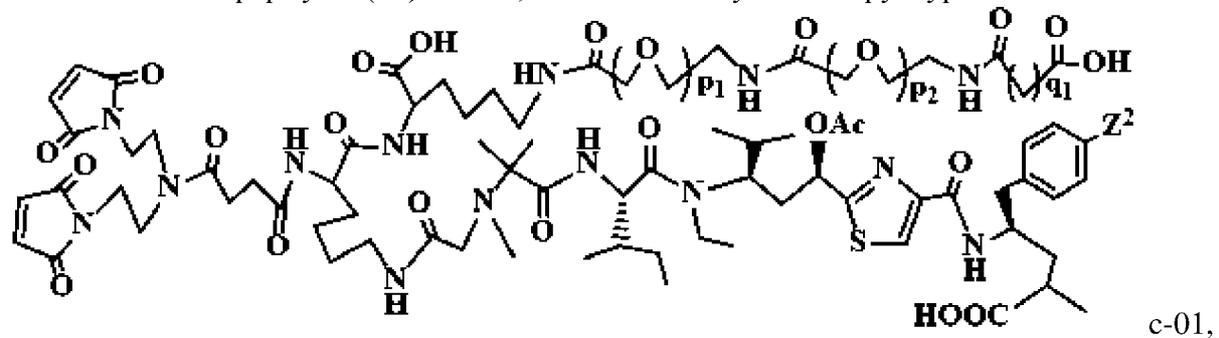
b-28

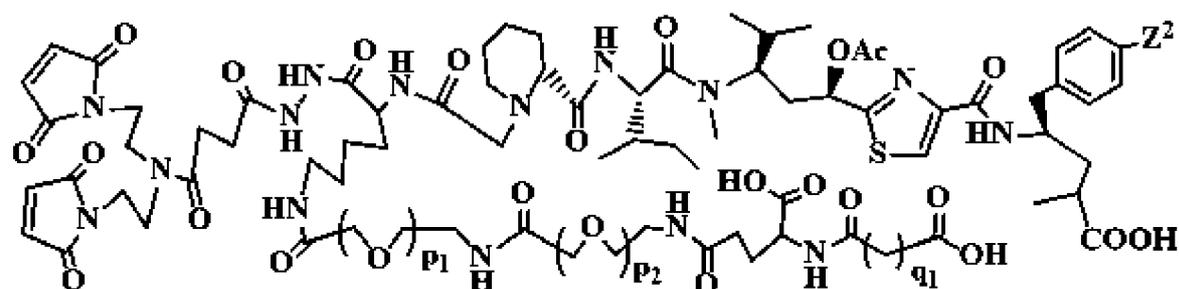


b-29

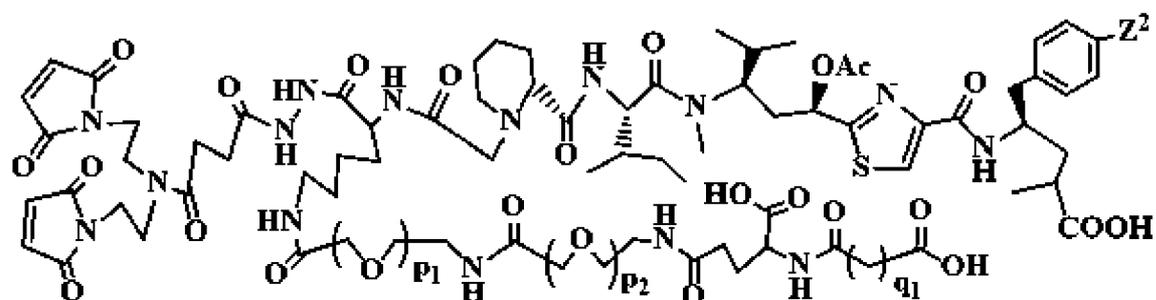
или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где mAb, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>, q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, (Aa)<sub>r</sub>, m и n описаны выше.

11. Соединение формулы (IV) по п. 3, имеющее следующие структуры:

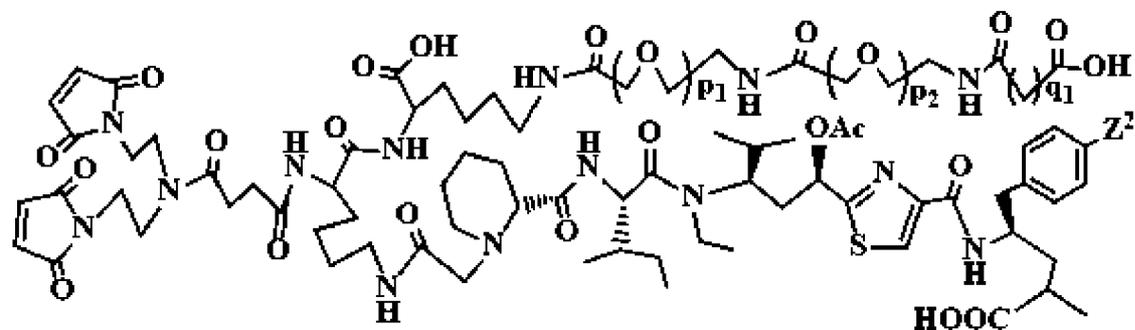




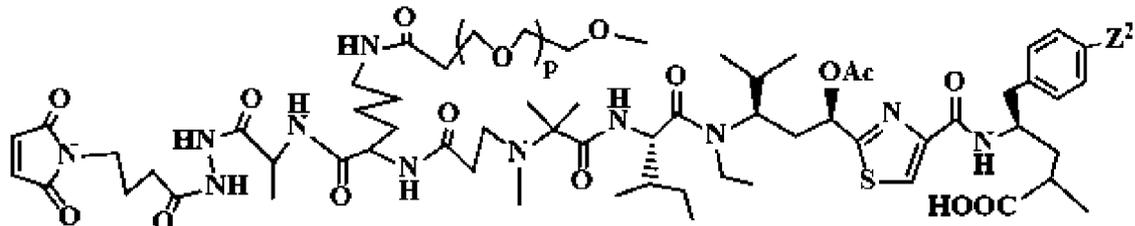
c-03,



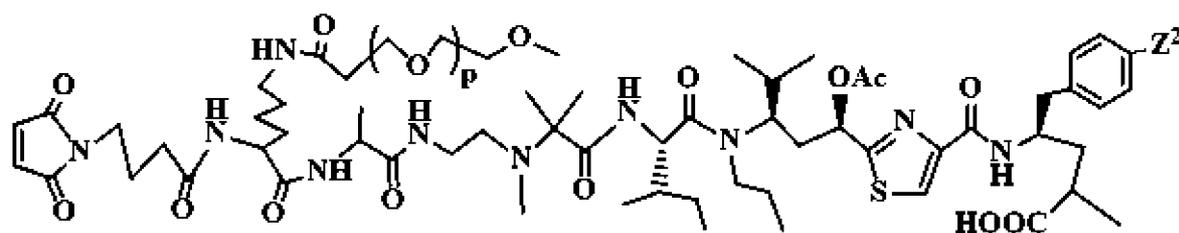
c-04,



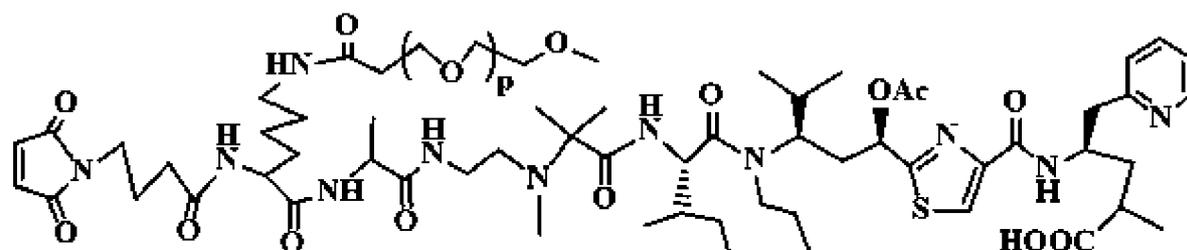
c-05,



c-06,

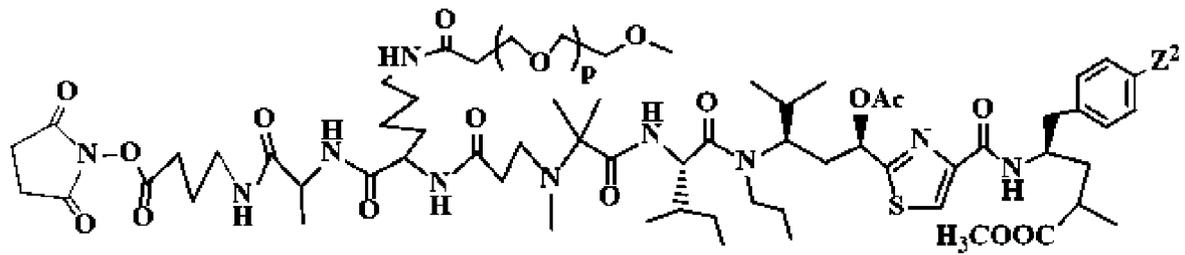


c-07



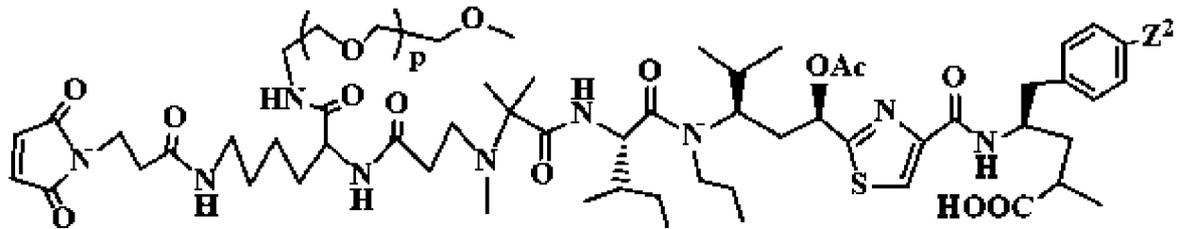
c-

08,

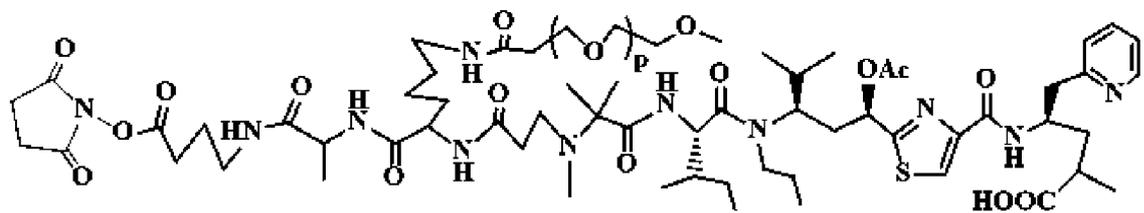


09,

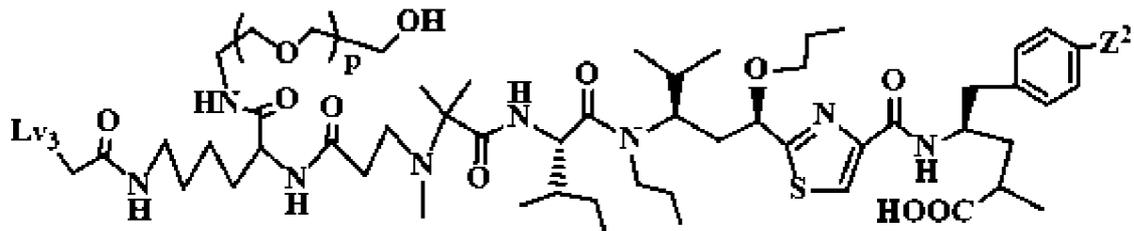
c-



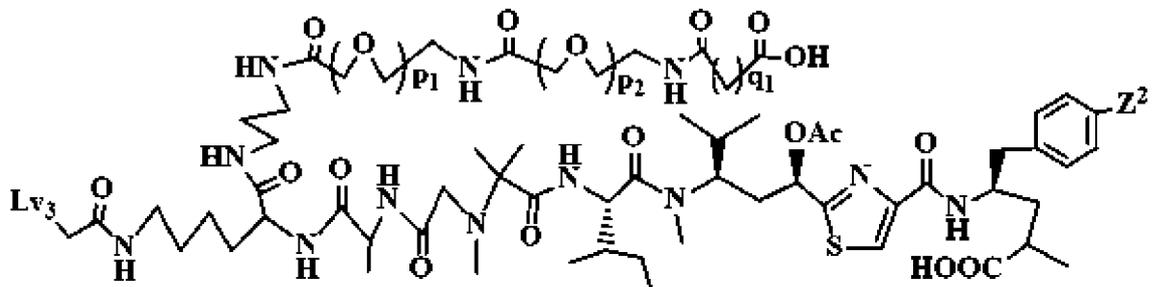
c-10,



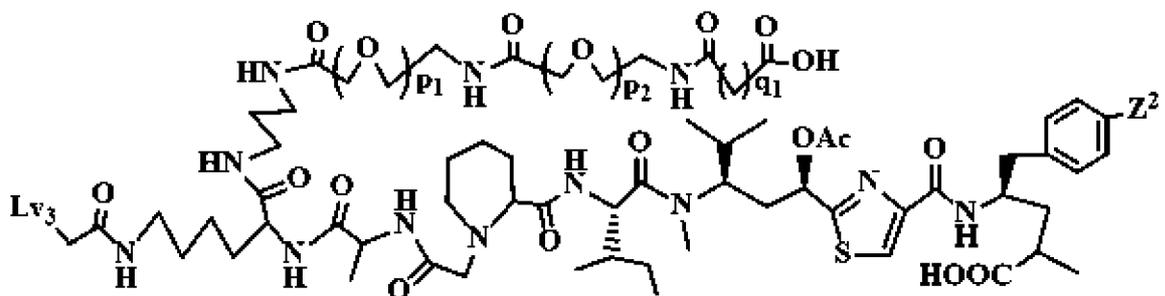
c-11,



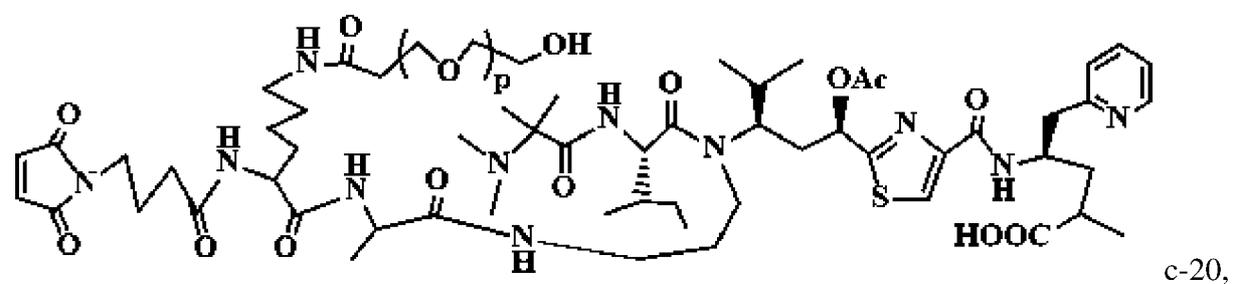
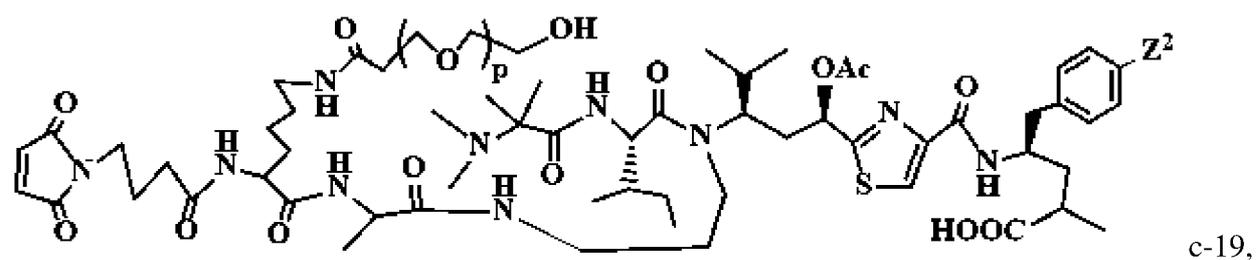
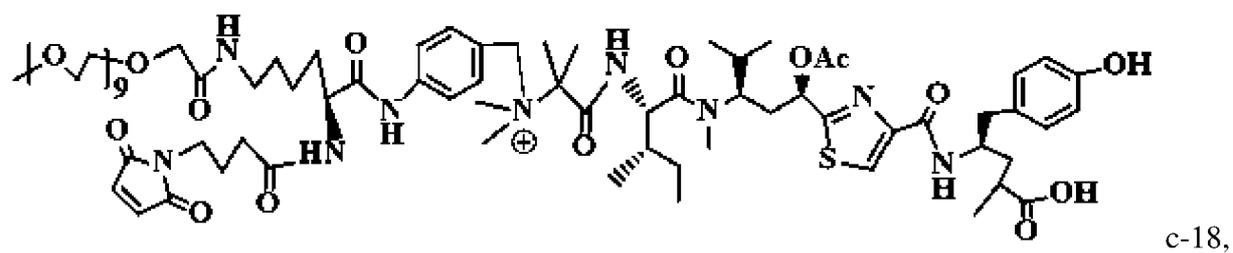
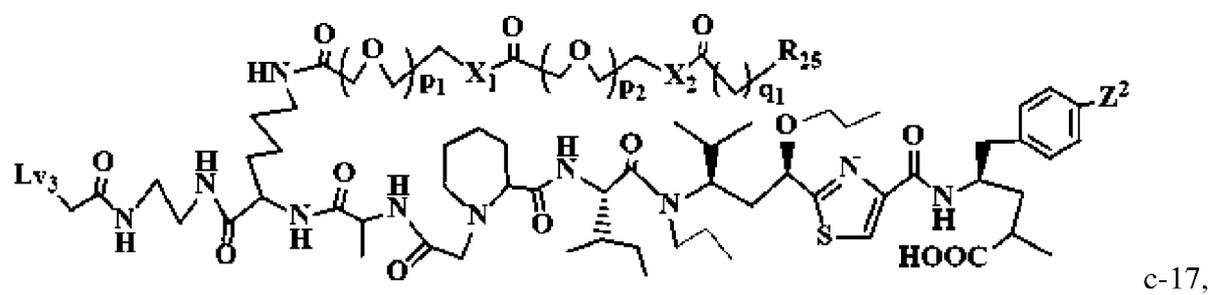
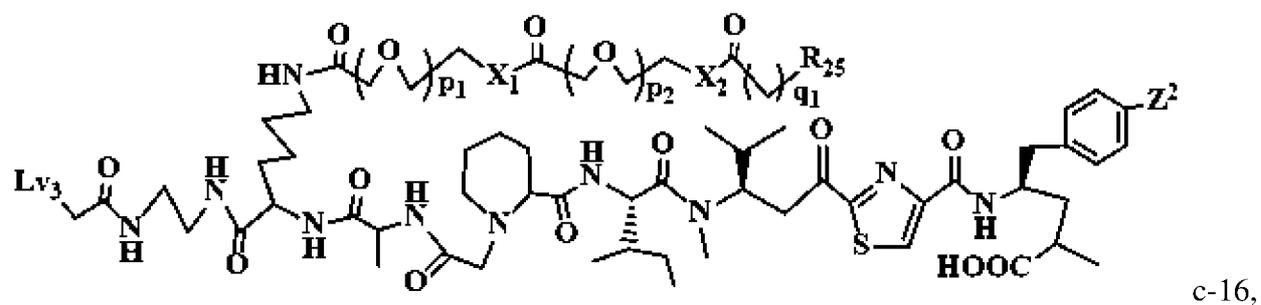
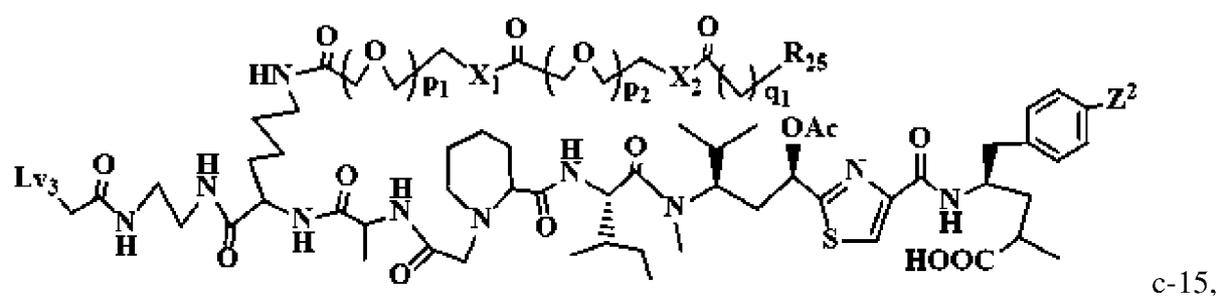
c-12,

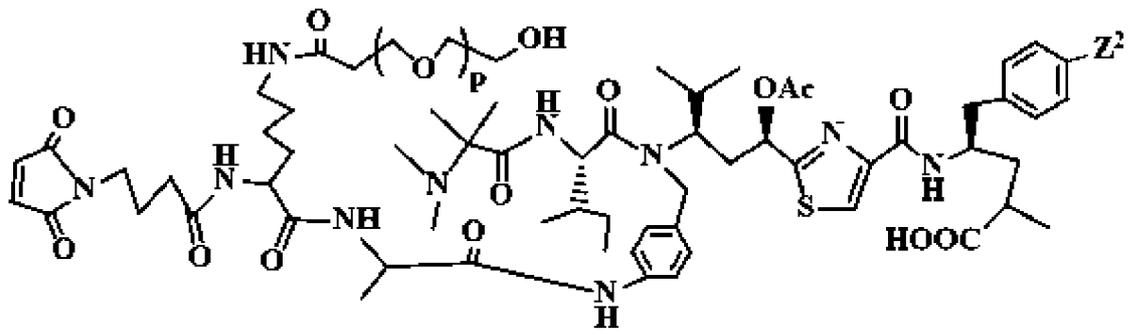


c-13,

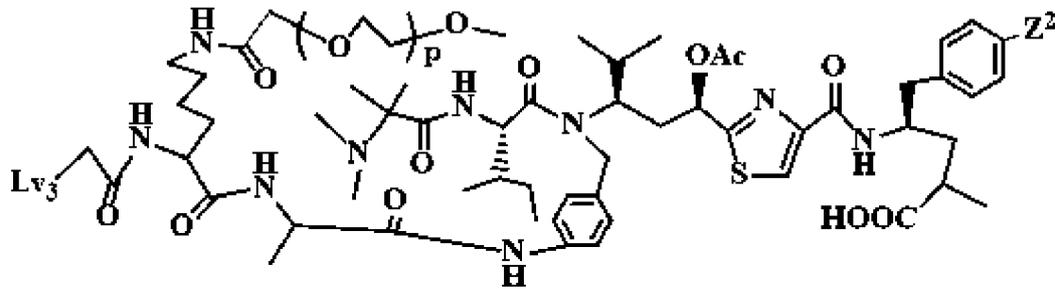


c-14,

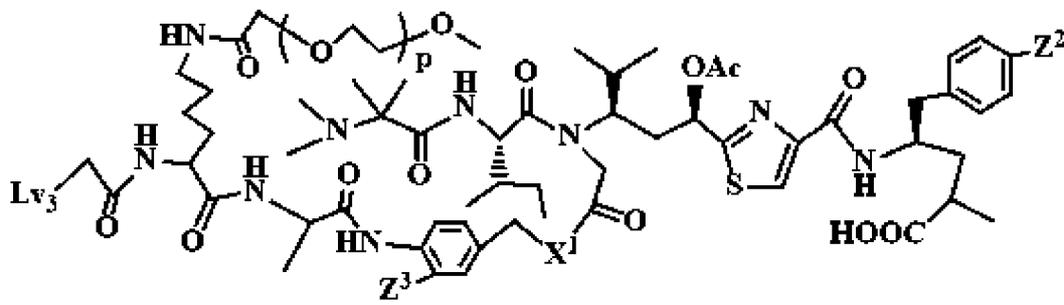




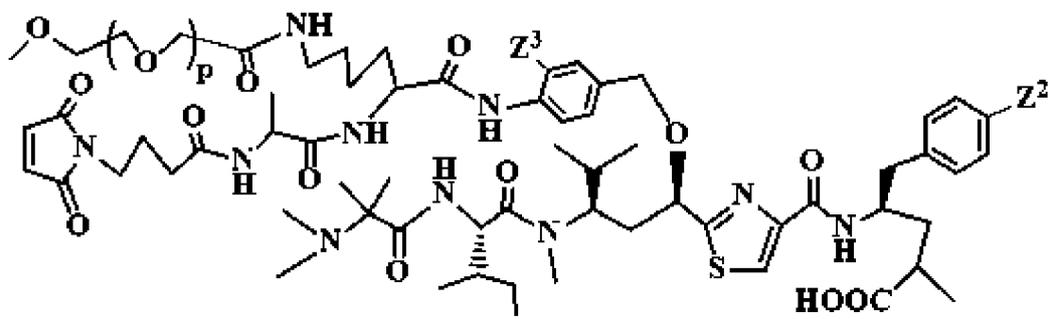
c-21,



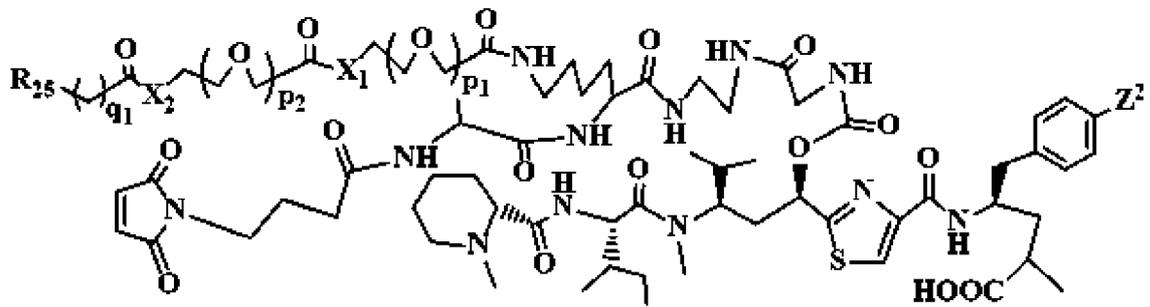
c-22,



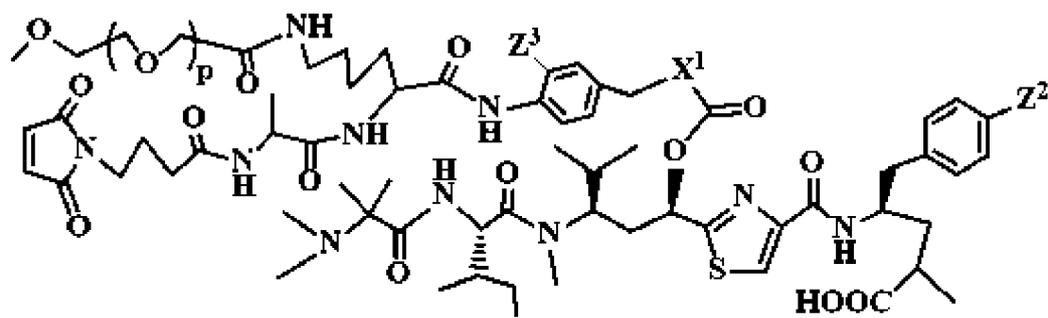
c-23,



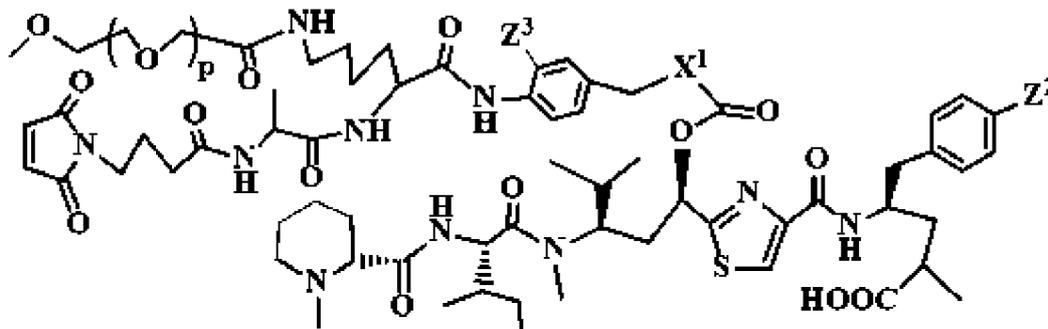
c-24,



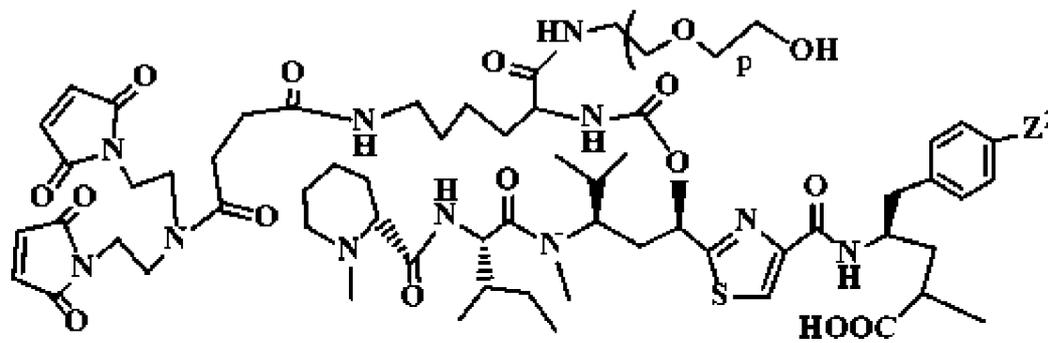
c-25,



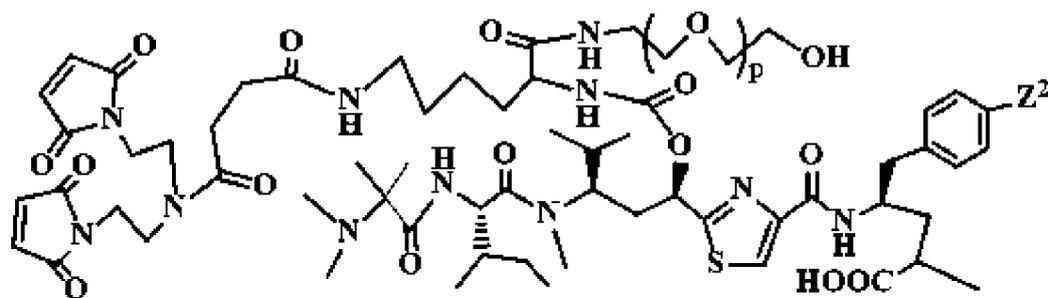
c-26,



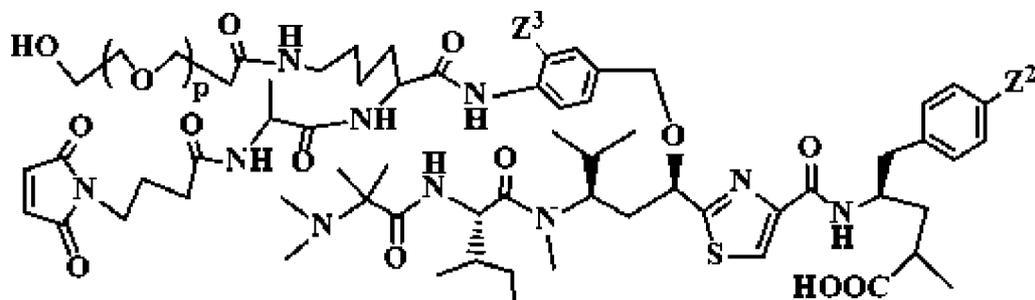
c-27,



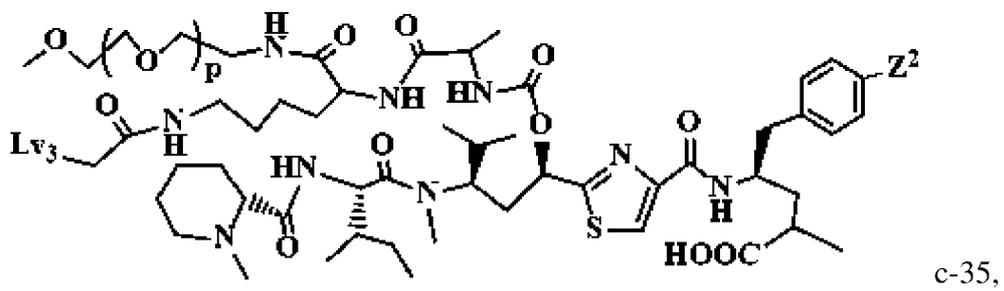
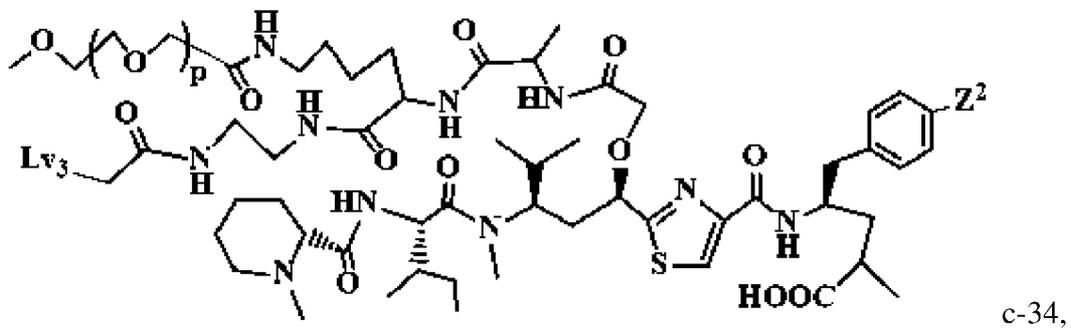
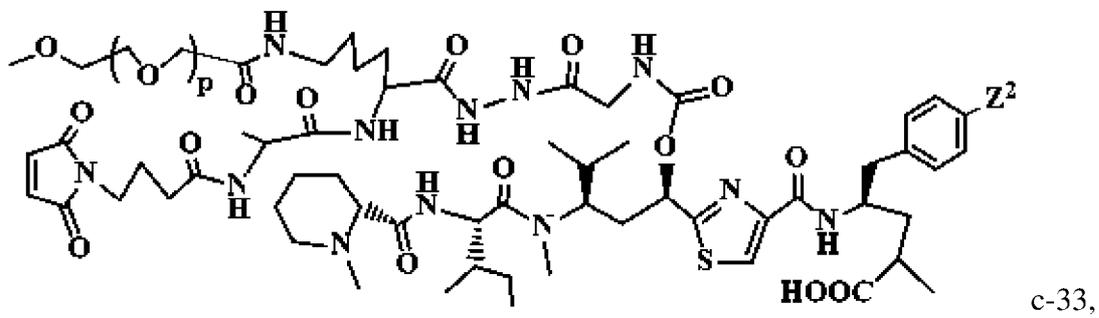
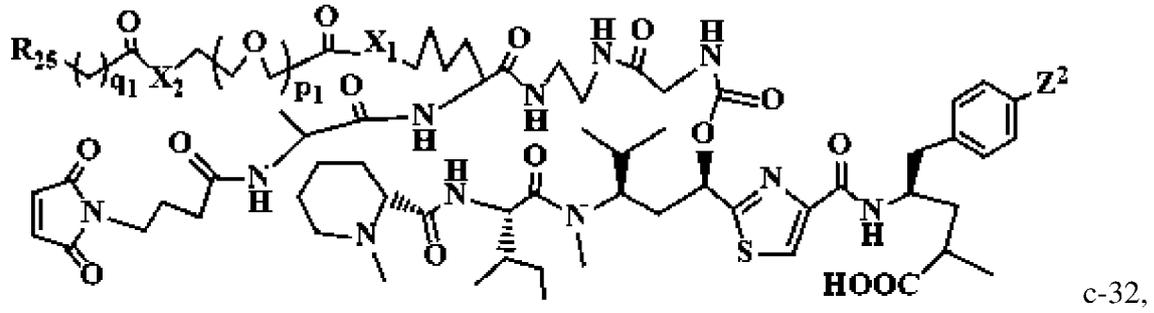
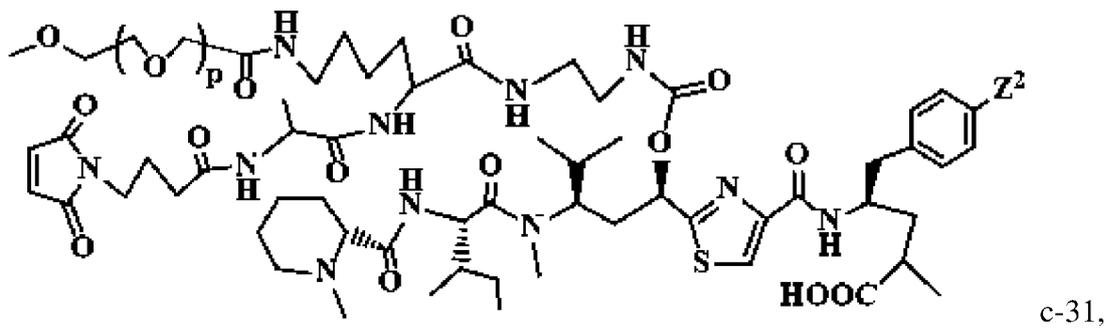
c-28,

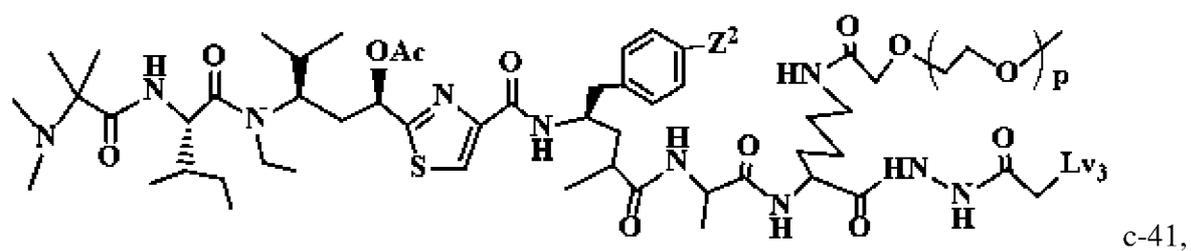
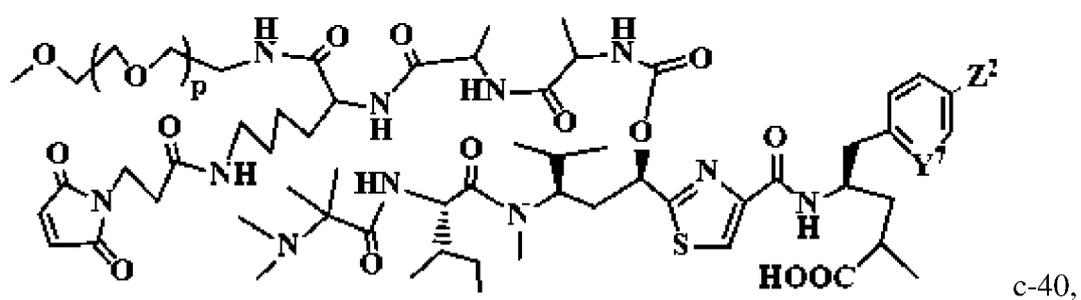
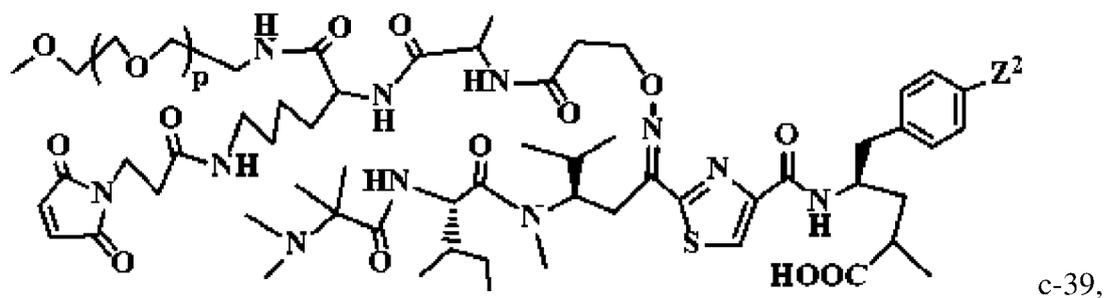
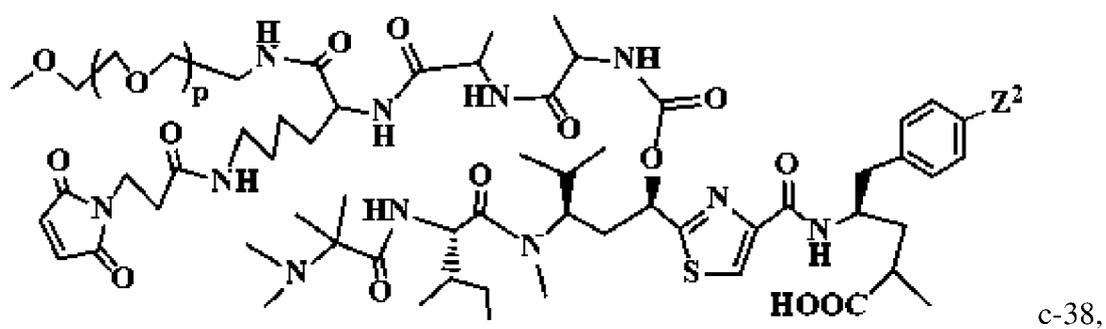
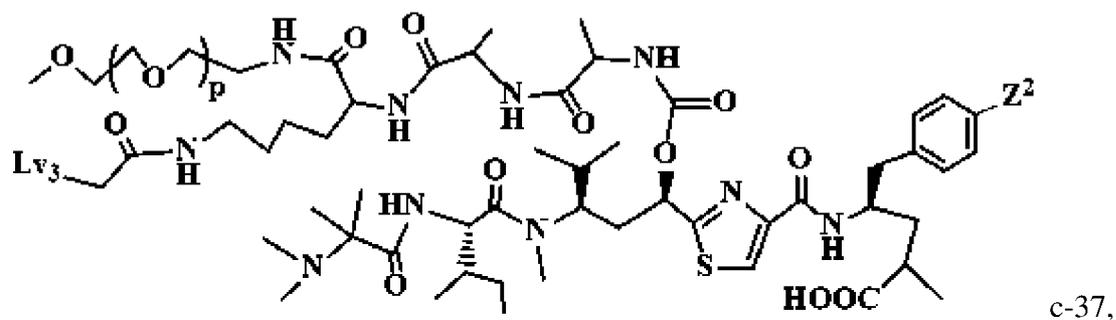
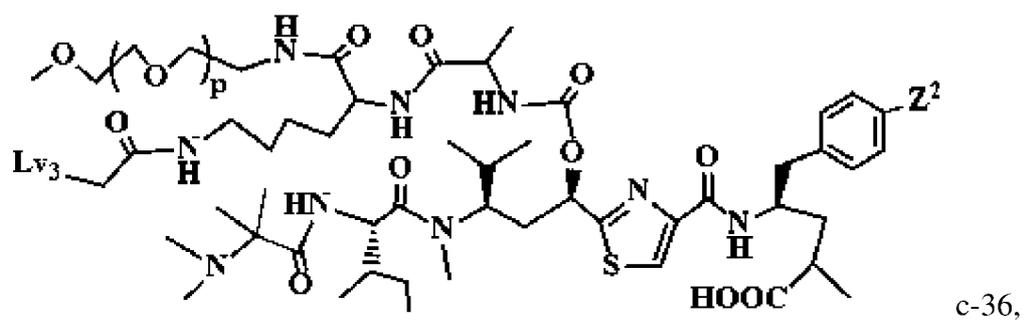


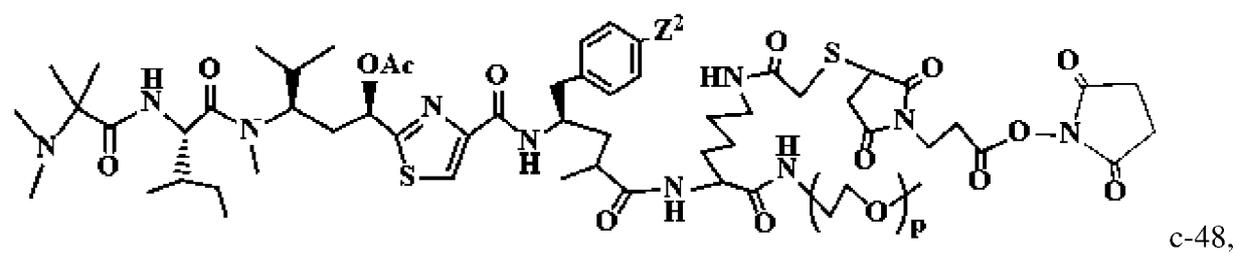
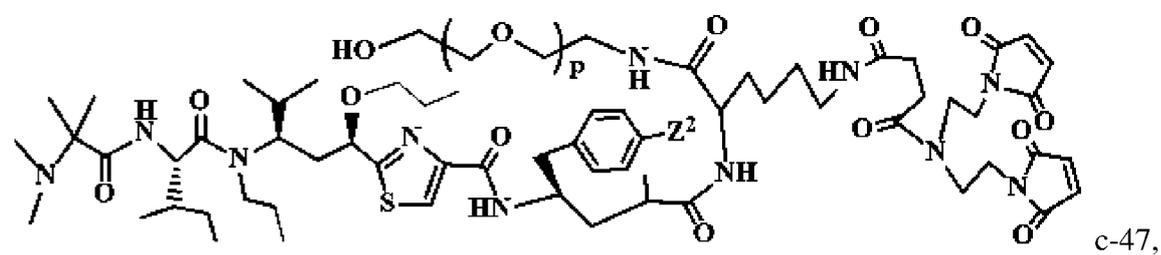
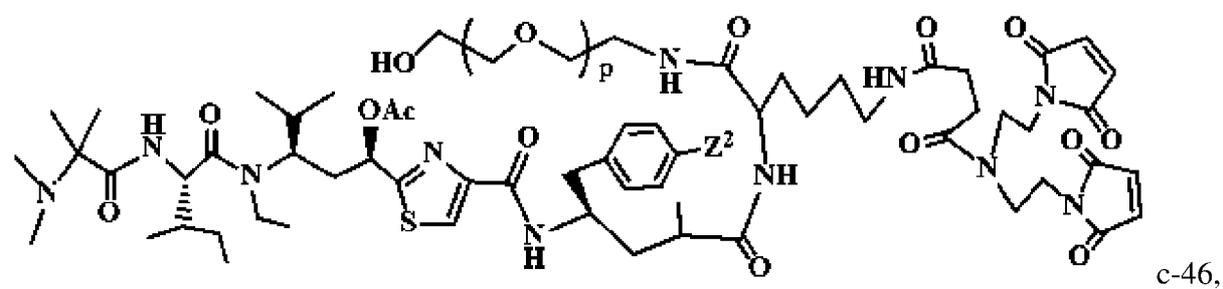
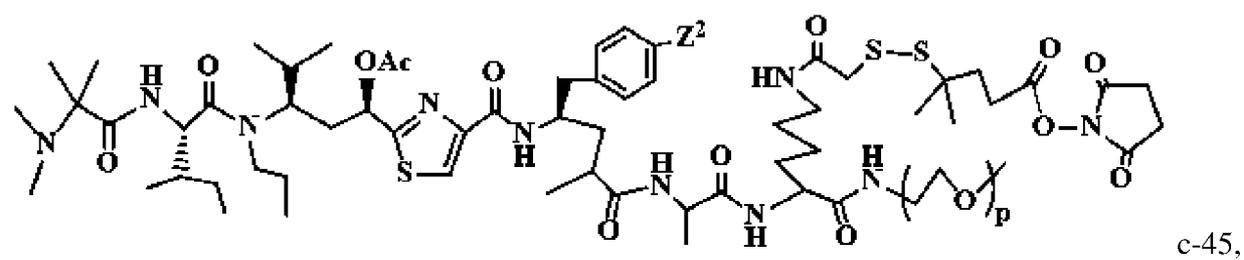
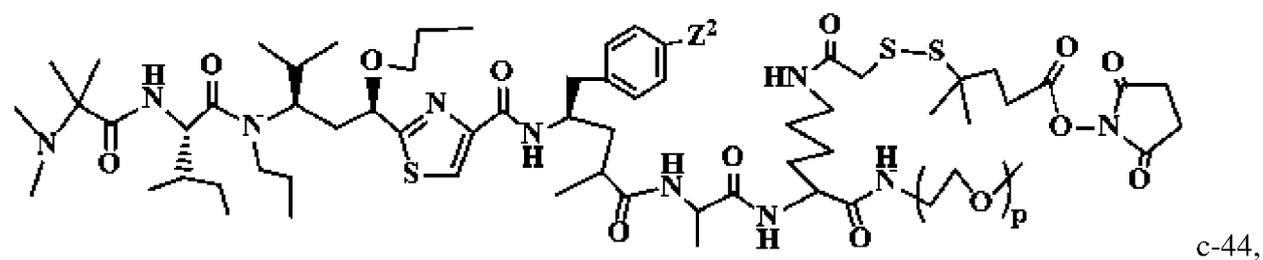
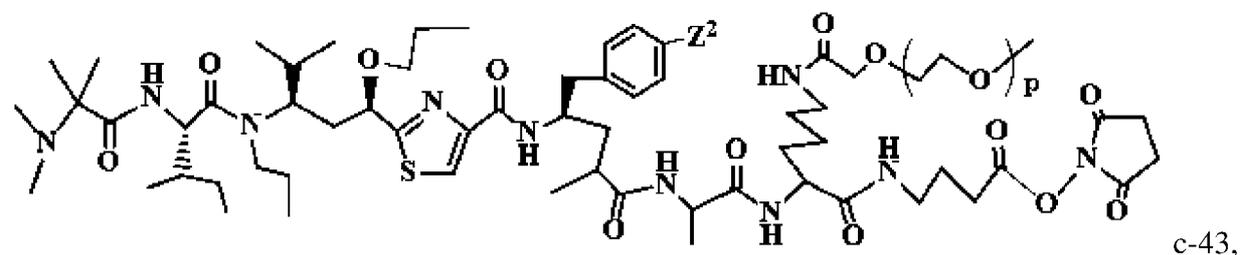
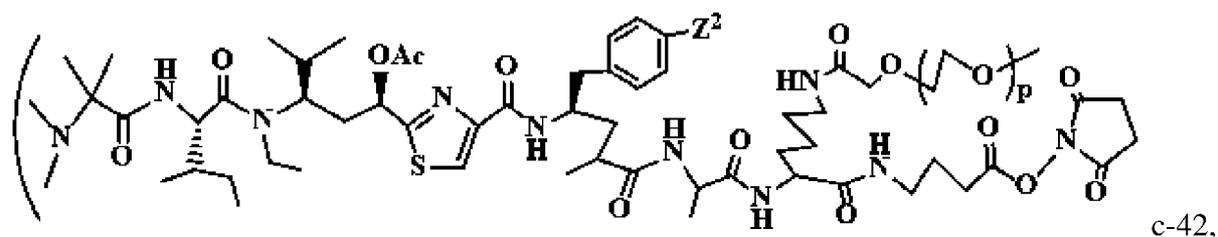
c-29,

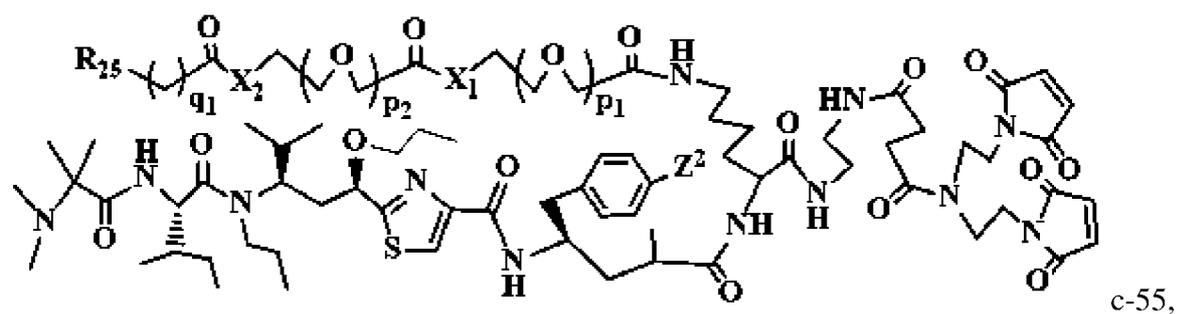
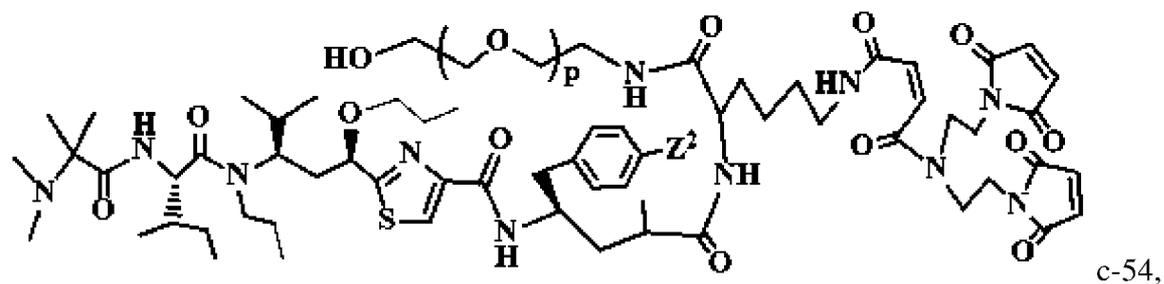
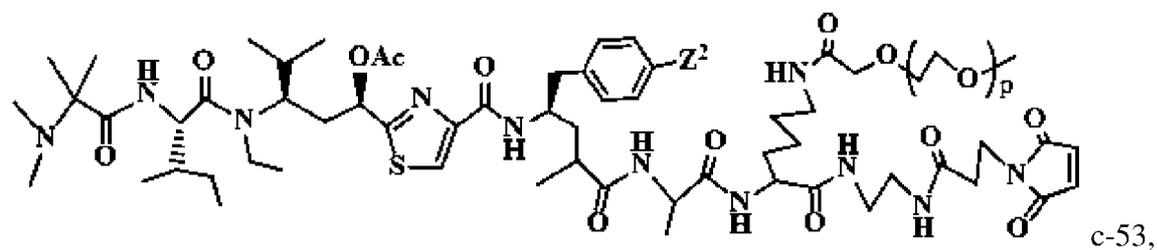
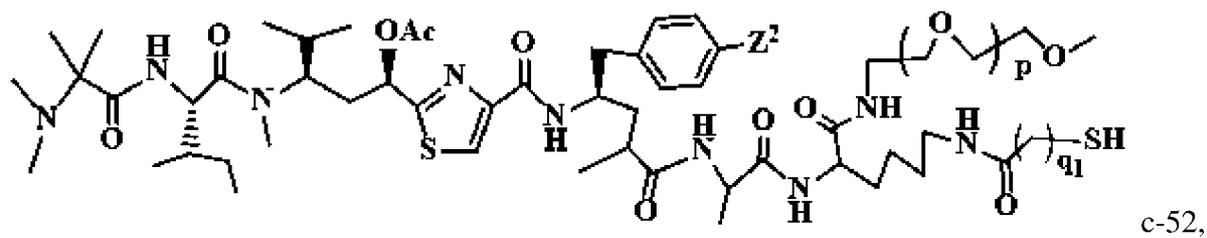
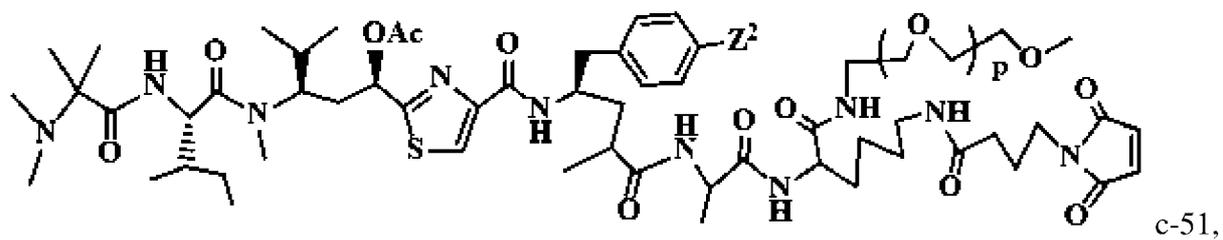
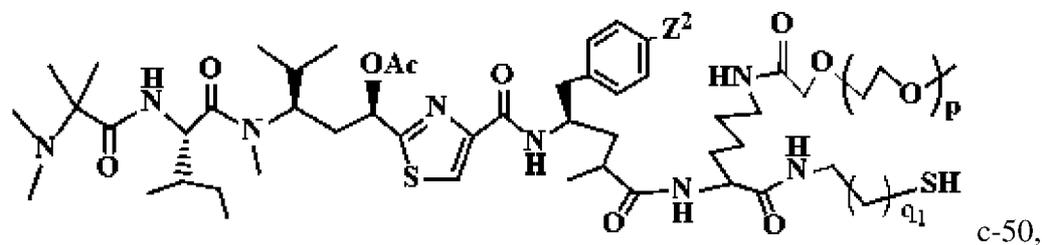
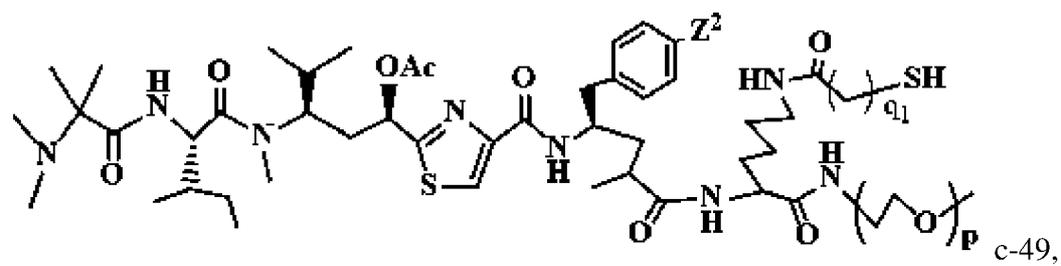


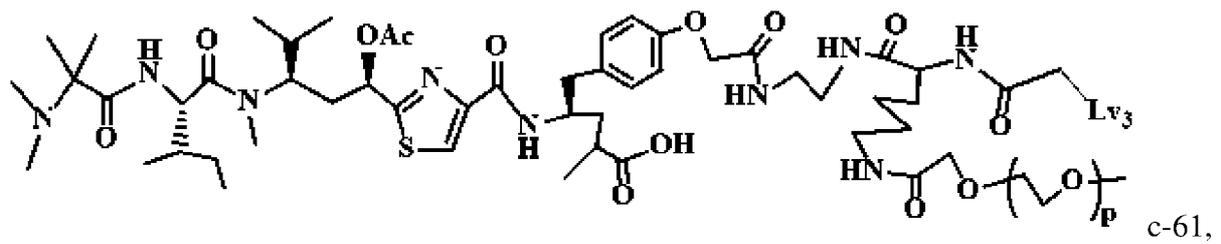
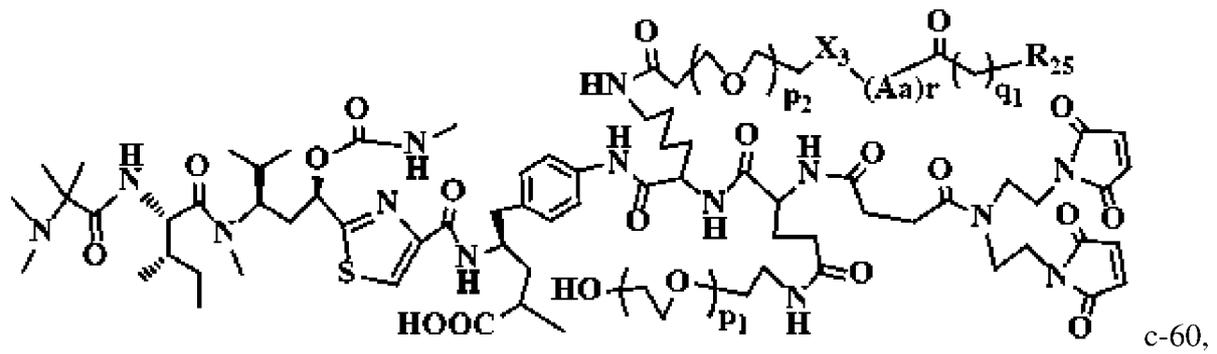
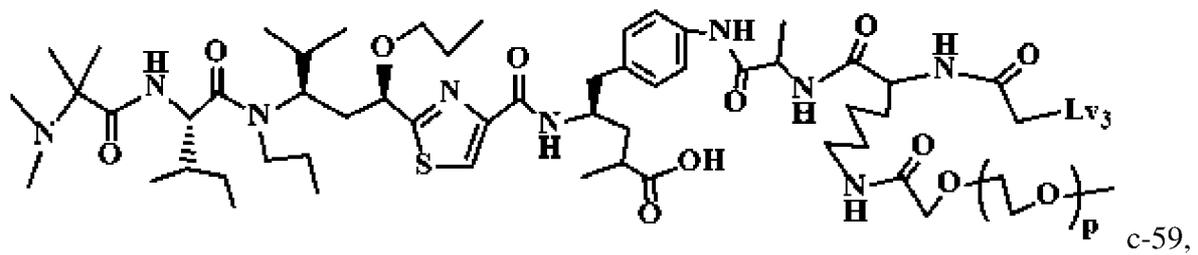
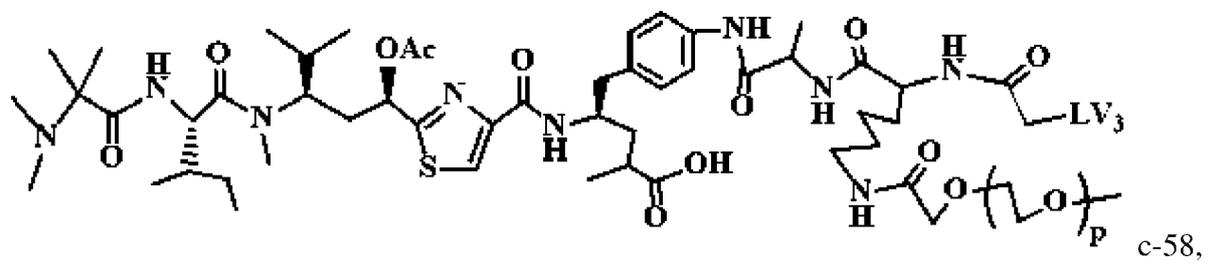
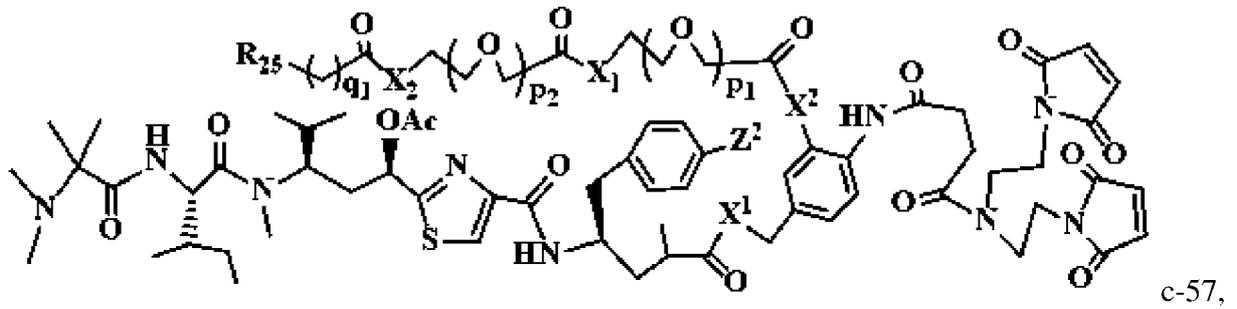
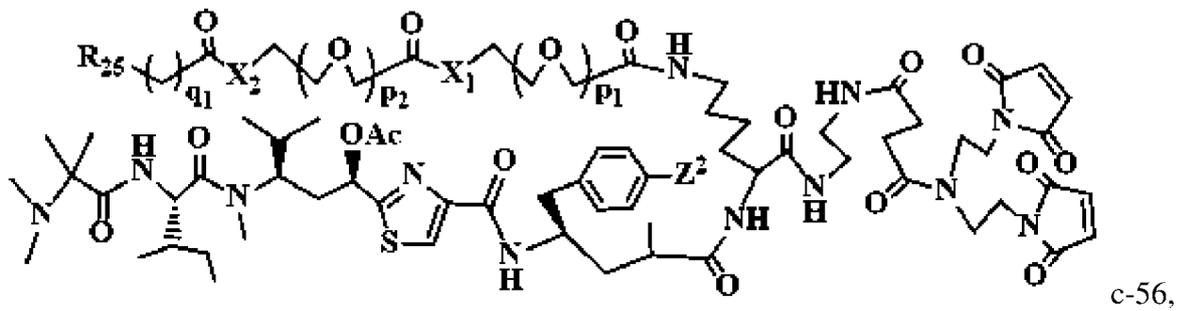
c-30,

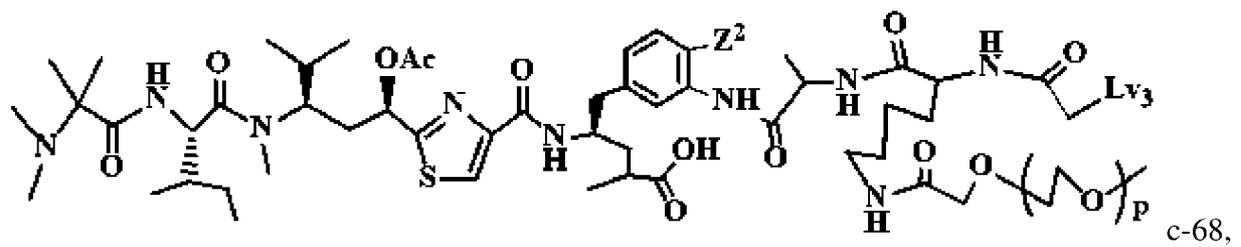
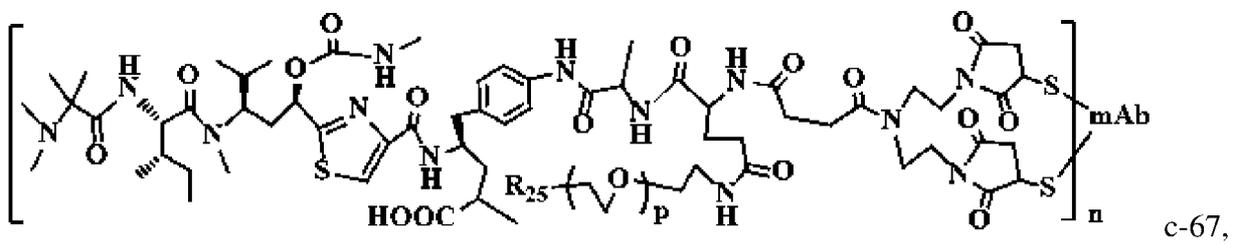
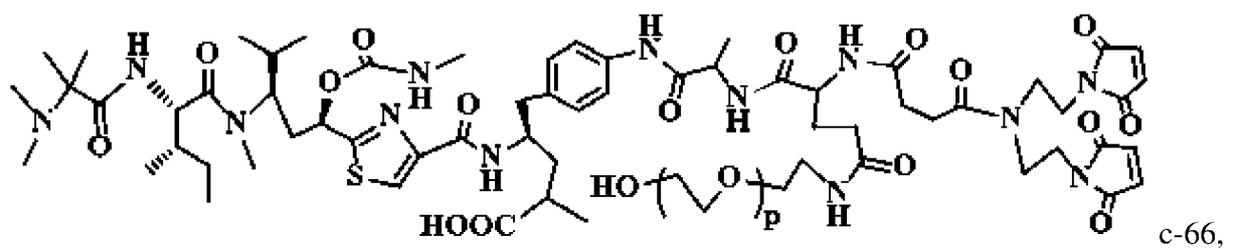
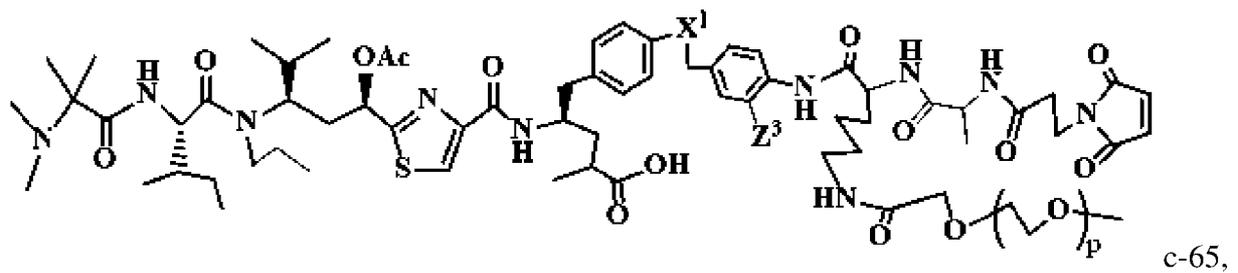
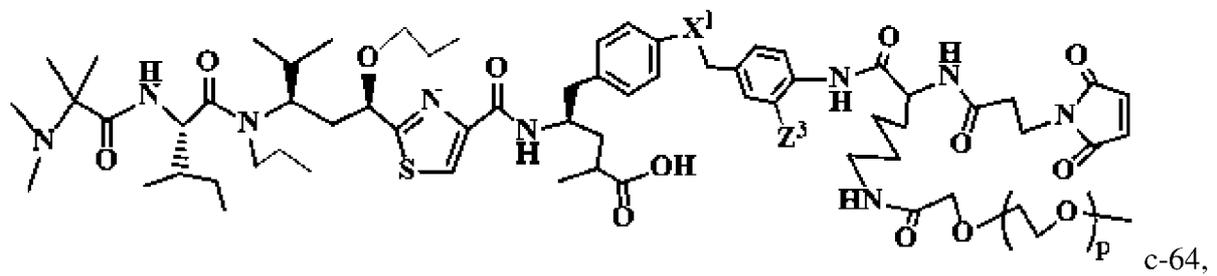
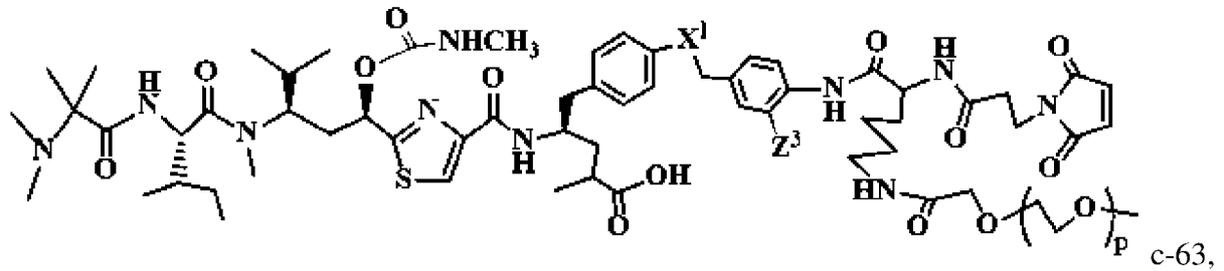
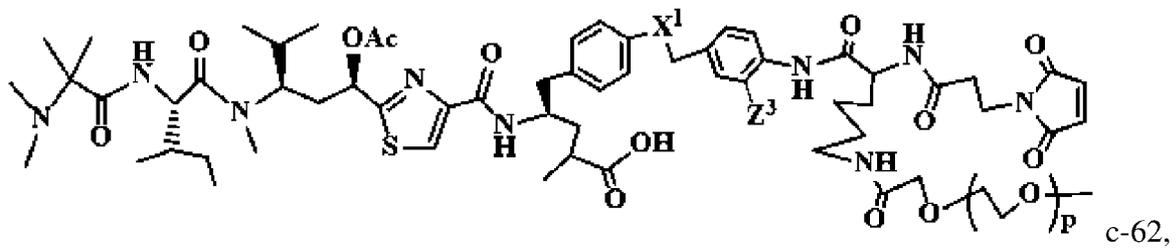


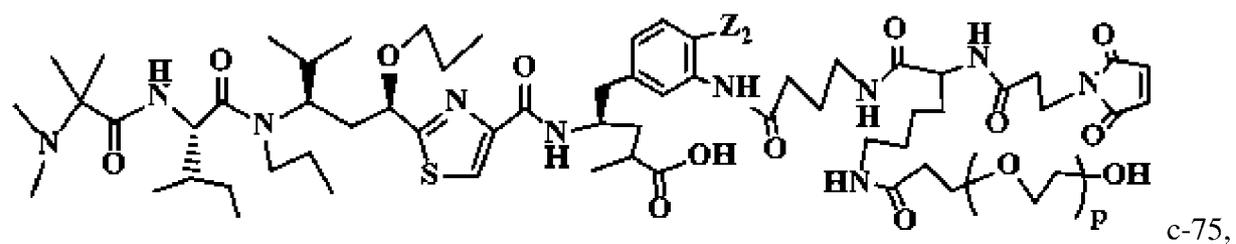
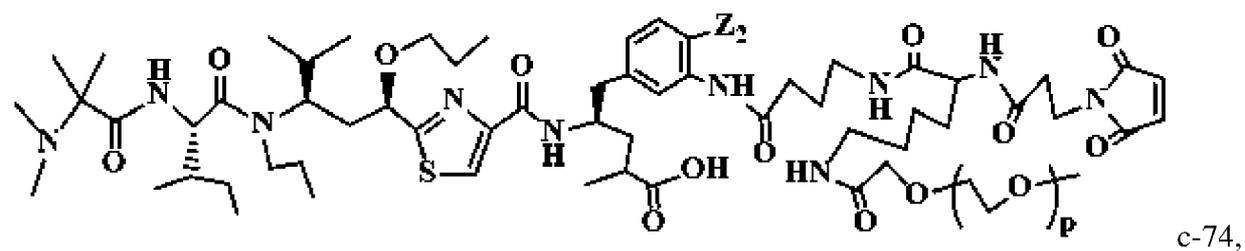
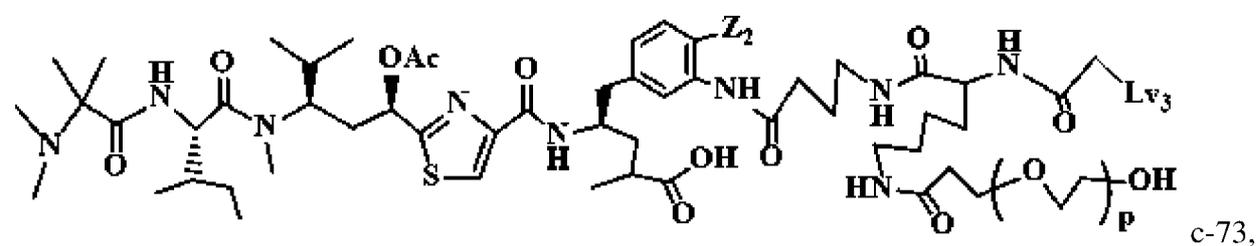
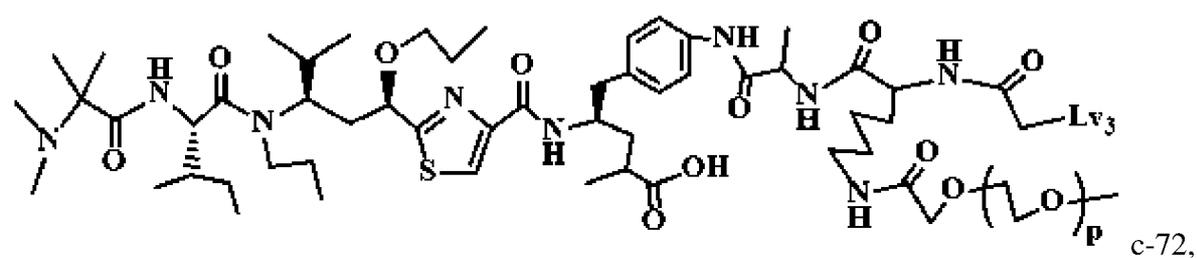
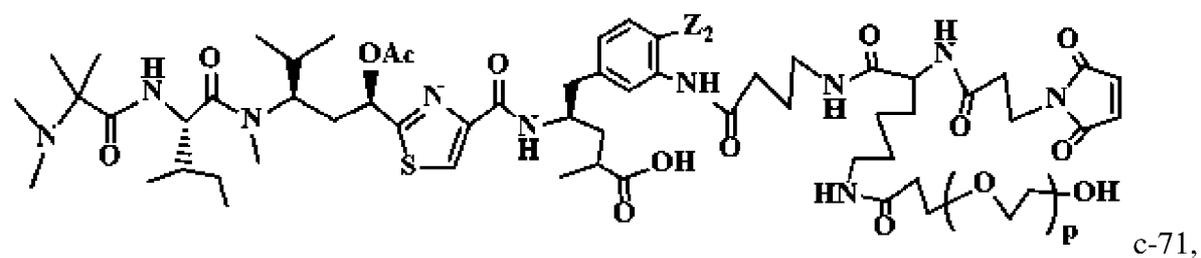
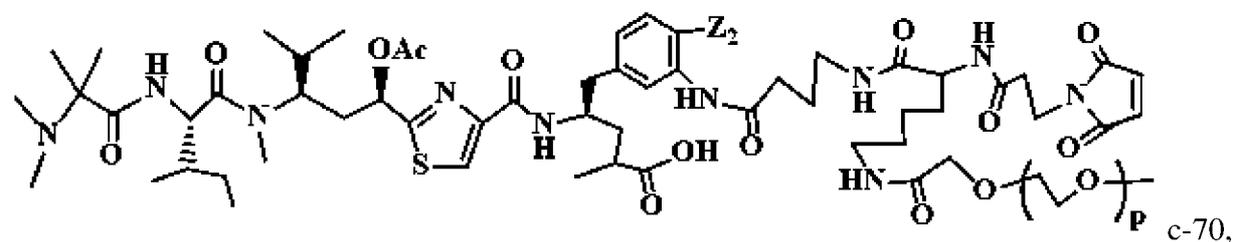
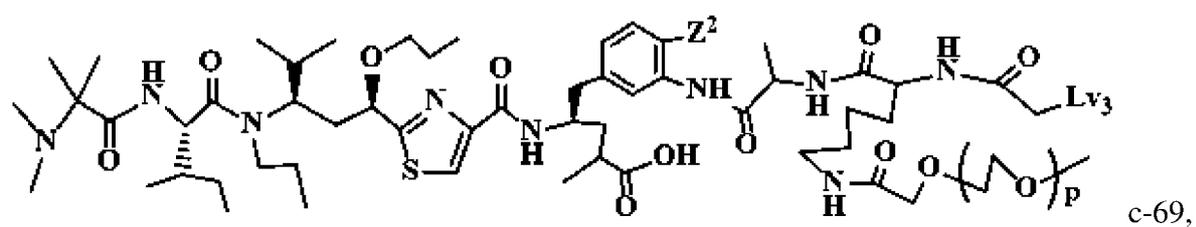


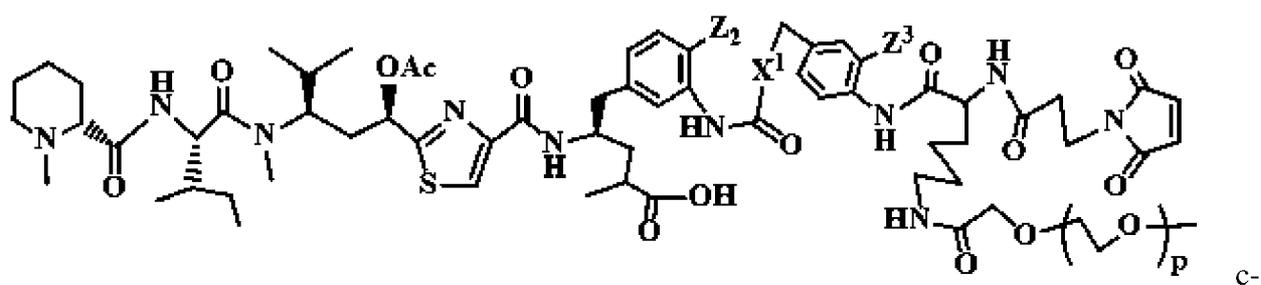
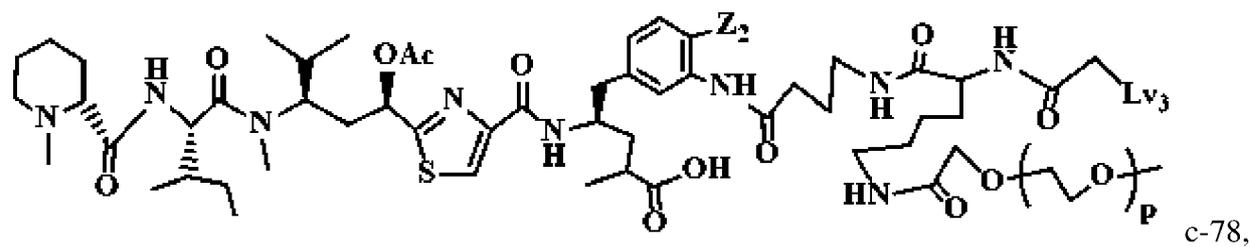
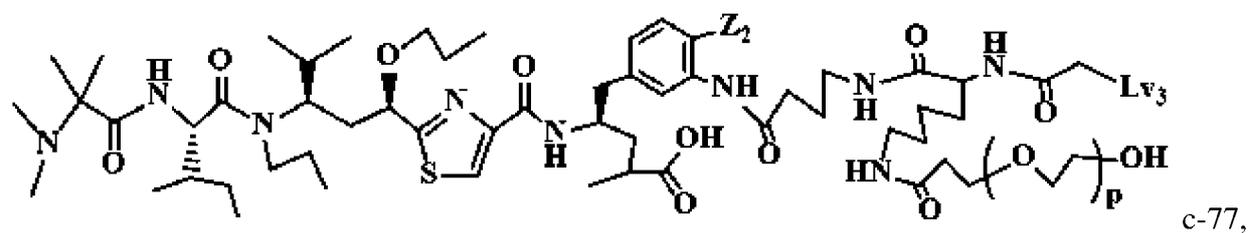
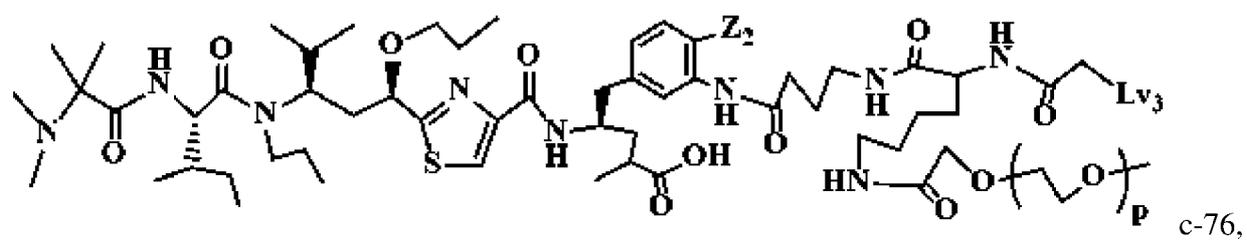




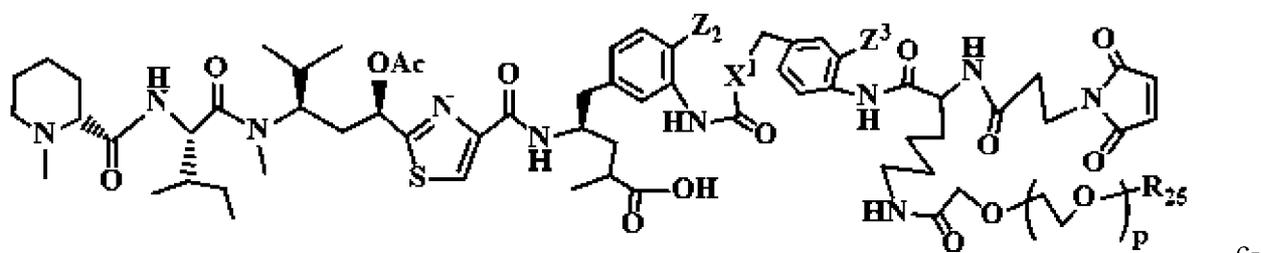




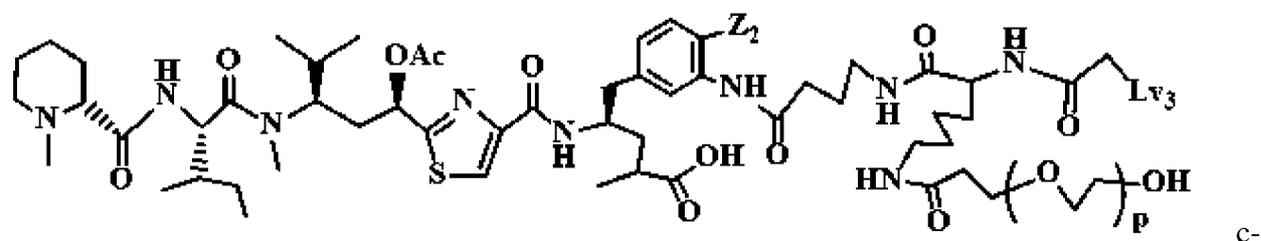




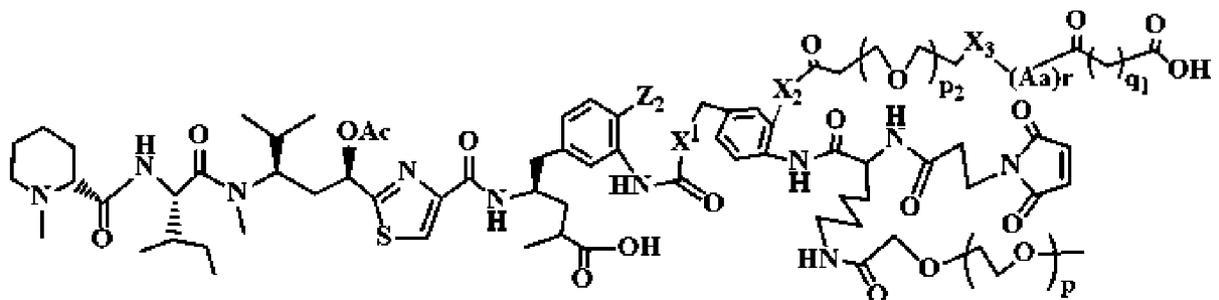
79,



80,

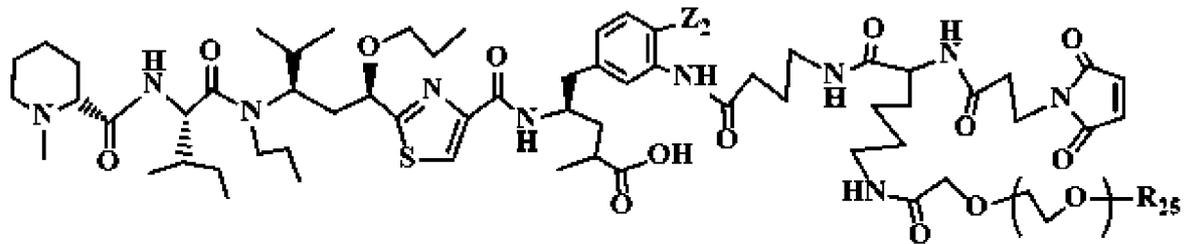


81,



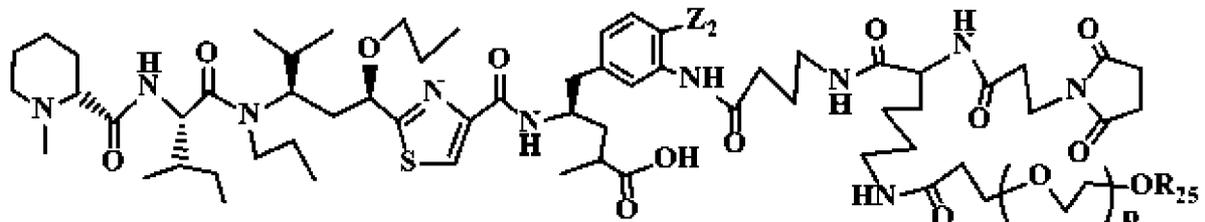
c-

82,



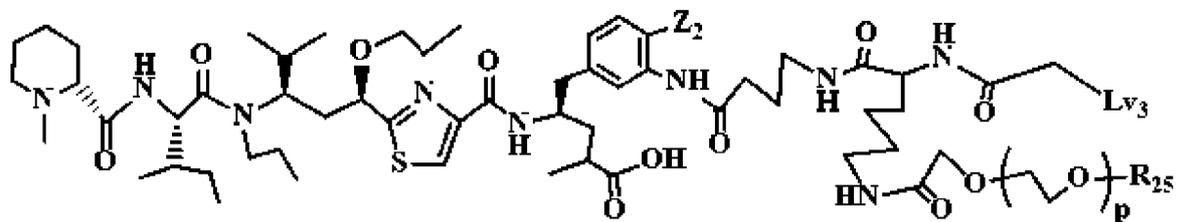
c-

83,

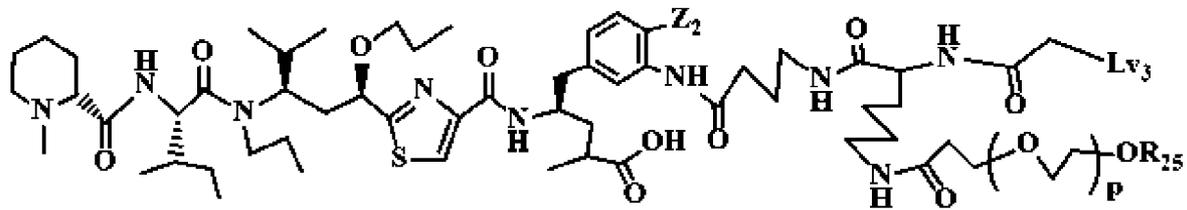


c-

84,

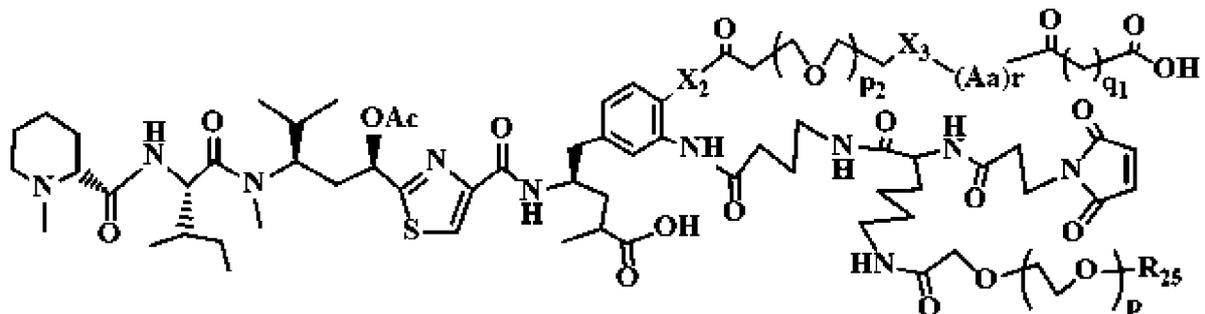


c-85,



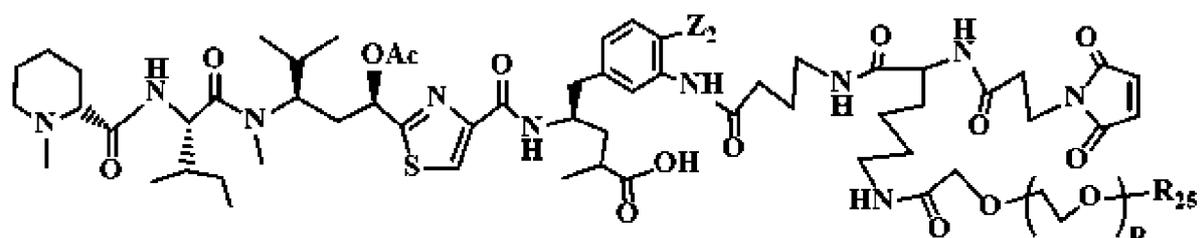
c-

86,



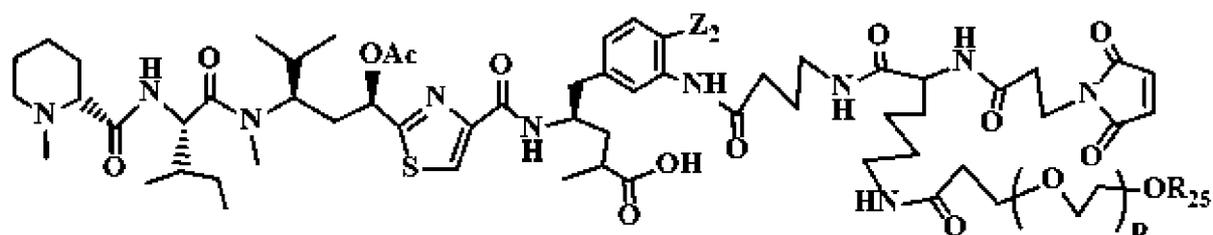
c-

87,



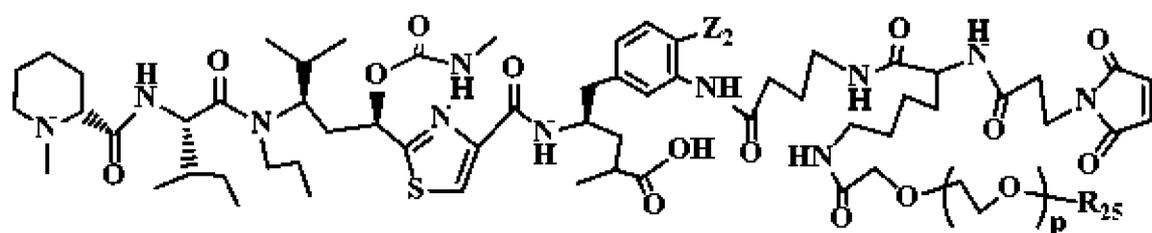
c-

88,

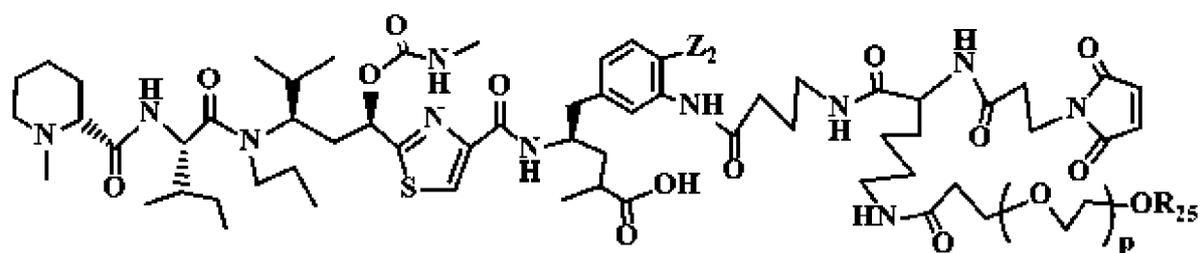


c-

89,

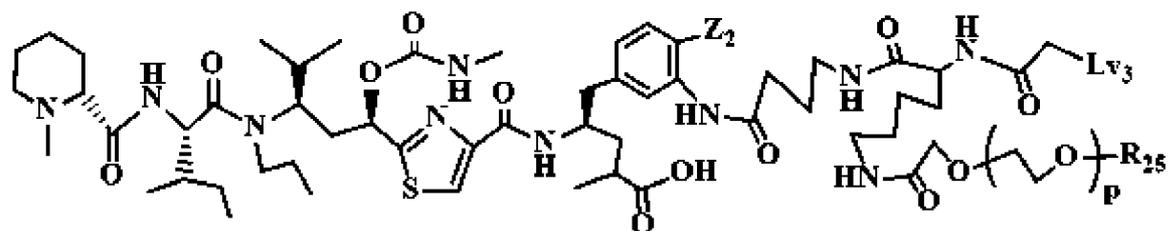


c-90,

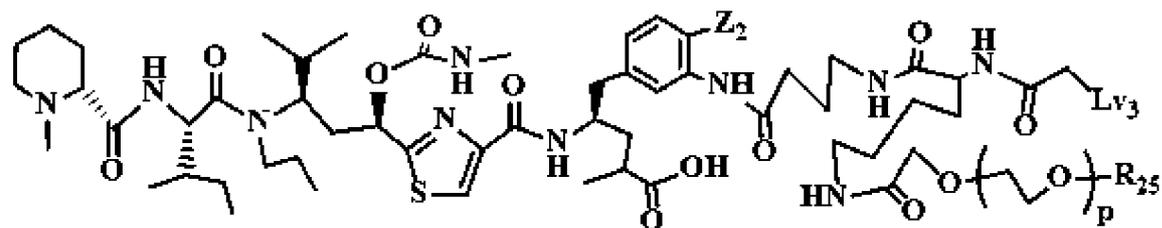


c-

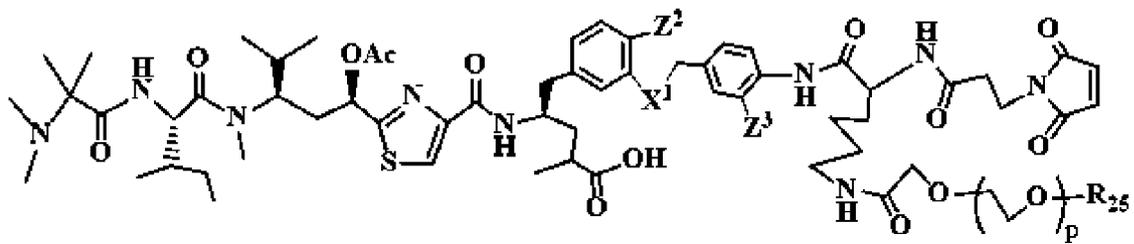
91,



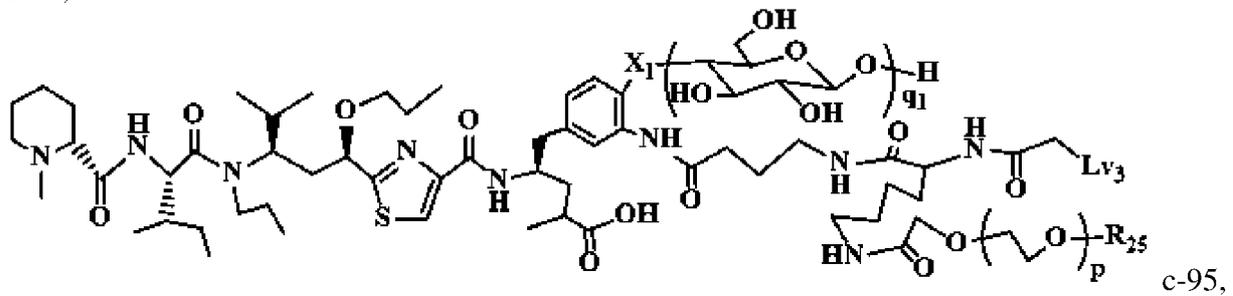
c-92,



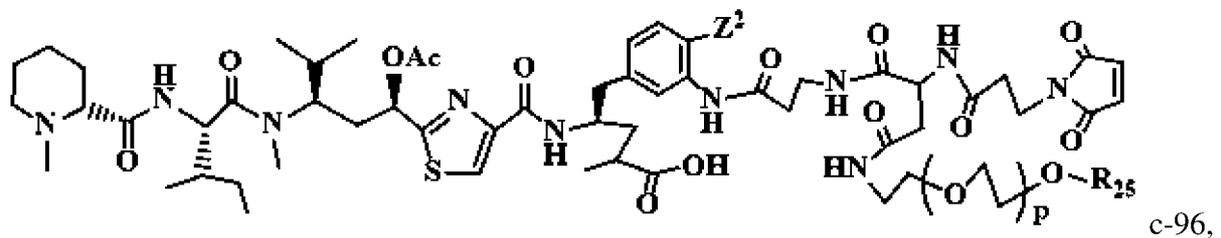
c-93,



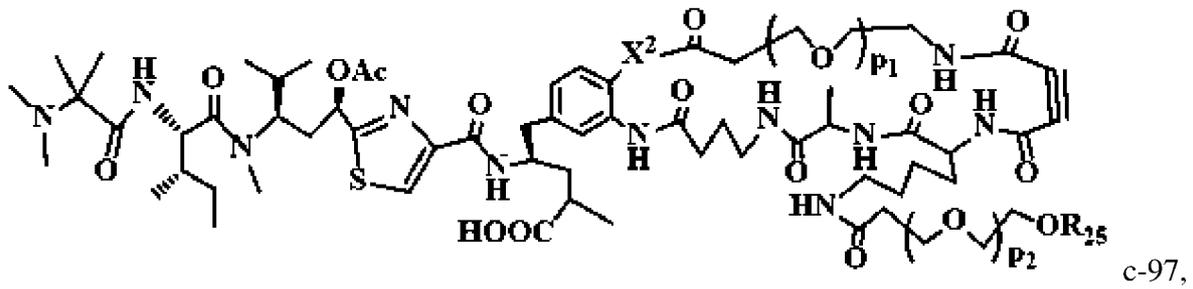
c-94,



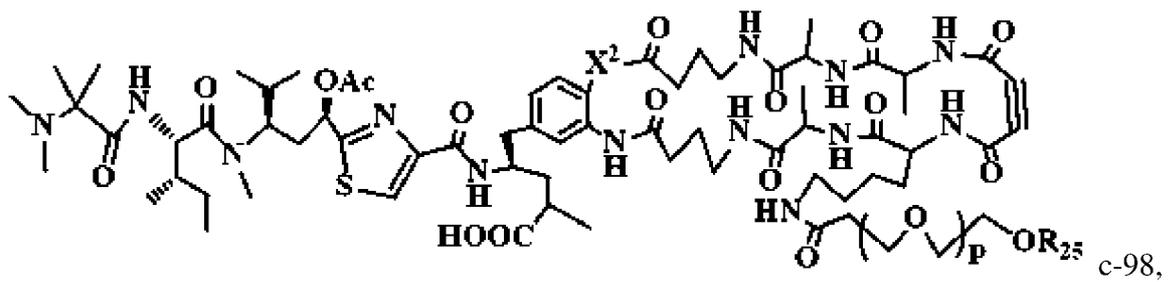
c-95,



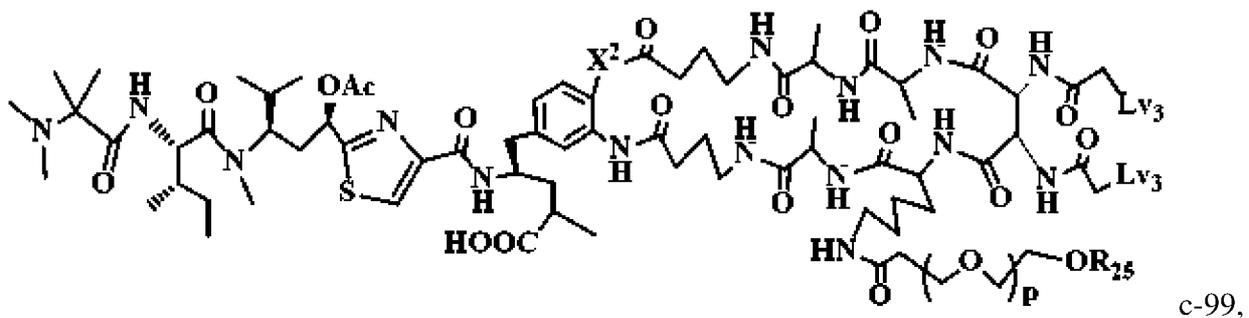
c-96,



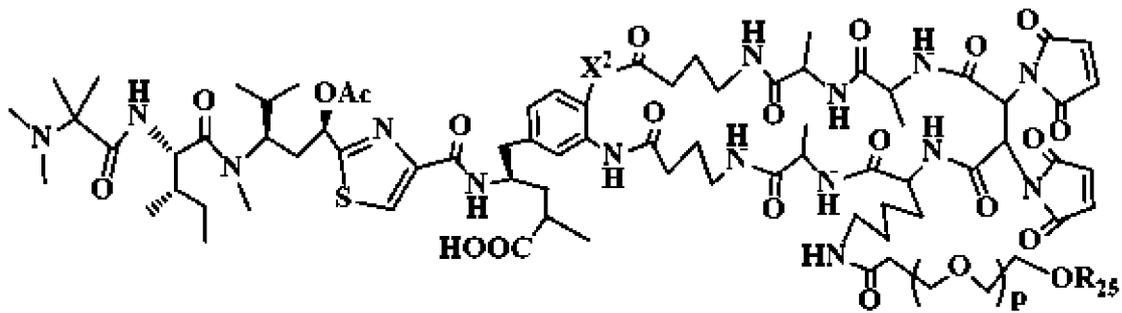
c-97,



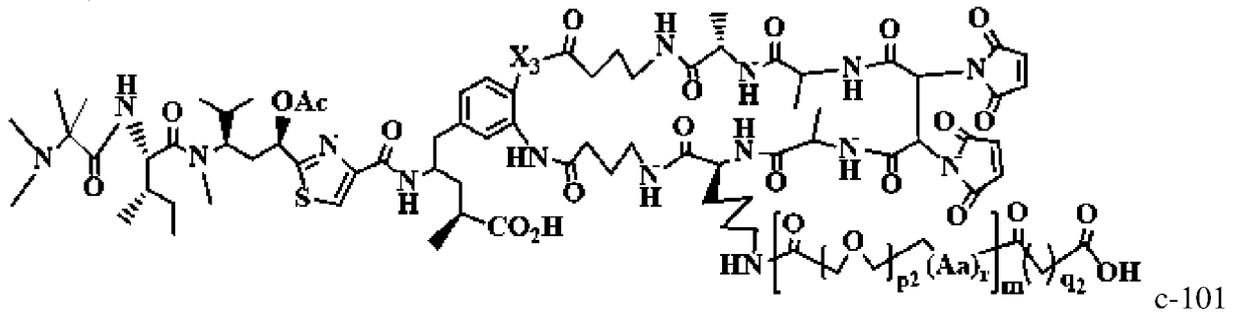
c-98,



c-99,



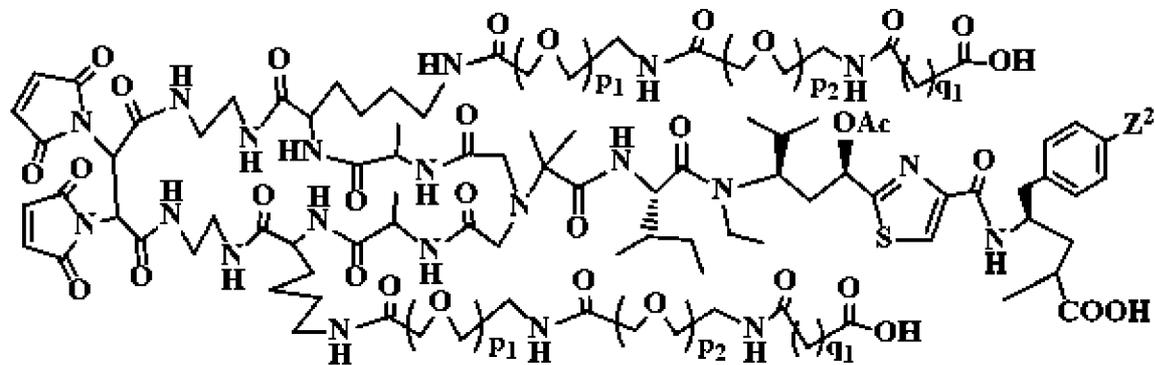
c-100,



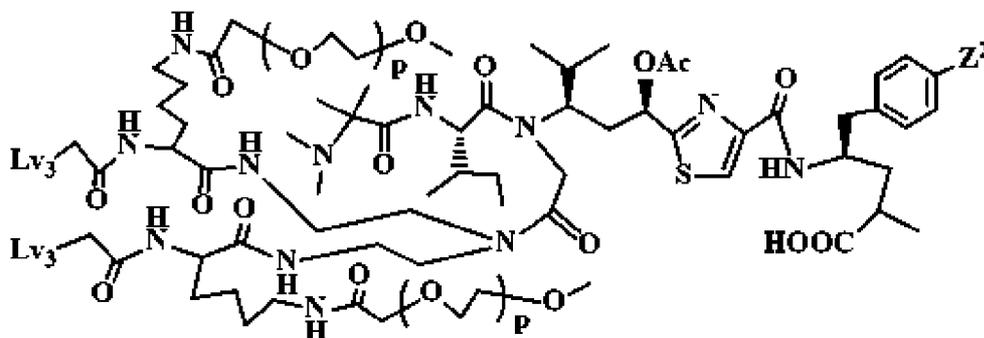
c-101

или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $p$ ,  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ,  $q_1$ ,  $q_2$ ,  $Lv_3$ ,  $(Aa)_r$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{25}'$ , и  $m$  описаны выше.

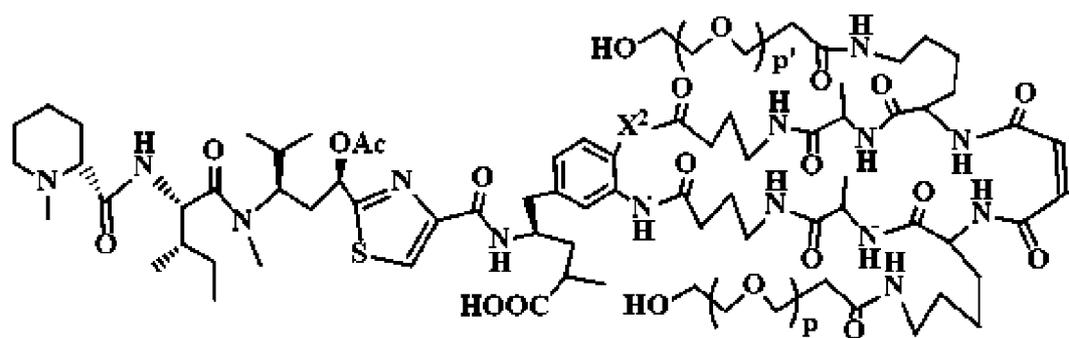
12. Соединение формулы (V) по п. 4, имеющее следующие структуры от d-01 до d-26:



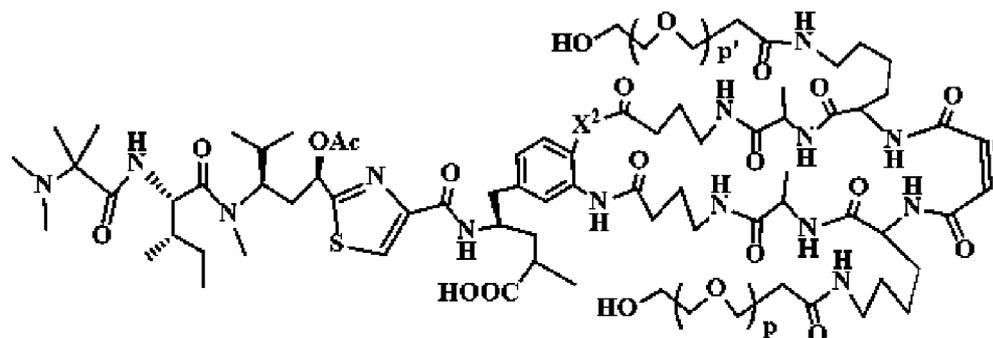
d-01,



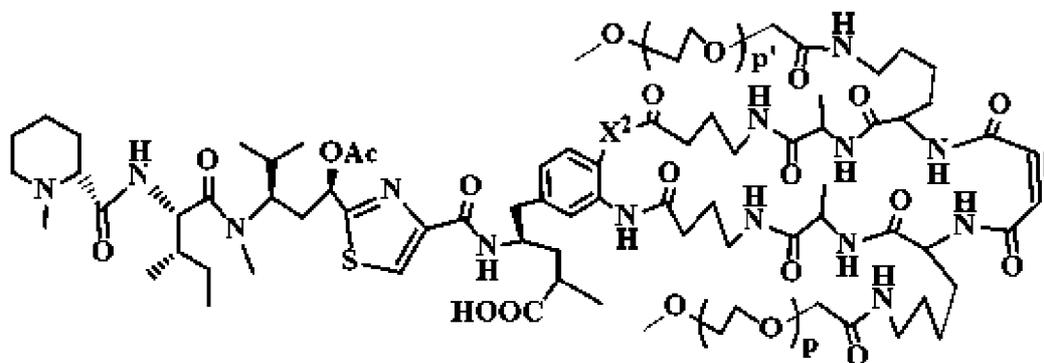
d-02,



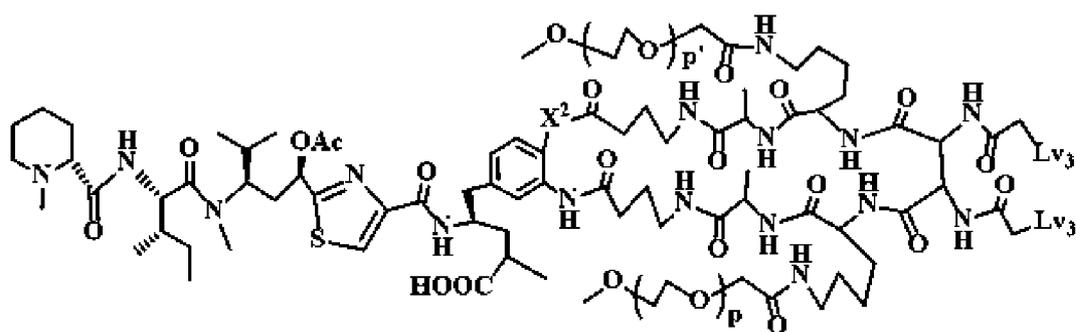
d-03,



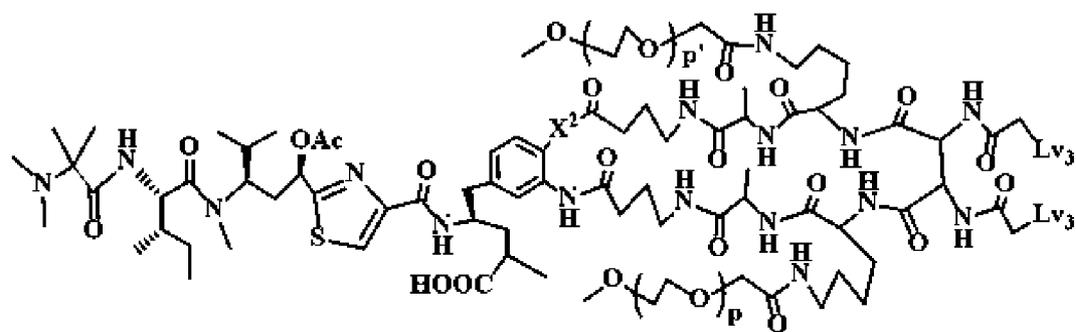
d-04,



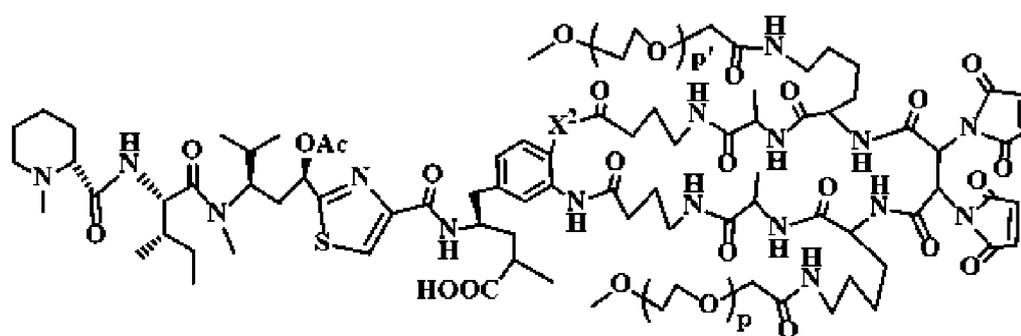
d-05,



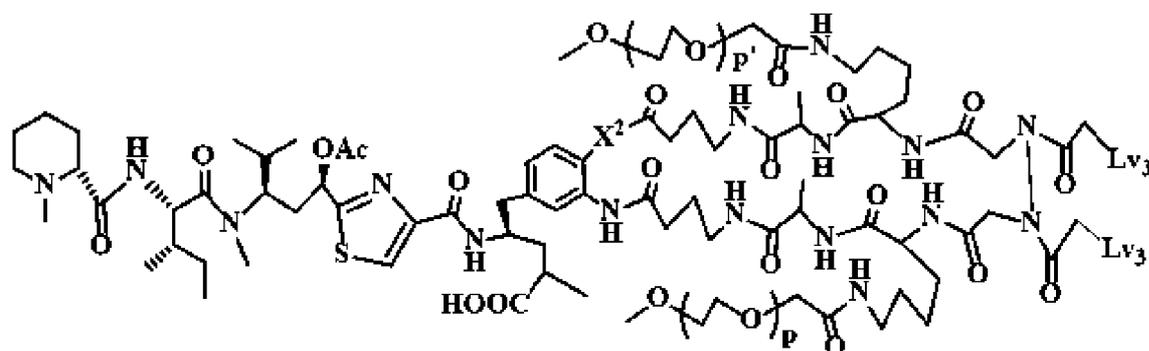
d-05,



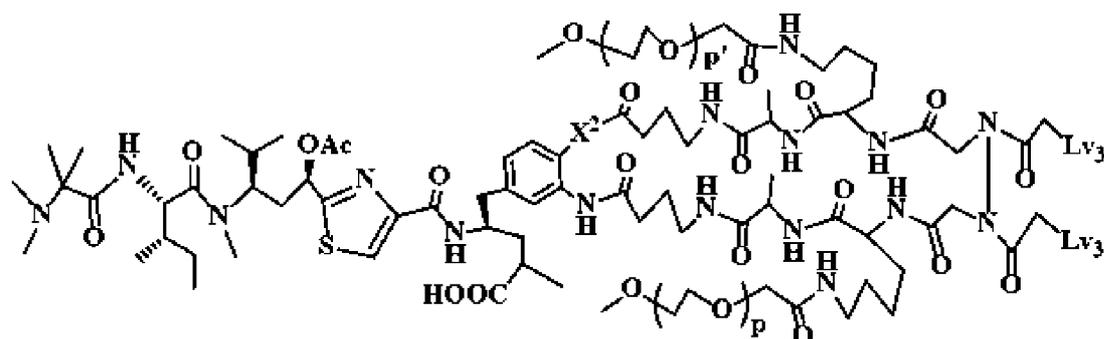
d-06,



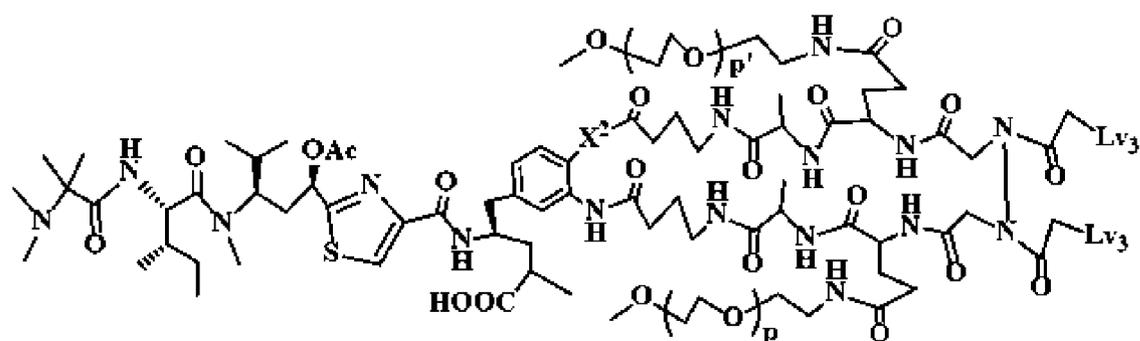
d-07,



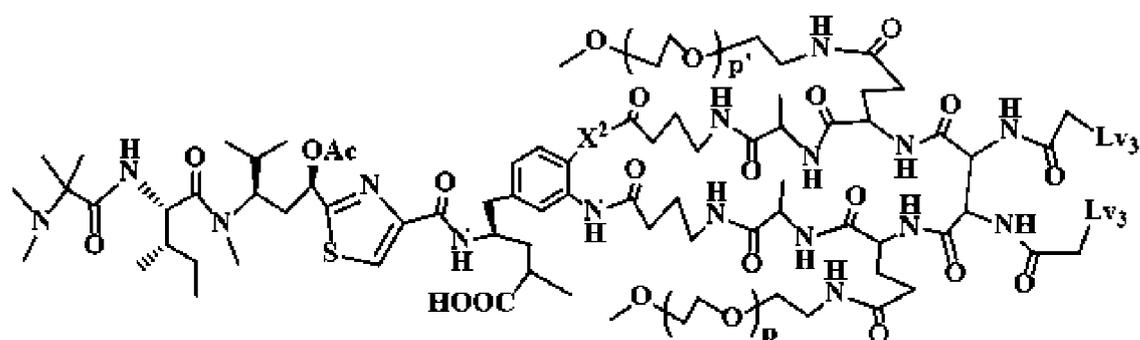
d-08,



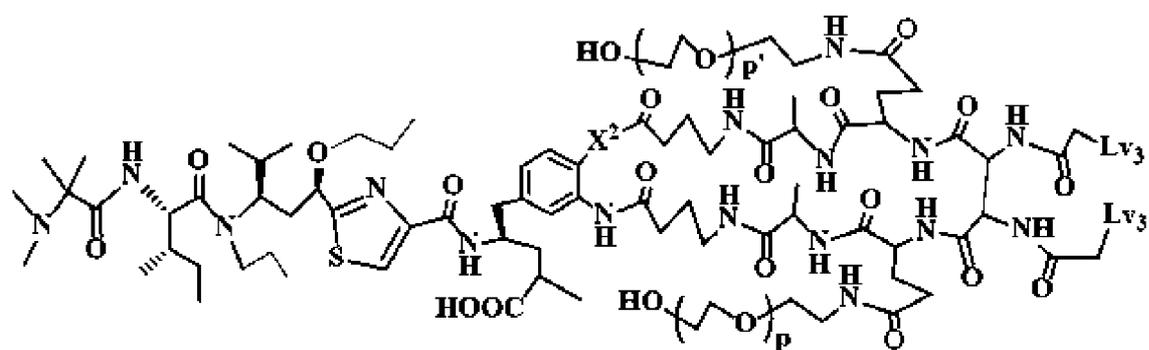
d-09,



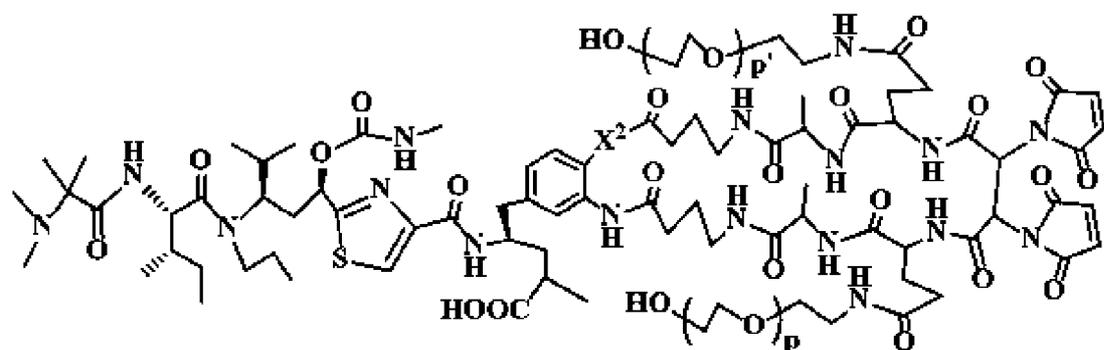
d-10,



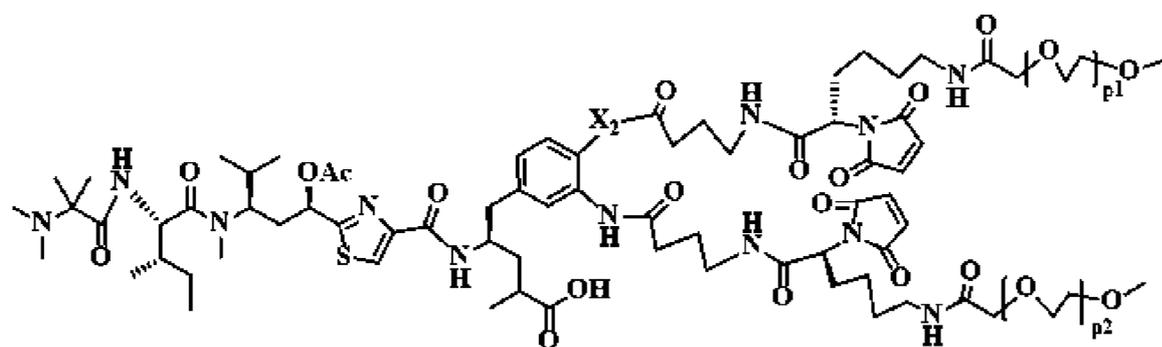
d-11,



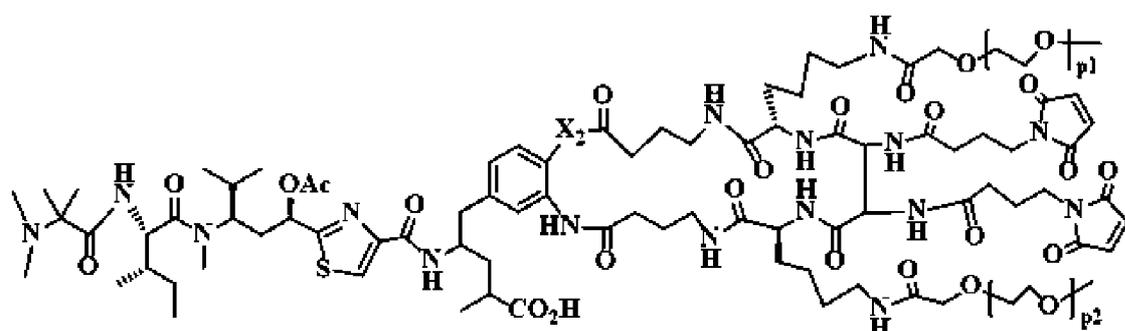
d-12,



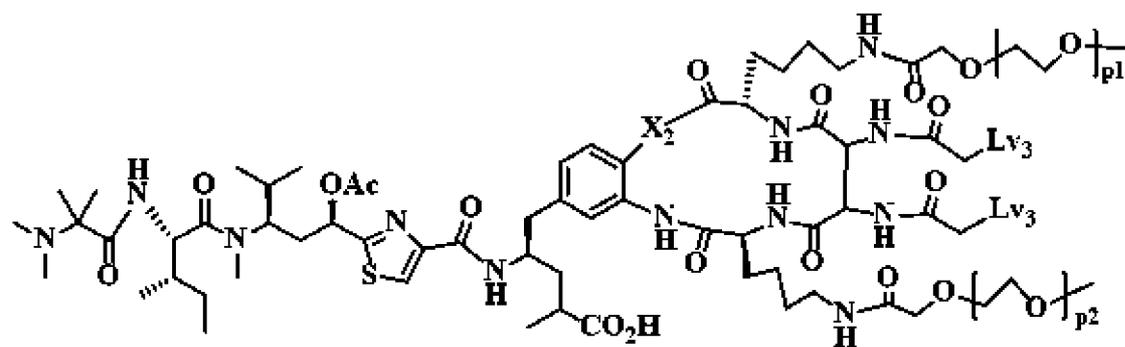
d-13,



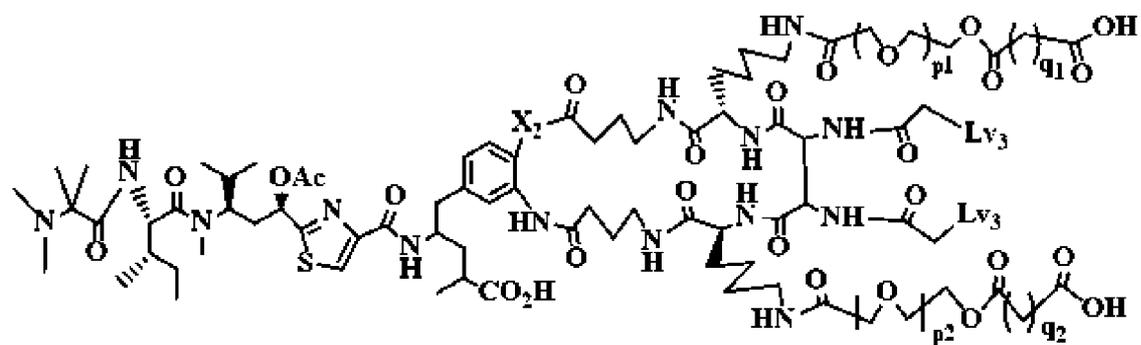
d-14,



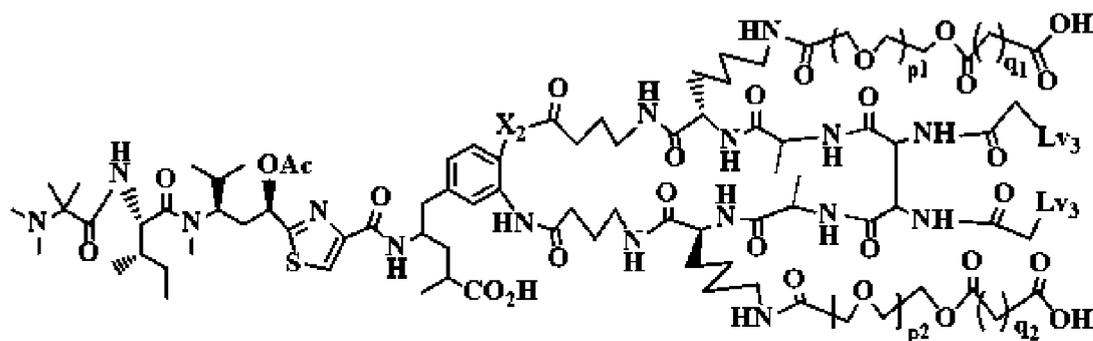
d-15,



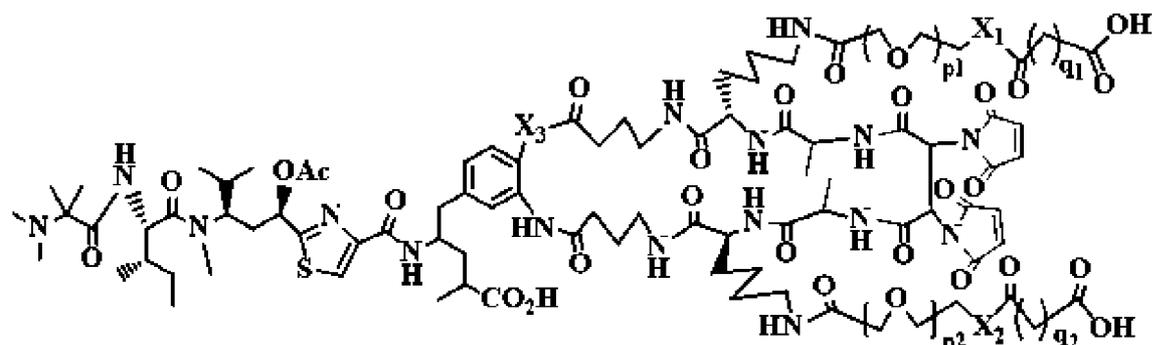
d-16,



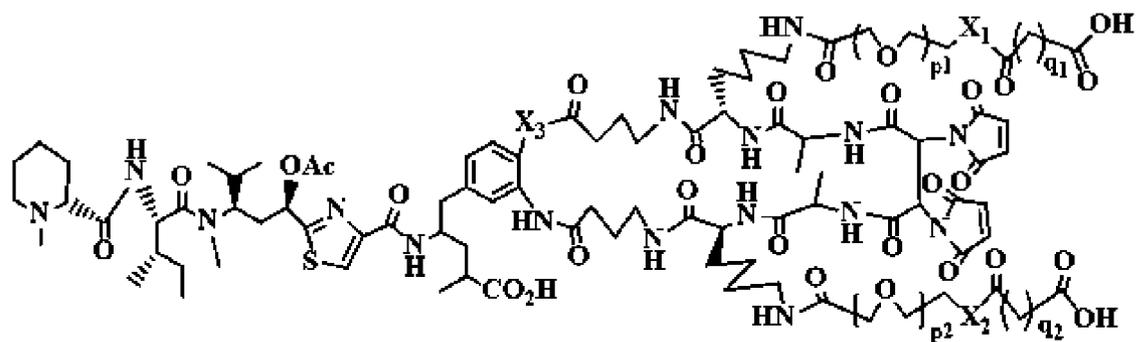
d-17,



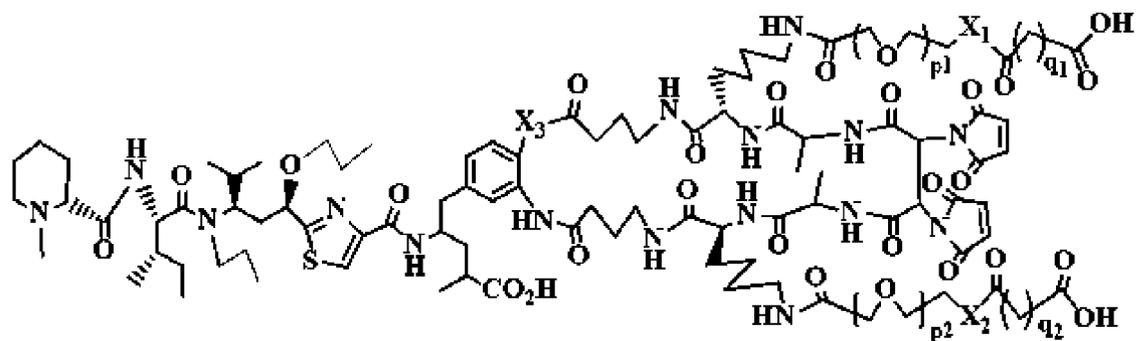
d-18,



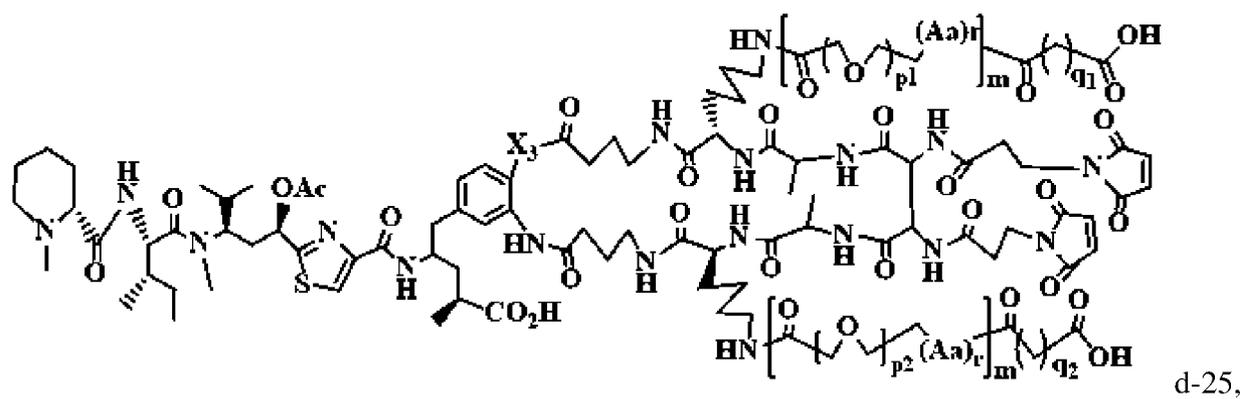
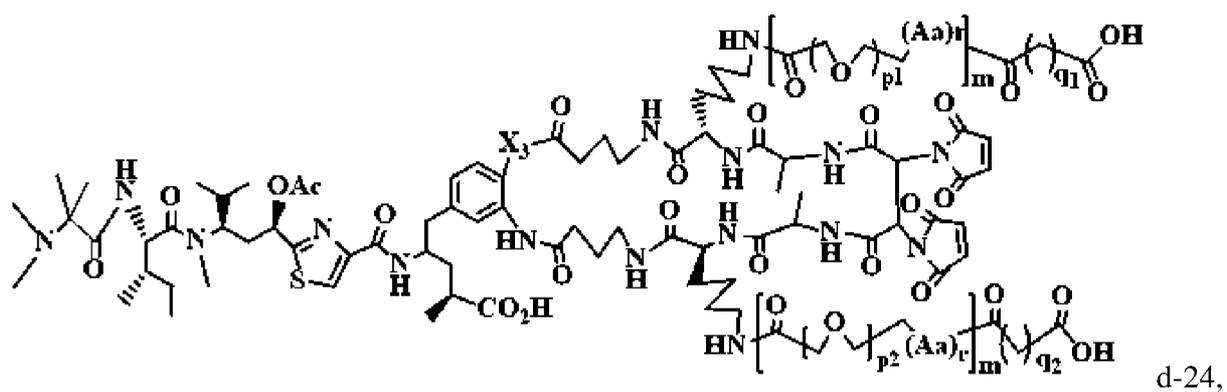
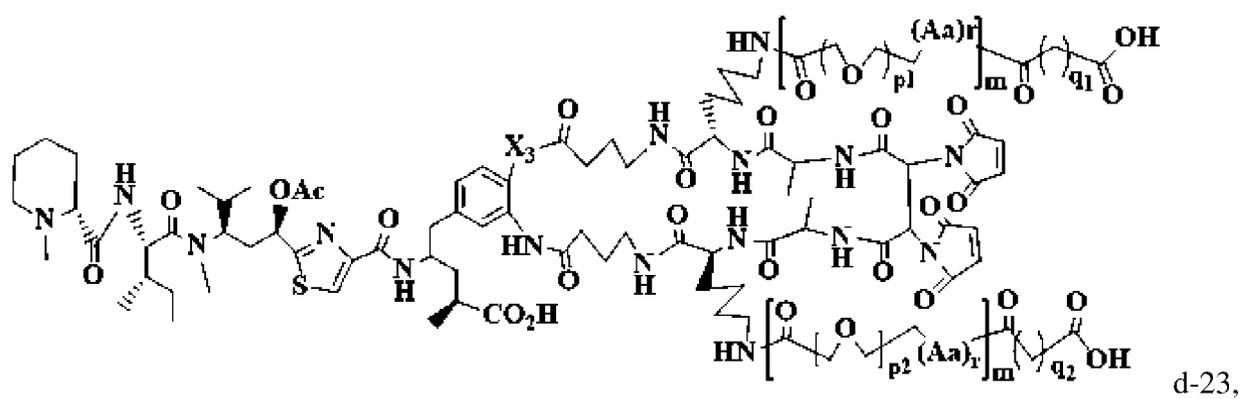
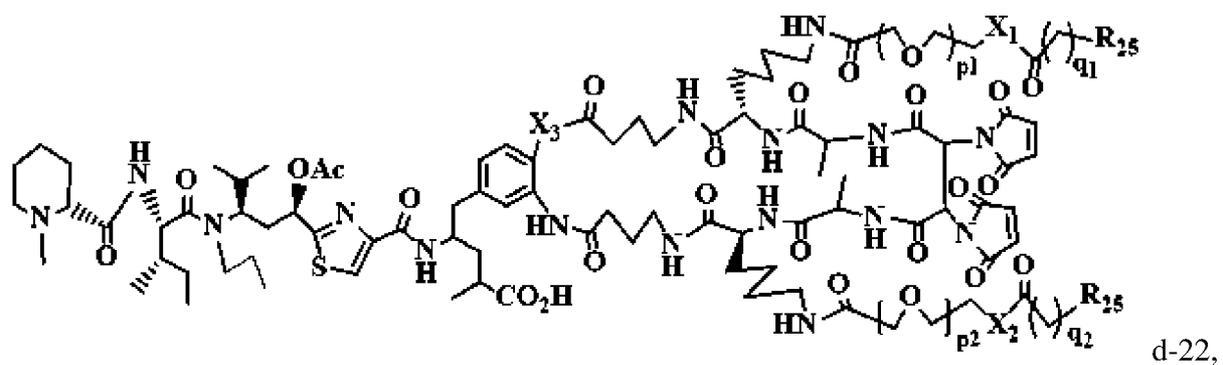
d-19,

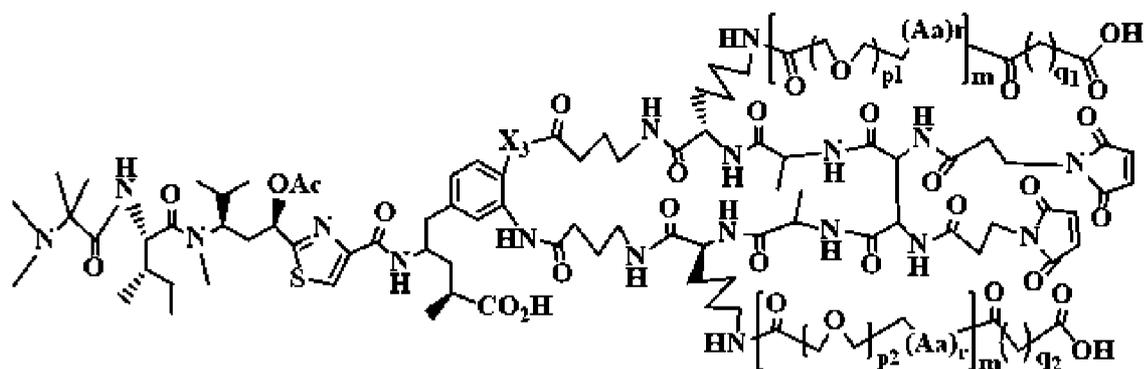


d-20,



d-21,





d-26,

где  $X_1, X_2, X_3, Z_2, Z_3, p, p_1, p_2, p_3, q_1, q_2, Lv_3, (Aa)_r, R_{25}, R_{25'}$  и  $m$  описаны выше.

**13.** Связывающиеся с клеткой агент/молекула по пп. **1, 2, 9**, или **10**, выбранные из:

**(А):** группы, состоящей из антитела, белка, проантитела, нанотела, витамина (включая фолат), пептидов, полимерных мицел, липосом, носителя лекарственного средства на основе липопротеина, носителя лекарственного средства на основе наночастиц, дендримера и молекула или частица вышеуказанного покрытия или соединения с лигандом, связывающимся с клеткой, или комбинации вышеуказанного;

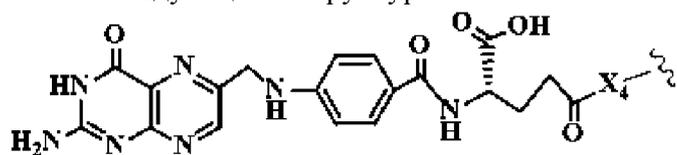
**(В):** антитело-подобного белка, полноразмерного антитела (поликлонального антитела, моноклонального антитела, димеров антител, мультимеров антител), мультиспецифичного антитела (выбранного из биспецифичного антитела, триспецифичного антитела или тетраспецифичного антитела); одноцепочечного антитела; фрагмента антитела, который связывается с клеткой-мишенью, моноклонального антитела; одноцепочечного моноклонального антитела, фрагмента моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью, химерного антитела; фрагмента химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, доменного антитела; фрагмента доменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, антитела с измененной поверхностью, одноцепочечного антитела с измененной поверхностью или фрагмента антитела с измененной поверхностью, который связывается с клеткой-мишенью, гуманизированного антитела или антитела с измененной поверхностью, гуманизированного одноцепочечного антитела или фрагмента гуманизированного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, антиидиотипических (анти-Id) антител, CDR, диатела, триатела, тетратела, миниантитела, проантитела, фрагмента проантитела, малых иммунных белков (SIP), лимфокина, гормона; витамина; фактора роста, колониестимулирующего фактора, молекулы, переносящей питательные вещества в клетку, белков с большой молекулярной массой, слитых белков, ингибиторов киназы, нацеленных на гены агентов, наночастиц или полимеров, модифицированных антителами, или белками с большой молекулярной массой;

**(С):** связывающегося с клеткой лиганда или агониста клеточного рецептора, выбранного из: производных фолата; глутаминовой кислоты, производных мочевины; соматостатина и его аналогов (выбранные из группы, состоящей из октреотида (сандостатин) и ланреотида (соматулин); ароматических сульфонамидов; пептидов,

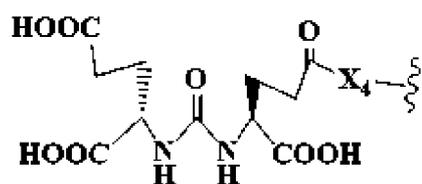
активирующих аденилатциклазу гипофиза (PACAP) (PAC1); вазоактивных кишечных пептидов (VIP/PACAP) (VPAC1, VPAC2); меланоцит-стимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH); агонистов холецистокининовых (ССК) /гастриновых рецепторов; бомбезинов (выбранных из группы, состоящей из Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH<sub>2</sub>)/ гастрин-высвобождающий пептид (GRP); нейротензиновых рецепторных лигандов (NTR1, NTR2, NTR3); лигандов вещества P (NK1 рецептор); нейропептидов Y (Y1-Y6); хоминг пептидов включающих RGD (Arg-Gly-Asp), NGR (Asn-Gly-Arg), димерных и мультимерных циклических пептидов RGD (выбранных из cRGDfV), TAASGVRSMH и LTLRWVGLMS (рецептор хондроитинсульфата протеогликана NG2) и F3 пептидов, проникающих в клетки (CPPs); пептидных гормонов, выбранных из группы, состоящей из агонистов и антагонистов рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH) и агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), воздействующих на выработку фолликулостимулирующего гормона (FSH) и выработку лютеинизирующего гормона (LH), а также на выработку тестостерона, выбранных из группы, состоящей из бусерелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), гонадорелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), гозерелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH<sub>2</sub>), гистрелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-бензил)-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), лейпролида (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>), нафарелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), трипторелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), нафарелина, деслорелина, абареликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлор Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-изопропилLys-Pro-DAla-NH<sub>2</sub>), цетрореликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>), дегареликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-4-аминоPhe(L-гидрооротил)-D-4-аминоPhe(карбамоил 1)-Leu-изопропилLys-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>), ганиреликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-(N9, N10- диэтил)-гомоArg-Leu-(N9, N10- диэтил)-гомоArg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>); рецепторов распознавания патернов (PRR), выбранных из группы, состоящей из Toll-подобных рецепторов (TLR), лектинов C-типа и Nod-подобных рецепторов (NLR); агонистов рецепторов кальцитонина; рецепторов интегрин и подтипов его рецепторов (выбранных из группы, состоящей из агонистов  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_6\beta_4$ ,  $\alpha_7\beta_1$ ,  $\alpha_L\beta_2$ ,  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) (выбранных из группы, состоящей из GRGDSPK, цикло(RGDfV) (L1) и его производных [цикло(-N(Me)R-GDfV), цикло(R-Sar-DfV), цикло(RG-N(Me)D-fV), цикло(RGD-N(Me)f-V), цикло(RGDf-N(Me)V-)(силенгитид)]; нанотела (производного VHH (Ig верблюдовых)); доменных антител (dAb, производное домена VH или VL); биспецифического рекрутера Т-клеток (BiTE, биспецифическое диатело); переориентирующегося антитела с двойной аффинностью (DART, биспецифическое диатело); четырехвалентных тандемных антител (TandAb, димеризованное биспецифичное диатело); антикалин (производного липокалинов); аднектинов (10th FN3 (фибронектин)); разработанных белков с анкириновым повтором (DARPin); авимеров; рецепторов EGF или агонистов рецептора VEGF;

**(D):** малой молекулы из связывающейся с клеткой молекулы/лиганда или агониста

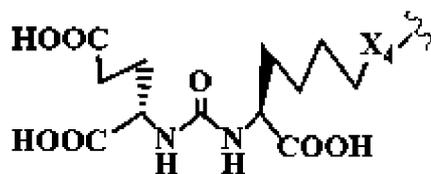
клеточного рецептора, выбранных из следующего: LB01 (фолат), LB02 (лиганд PMSA), LB03 (лиганд PMSA), LB04 (лиганд PMSA), LB05 (соматостатин), LB06 (соматостатин), LB07 (октреотид, аналог соматостатина), LB08 (ланреотид, аналог соматостатина), LB09 (вапреотид (санвар), аналог соматостатина), LB10 (лиганд CAIX), LB11 (лиганд CAIX), LB12 (рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPr), MBA) LB13 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH-лиганд), LB15 (антагонист GnRH, абареликс), LB16 (кобаламин, аналог витамина B12), LB17 (кобаламин, аналог витамина B12), LB18 (пентапептидный циклический RGD для рецептора интегрин  $\alpha_v\beta_3$ ), LB19 (гетеро-двухвалентный пептидный лиганд рецептора VEGF), LB20 (нейромедина B), LB21 (бомбезин для рецептора, сопряженного с G-белком), LB22 (TLR<sub>2</sub> для Toll-подобного рецептора), LB23 (для рецептора андрогена), LB24 (циленгитид/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин  $\alpha_v$ ), LB23 (флудрокортизон), LB25 (аналог рифабутина), LB26 (аналог рифабутина), LB27 (аналог рифабутина), LB28 (флудрокортизон), LB29 (дексаметазон), LB30 (флутиказона пропионат), LB31 (беклометазона дипропионат), LB32 (триамцинолона ацетонид), LB33 (преднизон), LB34 (преднизолон), LB35 (метилпреднизолон), LB36 (бетаметазон), LB37 (аналог иринотекана), LB38 (аналог кризотиниба), LB39 (аналог бортезомиба), LB40 (аналог карфилзомиба), LB41 (аналог карфилзомиба), LB42 (аналог лейпролида), LB43 (аналог трипторелина), LB44 (клиндамицин), LB45 (аналог лираглутида), LB46 (аналог семаглутида), LB47 (аналог ретапамулина), LB48 (аналог инбулина), LB49 (аналог винбластина), LB50 (аналог ликсисенатида), LB51 (аналог осимертиниба), LB52 (аналог неуклеозида), LB53 (аналог эрлотиниба) или LB54 (аналог лапатиниба), которые представлены следующими структурами:



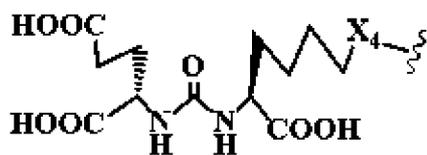
LB01 (конъюгат с фолатом),



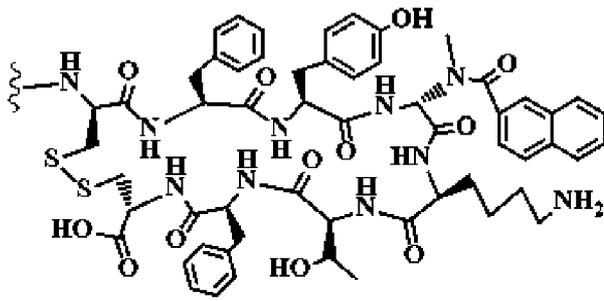
LB02 (конъюгат с лигандом PMSA),



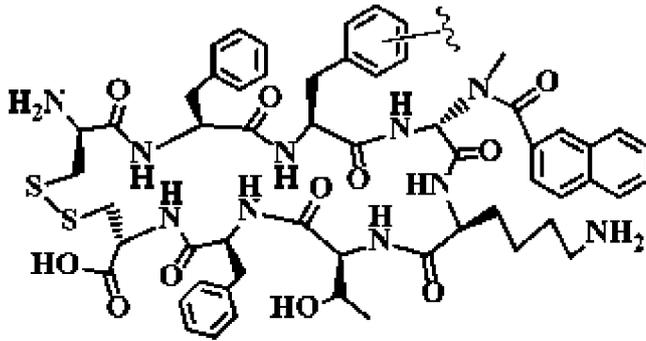
LB03 (конъюгат с лигандом PMSA),



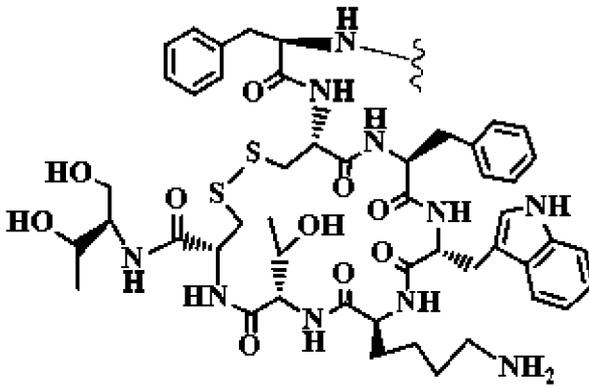
LB04 (лиганд PMSA),



LB05 (соматостатин),

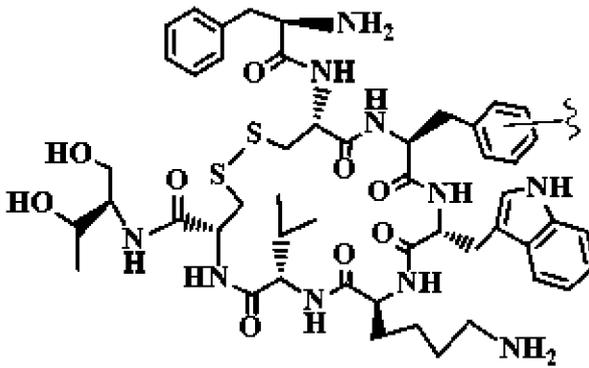


LB06 (соматостатин),



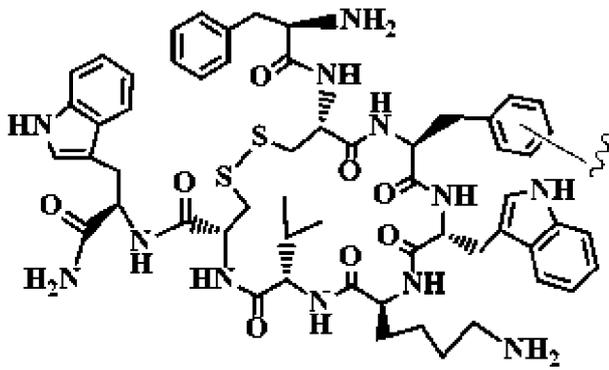
LB07 (октреотид, аналог

соматостатина),

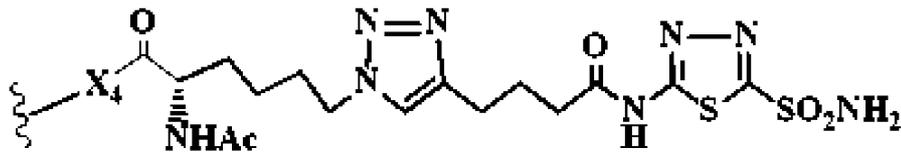


LB08 (ланреотид, аналог

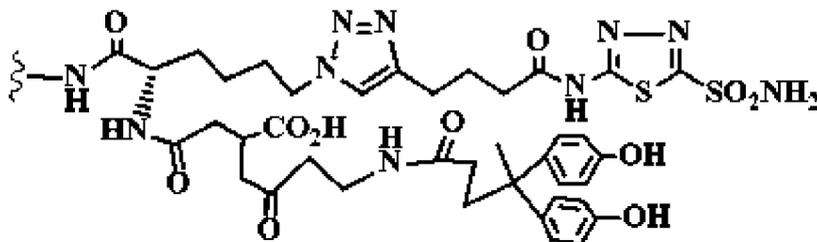
соматостатина),



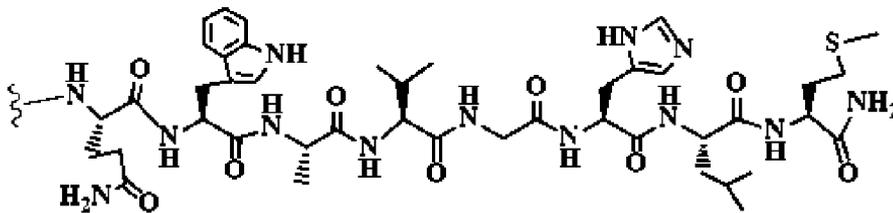
LB09 (вапреотид (санва), аналог соматостатина),



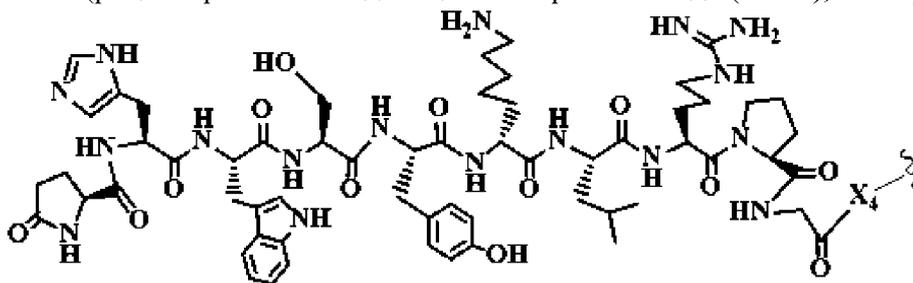
LB10 (лиганд CAIX),



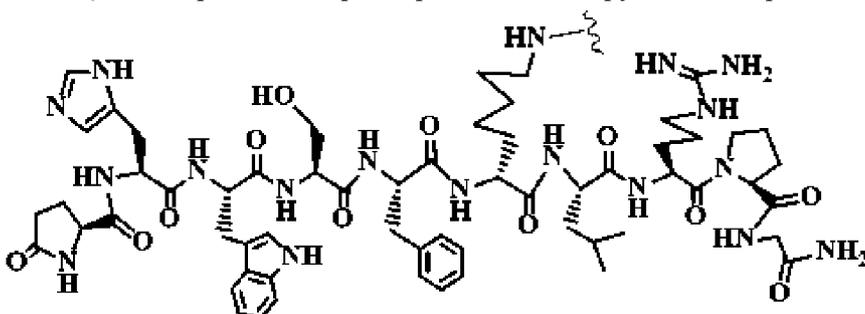
LB11 (лиганд CAIX),



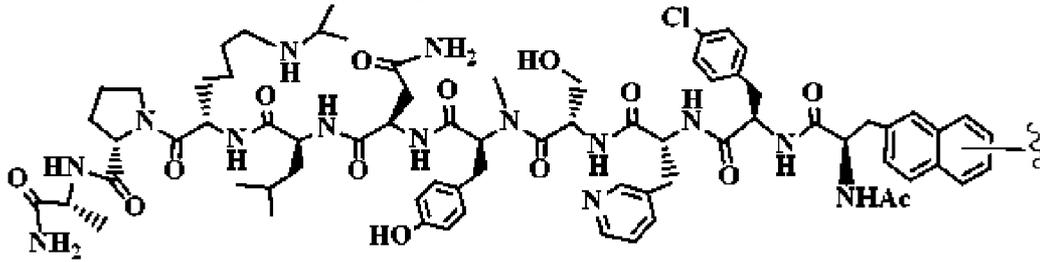
LB12 (рецептор высвобождающего гастрин пептида (GRPr), MBA),



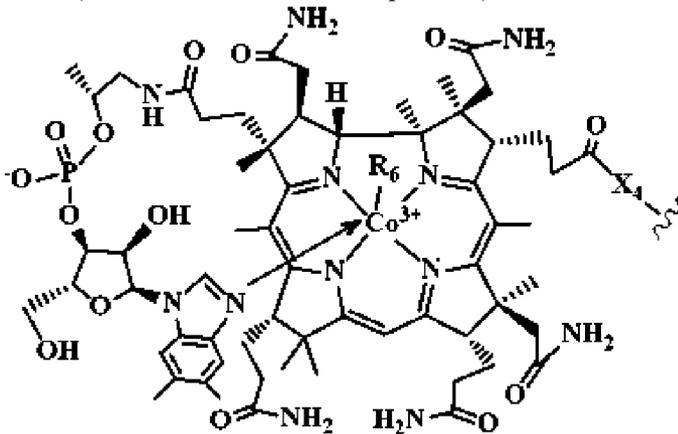
LB13 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),



LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

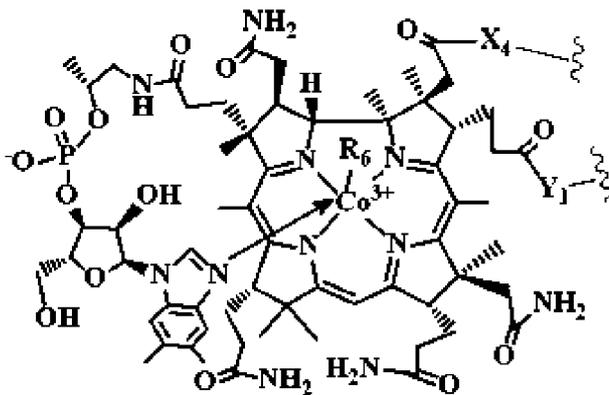


LB15 (GnRH антагонист, абареликс),



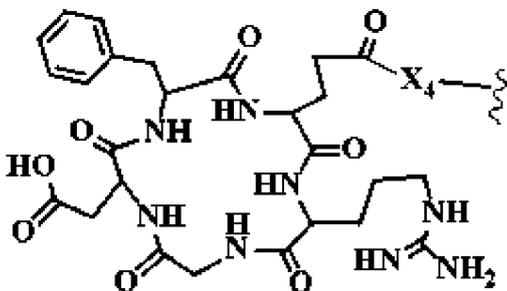
витамина B12),

LB16 (кобаламин, аналога

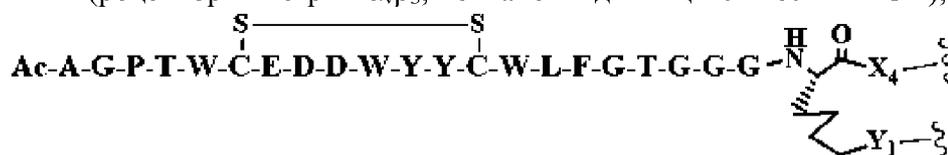


LB17 (кобаламин, аналога витамина

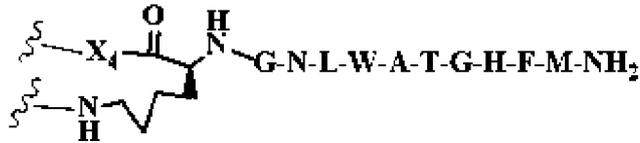
B12),



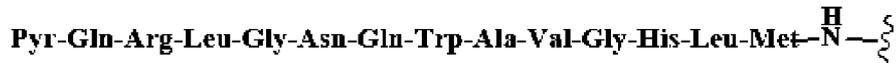
LB18 (рецептор интегрин  $\alpha_v\beta_3$ , пентапептидный циклический RGD),



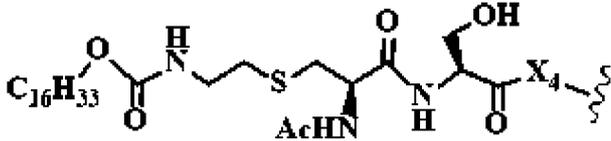
LB19 (конъюгат гетеро-двухвалентного пептидного лиганда рецептора VEGF),



LB20 (нейромедин В),

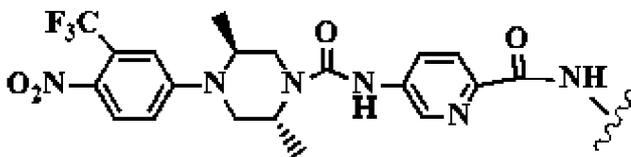


LB21 (конъюгат бомбезина для рецептора, сопряженного с G-белком),

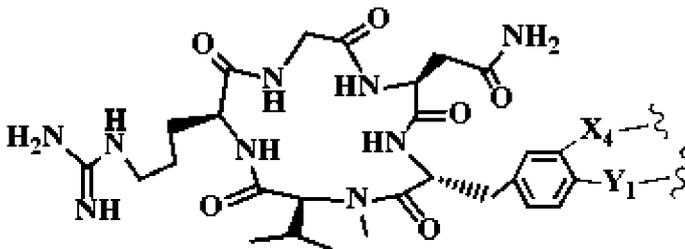


LB22 (конъюгат TLR<sub>2</sub> для Toll-

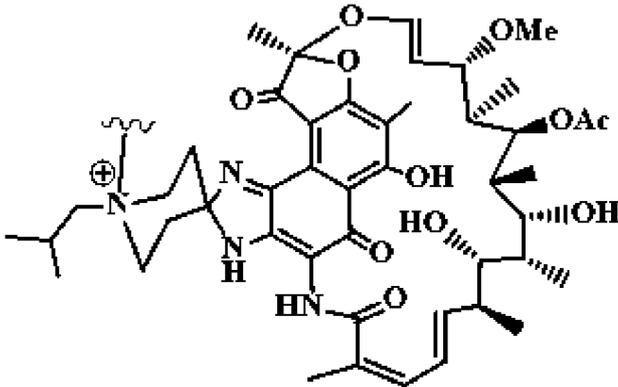
подобного рецептора),



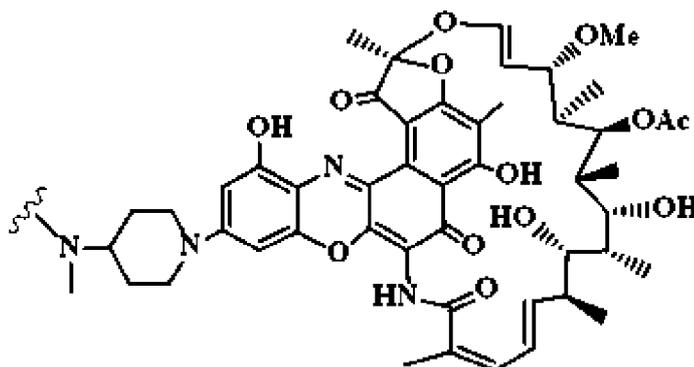
LB23 (рецептор андрогена),



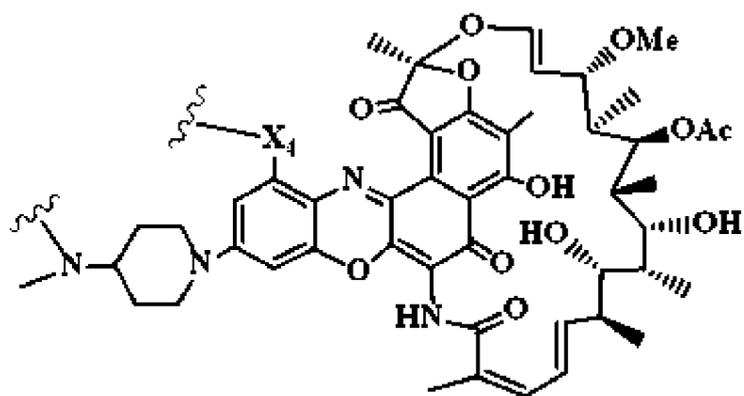
LB24 (циленгитид/цикло(-RGDfV-) конъюгат для рецептора интергрина α<sub>v</sub>)



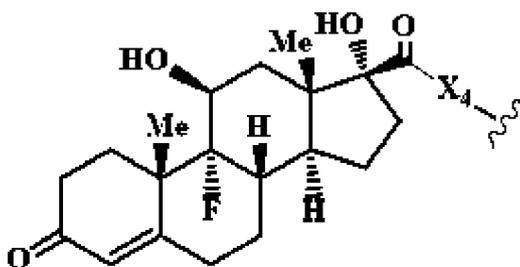
LB25 (аналог рифабутина),



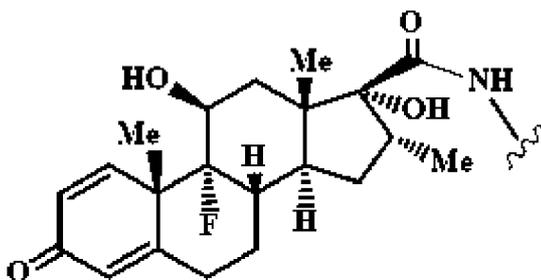
LB26 (аналог рифабутина),



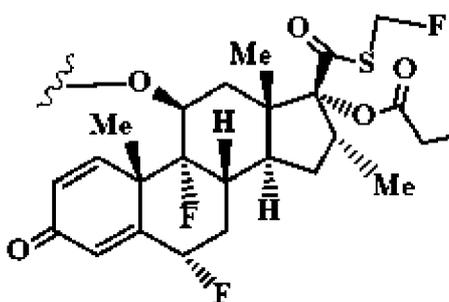
LB27 (аналог рифабутина),



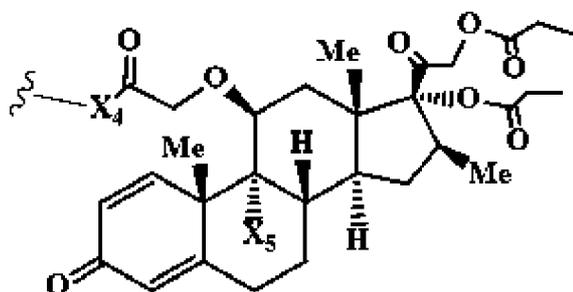
LB28 (флудрокортизон),



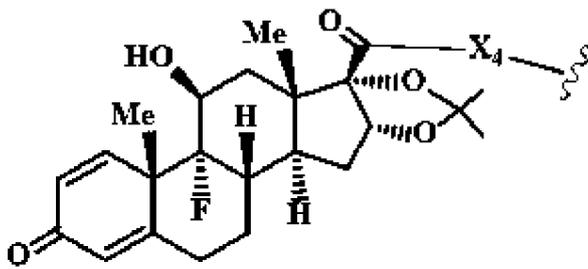
LB29 (дексаметазон),



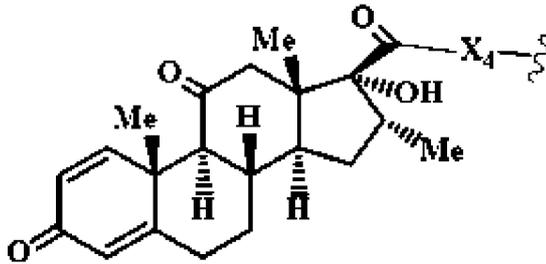
LB30 (флутиказона пропионат),



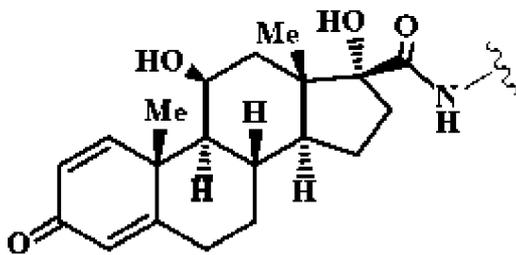
LB31 (беклометазона дипропионат),



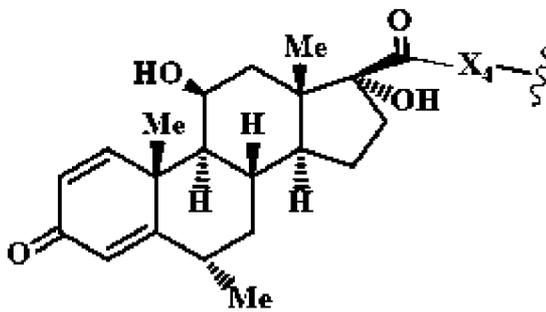
LB32 (триамцинолона ацетонид),



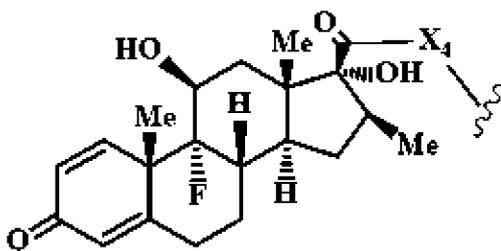
LB33 (преднизон),



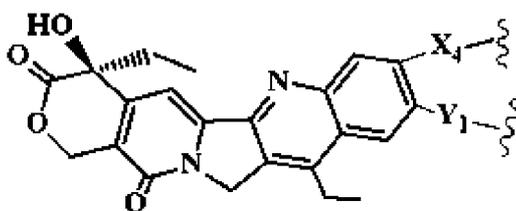
LB34 (преднизолон),



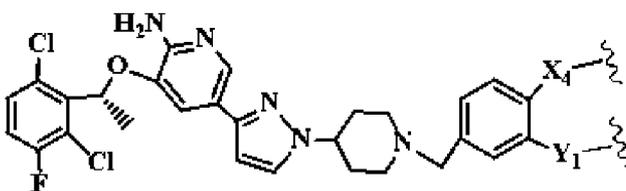
LB35 (метилпреднизолон),



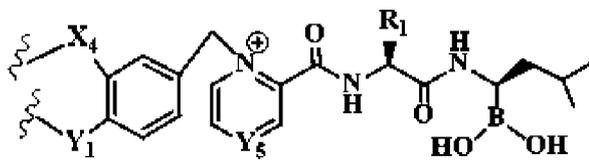
LB36 (бетаметазон),



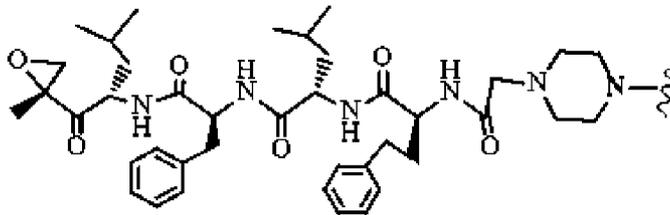
LB37 (аналог иринотекана),



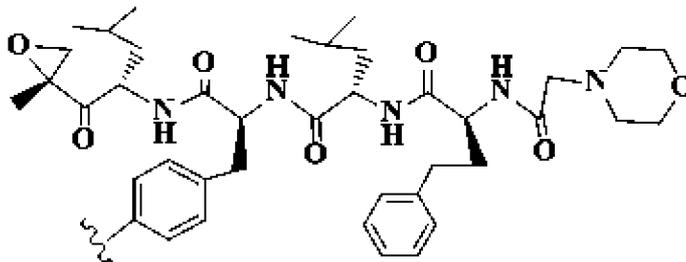
LB38 (аналог кризотиниба),



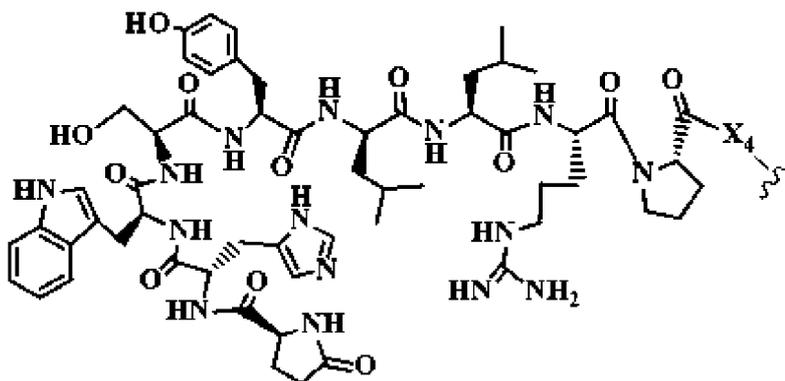
LB39 (аналог бортезомиба), где  $Y_5$  представляет собой N, CH, C(Cl), C(CH<sub>3</sub>) или C(COOR<sub>1</sub>); R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Ar;



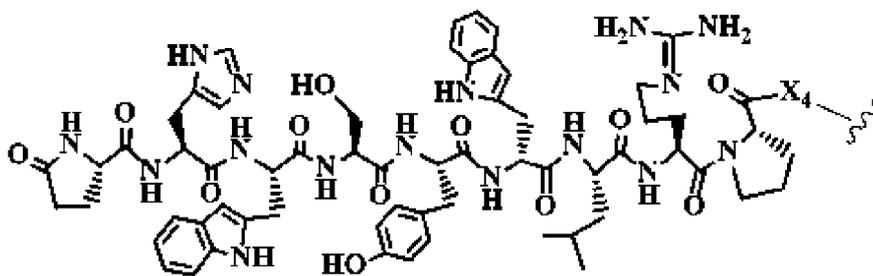
LB40 (аналог карфилзомиба),



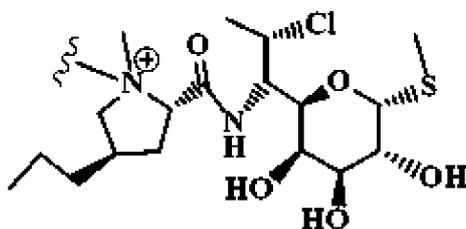
LB41 (аналог карфилзомиба),



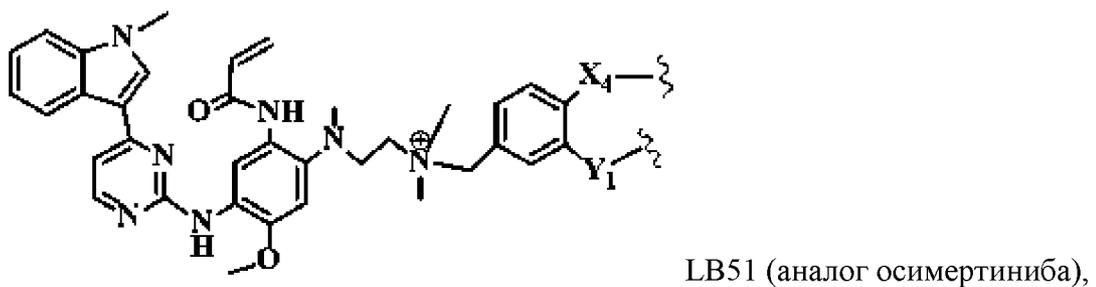
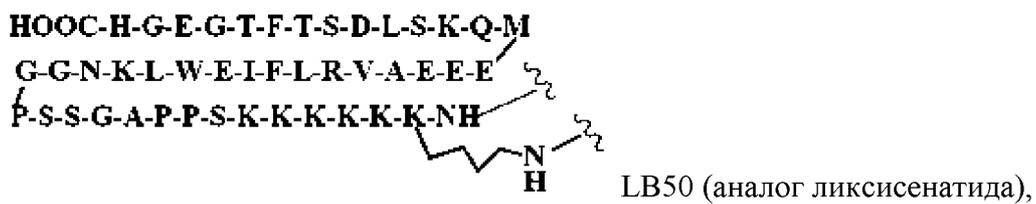
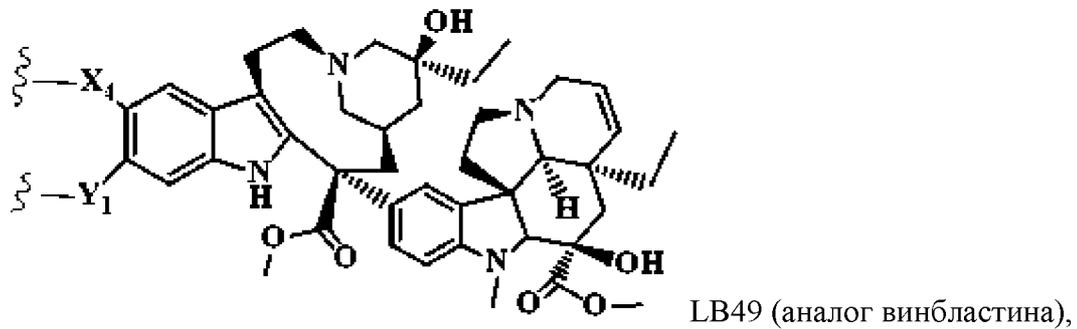
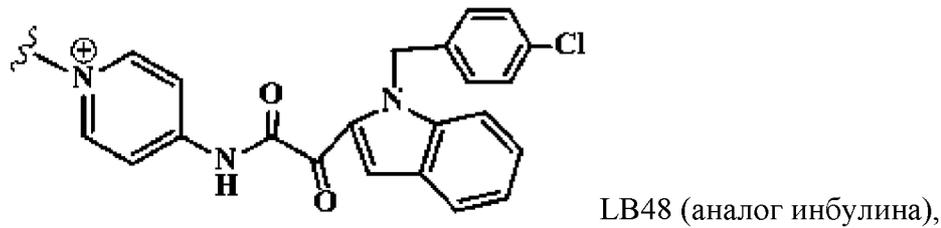
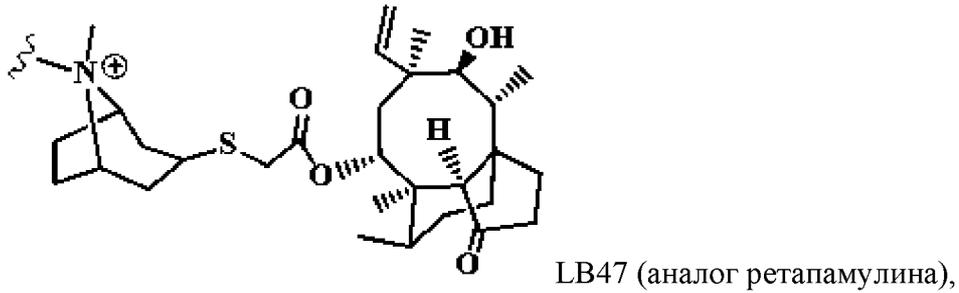
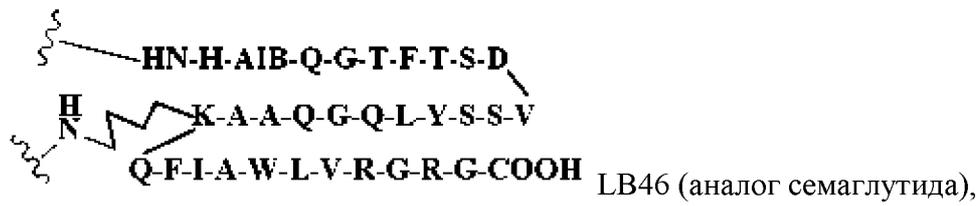
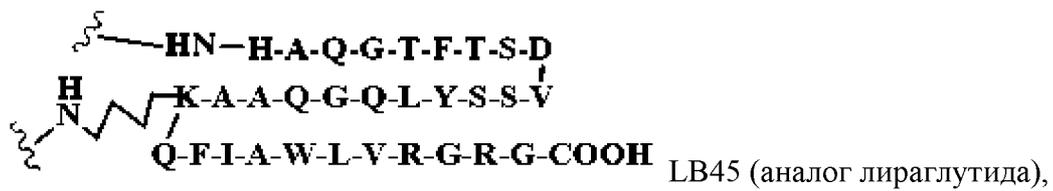
LB42 (аналог лейпролида),

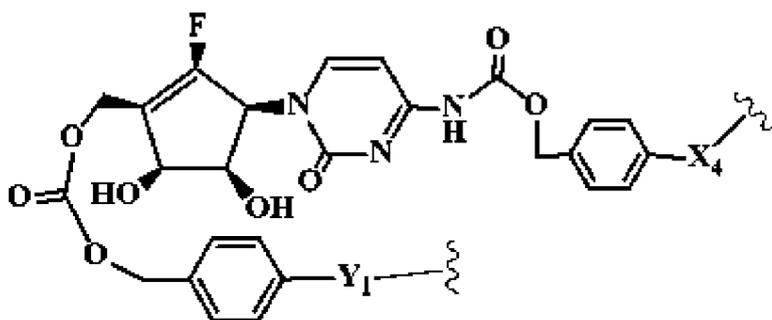


LB43 (аналог трипторелина),



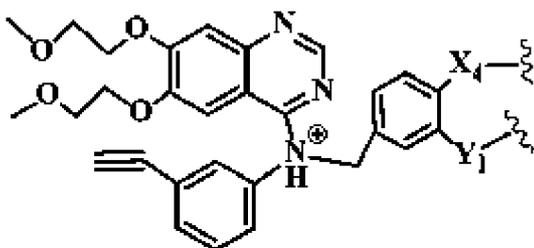
LB44 (клиндамицин),



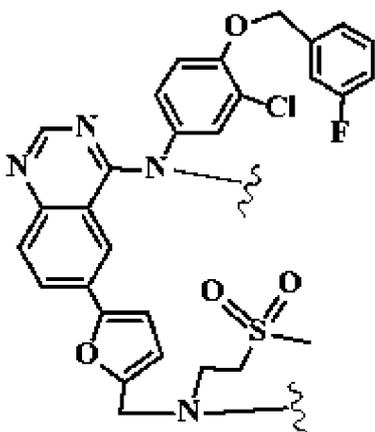


LB52 (аналог

неуклеозида),



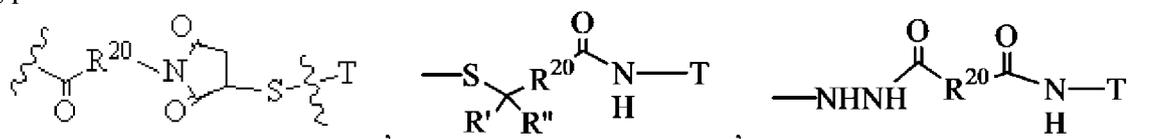
LB53 (аналог эрлотиниба),



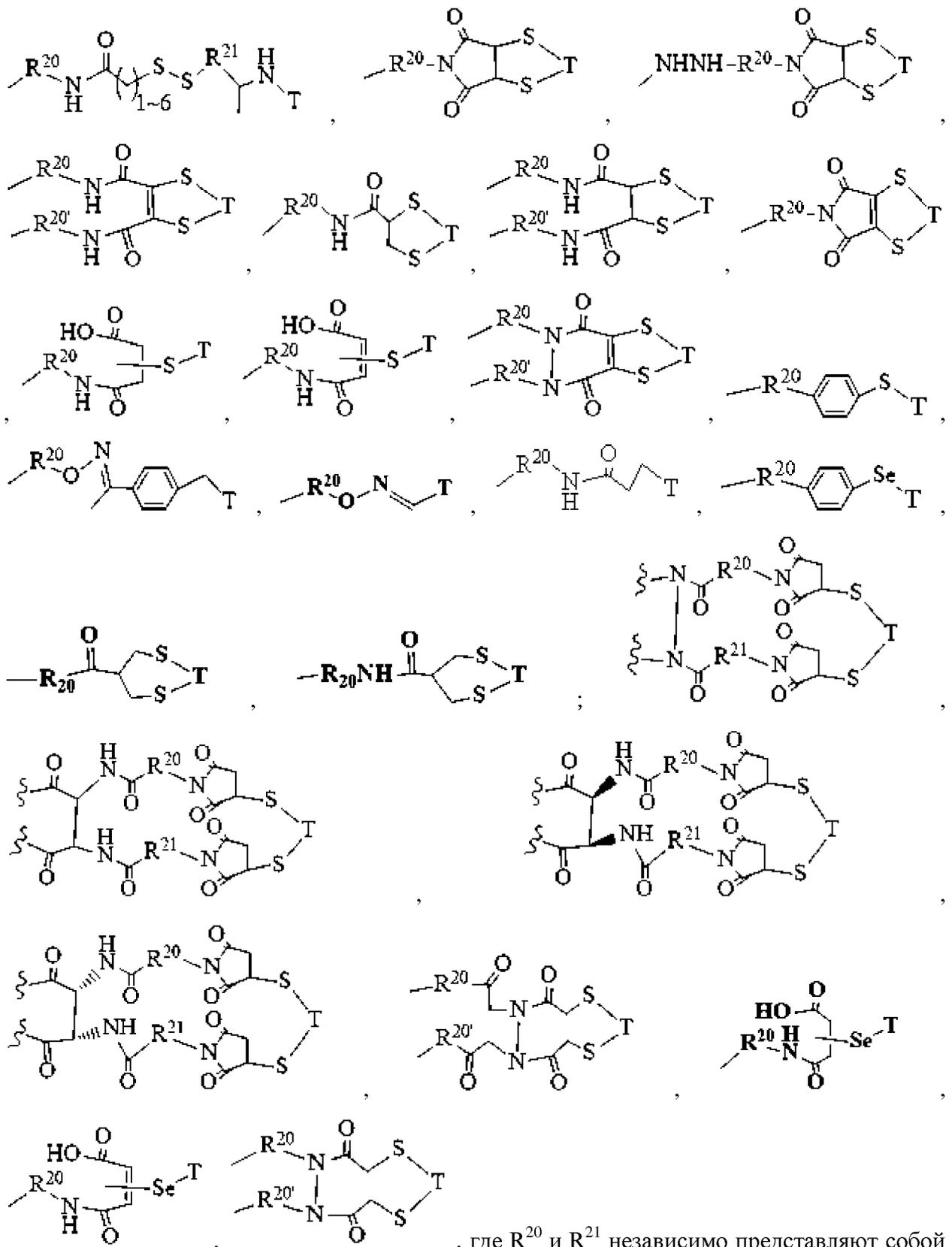
LB54 (аналог эрлотиниба),

где «  » представляет собой участок для присоединения линкера боковой цепи по настоящему патенту;  $X_4$  и  $Y_1$  независимо представляют собой O, NH, NHNH,  $NR_1$ , S,  $C(O)O$ ,  $C(O)NH$ ,  $OC(O)NH$ ,  $OC(O)O$ ,  $NHC(O)NH$ ,  $NHC(O)S$ ,  $OC(O)N(R_1)$ ,  $N(R_1)C(O)N(R_1)$ ,  $CH_2$ ,  $C(O)NHNHC(O)$  и  $C(O)NR_1$ ;  $X_1$  представляет собой H,  $CH_2$ , OH, O, C(O),  $C(O)NH$ ,  $C(O)N(R_1)$ ,  $R_1$ ,  $NHR_1$ ,  $NR_1$ ,  $C(O)R_1$  или  $C(O)O$ ;  $X_5$  представляет собой H,  $CH_3$ , F или Cl;  $M_1$  и  $M_2$  независимо представляют собой H, Na, K, Ca, Mg,  $NH_4$ ,  $N(R_1R_2R_3R_4)$ ;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  определены в п. 1.

14. Связывающаяся с клеткой молекула T по п. 1, или 2 или 13 при связывании с  $V_1$  и/или  $V_2$ , формулы (I) и (III) или при непосредственном связывании T с  $L_1$  и/или  $L_2$  формулы (I) и (III), где  $V_1$  и/или  $V_2$  отсутствуют, имеет одну или более из следующих структур связи:







$C_1$ - $C_8$  алкил;  $C_2$ - $C_8$  гетероалкил или гетероциклил;  $C_3$ - $C_8$  арил, Ar-алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, карбоциклил, или алкилкарбонил; или  $C_2$ - $C_{100}$  полиэтиленгликоль, имеющий формулу  $(CH_2CH_2O)_p$ .

15. Связывающиеся с клеткой агент/молекула по пп. 1, 2, 9 или 10, способные к

нацеленному воздействию на опухолевые клетки, инфицированные вирусом клетки, инфицированные микроорганизмами клетки, инфицированные паразитами клетки, клетки при аутоиммунном заболевании, активированные опухолевые клетки, миелоидные клетки, активированные Т-клетки, В-клетки или меланоциты, или любые клетки, экспрессирующие любой из следующих антигенов или рецепторов: CD1, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, CD1e, CD2, CD3, CD3d, CD3e, CD3g, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD8a, CD8b,

CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CD12w, CD14, CD15, CD16, CD16a, CD16b, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD32a, CD32b, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD42a, CD42b, CD42c, CD42d, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49b, CD49c, CD49c, CD49d, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CD60, CD60a, CD60b, CD60c, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD63, CD64, CD65, CD65s, CD66, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD66f, CD67, CD68, CD69, CD70, CD71, CD72, CD73, CD74, CD75, CD75s, CD76, CD77, CD78, CD79, CD79a, CD79b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD85a, CD85b, CD85c, CD85d, CD85e, CD85f, CD85g, CD85g, CD85i, CD85j, CD85k, CD85m, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD92, CD93, CD94, CD95, CD96, CD97, CD98, CD99, CD100, CD101, CD102, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD107a, CD107b, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD120a, CD120b, CD121, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD123a, CD124, CD125, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140, CD140a, CD140b, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CDw145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD156a, CD156b, CD156c, CD156d, CD157, CD158, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD158c, CD158d, CD158e1, CD158e2, CD158f2, CD158g, CD158h, CD158i, CD158j, CD158k, CD159, CD159a, CD159b, CD159c, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD167a, CD167b, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD172a, CD172b, CD172g, CD173, CD174, CD175, CD175s, CD176, CD177, CD178, CD179, CD179a, CD179b, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CDw186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CDw198, CDw199, CD200, CD201, CD202, CD202 (a, b), CD203, CD203c, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CDw210a, CDw210b, CD211, CD212, CD213, CD213a1, CD213a2, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD218a, CD218, CD21b9, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225,

CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD235a, CD235b, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD240ce, CD240d, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300, CD300a, CD300b, CD300c, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD307a, CD307b, CD307c, CD307d, CD307e, CD307f, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345, CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375, CD376, CD377, CD378, CD379, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387, CD388, CD389, CRIPTO, CRIPTO, CR, CR1, CRGF, CRIPTO, CXCR5, LY64, TDGF1, 4-1BB, APO2, ASLG659, VMPR1B, 4-1BB, 5AC, 5T4 (гликопротеин трофобласта, TPBG, 5T4, Wnt-активируемый ингибиторный фактор 1 или WAI1), аденокарциномный анантиген, AGS-5, AGS-22M6, активин-рецептор-подобная киназа 1, AFP, AKAP-4, ALK, альфа-интергрин, альфа v бета6, аминок-пептидаза N, амилоид бета, рецептор андрогена, ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, аннексин A1, антиген, защитный от токсина сибирской язвы, рецептор анти-трансферрина, AOC3 (VAP-1), B7-H3, Bacillus anthracisanthrax, BAFF (фактор активации В-клеток), BCMA, клетка В-лимфомы, bcr-abl, бомбезин, BORIS, C5, C242 антиген, CA125 (углеводный антиген 125, MUC16), CA-IX (или CAIX, карбоангидраза 9), CALLA, CanAg, Canis lupus familiaris IL31, карбоангидраза IX, сердечный миозин, CCL11(С-С-мотив хемокина 11), CCR4 (рецептор С-С хемокина типа 4), CCR5, CD3E (эпсилон), CEA (карциноэмбриональный антиген), CEACAM3, CEACAM5 (карциноэмбриональный антиген), CFD (фактор D), Ch4D5, холецистокинин 2 (ССК2R), CLDN18 (клаудин-18), агглютинирующий фактор А, cMet, CRIPTO, FCSF1R (рецептор колониестимулирующего фактора 1), CSF2 (колониестимулирующий фактор 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), CSP4, STLA4 (цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами), опухолевый антиген СТАА16.88, CXCR4, С-Х-С хемокиновый рецептор типа 4, циклическая АДФ-рибоза гидролаза, циклин В1, CYP1B1, цитомегаловирус, цитомегаловирусный гликопротеин В, дабигатран, DLL3 (дельта-подобный лиганд 3), DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), DPP4 (дипептидил-пептидаза 4), DR5 (рецептор смерти 5), шига-токсин типа 1 кишечной палочки E. coli, шига-токсин типа 2 E. coli, ED-B, EGFL7 (EGF-подобный

белок, содержащий домен 7), EGFR, EGFRII, EGFRvIII, эндоглин, рецептор эндотелина В, эндотоксин, ЕpCAM (молекула адгезии эпителиальных клеток), EphA2, эпизиалин, ERBB2 (рецептор эпидермального фактора роста 2), ERBB3, ERG (ген слияния TMPRSS2 ETS), Escherichia coli, ETV6-AML, FAP (белок альфа активации фибробластов), FCGR1, альфа-фетопротеин, фибрин II, бета-цепь, дополнительный домен фибронектина-В, FOLR (фолатный рецептор), альфа-рецептор фолата, фолатгидролаза, Fos-ассоциированный антиген 1, белок F респираторно-синцитиального вируса, связанный с ожогом рецептор, фукозил GM1, GD2 ганглиозид, G-28 (антиген гликолипида клеточной поверхности), GD3 идиотип, GloboH, глипикан 3, N-гликолилнейраминовая кислота, GM3,  $\alpha$ -цепь рецептора GMCSF, фактор дифференцировки роста 8, GP100, GPNMB (трансмембранный гликопротеин NMB), GUCY2C (гуанилатциклаза 2C, гуанилилциклаза C(GC-C), кишечная гуанилатциклаза, рецептор гуанилатциклазы C, рецептор термостабильного энтеротоксина (hSTAR)), белки теплового шока, гемагглютинин, поверхностный антиген гепатита В, вирус гепатита В, HER1 (рецептор 1 эпидермального фактора роста человека), HER2, HER2/neu, HER3 (ERBB-3), IgG4, HGF/SF (фактор роста гепатоцитов/фактор рассеяния), HNGFR, ВИЧ-1, комплекс гистонов, HLA-DR (антиген лейкоцитов человека), HLA-DR10, HLA-DRB, HMWMAA, хорионический гонадотропин человека, HNGF, киназа рецептора фактора рассеяния человека, HPV E6/E7, Hsp90, hTERT, ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1), идиотип, IGF1R (IGF-1, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), IGHE, IFN- $\gamma$ , гемагглютинин вируса гриппа, IgE, область Fc IgE, IGHE, интерлейкины (включая IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-17A, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27 или IL-28), IL31RA, ILGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2), интегрины ( $\alpha 4$ ,  $\alpha_{\text{IV}}\beta 3$ ,  $\alpha \nu \beta 3$ ,  $\alpha 4 \beta 7$ ,  $\alpha 5 \beta 1$ ,  $\alpha 6 \beta 4$ ,  $\alpha 7 \beta 7$ ,  $\alpha 11 \beta 3$ ,  $\alpha 5 \beta 5$ ,  $\alpha \nu \beta 5$ ), интерферон гамма-индуцированный белок, ITGA2, ITGB2, KIR2D, каппа-Ig, LCK, Le, Legumain, антиген Lewis-Y, LFA-1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов 1, CD11a), LHRH, LINGO-1, липотейхоевая кислота, LIV1A, LMP2, LTA, MAD-CT-1, MAD-CT-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE A1, MAGE A3, MAGE 4, MART1, MCP-1, MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, или фактор, ингибирующий гликозилирование (GIF)), MS4A1 ((мембранного охвата 4-доменный член 1 подсемейства A), MSLN (мезотелин), MUC1(муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC1) или полиморфный эпителиальный муцин (PEM)), MUC1-KLN, MUC16 (CA125), MCP1(хемотаксический белок 1 моноцитов), MelanA/MART1, ML-IAP, MPG, MS4A1 (белок мембранного охвата 4-доменный подсемейства A), MYCN, миелин-ассоциированный гликопротеин, миостатин, NA17, NARP-1, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), нектин-4 (ASG-22ME), NGF, нейрональная апоптоз-регулируемая протеиназа 1, NOGO-A, Notch-рецептор, нуклеолин, онкогенный продукт Neu, NY-BR-1, NY-ESO-1, OX-40, OxLDL (окисленный липопротеин низкой плотности), OY-TES1, P21, не мутантный p53, P97, Page4, PAP, паратоп анти-(N-гликолилнейраминовой кислоты), PAX3, PAX5, PCSK9, PDCD1 (PD-1, белок запрограммированной гибели клетки 1), PDGF-R $\alpha$  (рецептор фактора роста тромбоцитов альфа-типа), PDGFR- $\beta$ , PDL-1, PLAC1, PLAP-

подобная щелочная фосфатаза яичка, тромбоцитарный рецептор фактора роста бета, фосфат-натриевый котранспортер, PMEL 17, полисиаловая кислота, протеиназа 3 (PR1), рак предстательной железы, PS (фосфатидилсерин), клетки карциномы предстательной железы, *Pseudomonas aeruginosa*, PSMA, PSA, PSCA, гликопротеин вируса бешенства, RHD (Rh полипептид 1 (RhPI)), резус-фактор, RANKL, RhoC, мутант Ras, RGS5, ROBO4, респираторно-синцитиальный вирус, RON, ROR1, точки инициации транслокации саркомы, SART3, склеростин, SLAMF7 (член семейства SLAM 7), селектин P, SDC1 (синдекан 1), sLe(a), соматомедин C, SIP (сфингозин-1-фосфат), соматостатин, белок 17 сперматозоидов, SSX2, STEAP1 (шести-трансмембранный эпителиальный антиген предстательной железы 1), STEAP2, STn, TAG-72 (ассоциированный с опухолью гликопротеин 72), сурвивин, Т-клеточный рецептор, Т-клеточный трансмембранный белок, TEM1 (опухолевый эндотелиальный маркер 1), TENB2, тенасцин С (TN-C), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 (трансформирующий фактор роста-бета 2), Tie (CD202b), Tie2, TIM-1 (CDX-014), Tn, TNF, TNF- $\alpha$ , TNFRSF8, TNFRSF10B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 10B), TNFRSF-13B (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 13B), TPBG (гликопротеин трофобласта), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда индуцирующего некроз апоптоз опухоли), TRAILR2 (рецептор смерти 5 (DR5)), ассоциированный с опухолью кальциевый сигнальный преобразователь 2, специфичное для опухоли гликозилирование MUC1, рецептор TWEAK, TYRP1(гликопротеин 75), TRP-2, тирозиназа, VCAM-1, VEGF, VEGF-A, VEGF-2, VEGFR-1, VEGFR2, или виментин, WT1, XAGE 1, или клетки, экспрессирующие любые рецепторы инсулинового фактора роста или любые рецепторы эпидермального фактора роста.

**16.** Опухолевая клетка по п. **15**, выбранная из группы, состоящей из клеток лимфомы, клеток миеломы, клеток почек, клеток рака молочной железы, клеток рака предстательной железы, клеток рака яичников, клеток колоректального рака, клеток рака желудка, клеток плоскоклеточного рака, клеток мелкоклеточного рака легких, клеток немелкоклеточного рака легких, клеток рака яичек, злокачественных клеток или любых клеток, которые растут и делятся нерегулируемым, ускоренным образом, приводя к злокачественному новообразованию.

**17.** Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество конъюгата соединений по любому одному из пп. **1, 2, 9** или **10**, и его фармацевтически приемлемую соль, носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, или комбинацию конъюгатов для лечения или профилактики онкологического заболевания, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания.

**18.** Фармацевтическая композиция либо в жидком составе или в составе лиофилизированного твердого вещества по п. **17**, содержащая по массе: 0,01%-99% одного или более конъюгатов по любому одному из пп. **1, 2, 9** или **10**; 0,0%-20,0% одного или более полиолов; 0,0%-2,0% одного или более поверхностно-активных веществ; 0,0%-5,0% одного или более консервантов; 0,0%-30% одной или более аминокислот; 0,0%-5,0%

одного или более антиоксидантов; 0,0%-0,3% одного или более металлохелатирующих агентов; 0,0%-30,0% одной или более буферных солей для коррекции уровня pH состава до pH 4,5-7,5; и 0,0%-30,0% одного или более изотонических агентов для коррекции осмотического давления до около 250-350 мОсм при восстановлении для введения пациенту;

причем полиол выбран из фруктозы, маннозы, мальтозы, лактозы, арабинозы, ксилозы, рибозы, рамнозы, галактозы, глюкозы, сахарозы, трегалозы, сорбозы, мелезитозы, рафинозы, маннита, ксилита, эритрита, мальтита, лактита, эритрита, треита, сорбита, глицерина или L-глюконата и его солей металлов;

при этом поверхностно-активное вещество выбрано из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 65, полисорбата 80, полисорбата 81 или полисорбата 85, поллоксамера, поли(этиленоксида)-поли(пропиленоксида), полиэтилена-полипропилена, тритона; додецилсульфата натрия (ДСН); октилглицозида натрия; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсульфобетаина; лаурил-, миристил-, линолеил- или стеарилсаркозина; линолеил-, миристил- или цетил-бетаина; лауроамидопропил-, кокамидопропил-, линолеамидопропил-, миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилбетаина (лауроамидопропила); миристамидопропил-, пальмидопропил- или изостеарамидопропилдиметиламина; метилкокоил- или динатрийметилолеилтаурата натрия; додецилбетаина, додецилдиметиламинооксида, кокамидопропилбетаина и кокоамфо глицината; или изостеарилэтилимидония этосульфата; полиэтилглицоля, полипропилглицоля и сополимеров этилена и пропиленглицоля;

при этом консервант выбран из бензилового спирта, октадецилдиметилбензиламмонийхлорида, гексаметонийхлорида, хлорида бензалкония, хлорида бензетония, фенола, бутилового и бензилового спирта, алкилпарабенов, например, метил или пропилпарабена, катехола, резорцина, циклогексанола, 3-пентанола или м-крезола;

при этом аминокислота выбрана из аргинина, цистина, глицина, лизина, гистидина, орнитина, изолейцина, лейцина, аланина, глицина, глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислоты;

при этом антиоксидант выбран из аскорбиновой кислоты, глутатиона, цистина или метионина;

при этом хелатообразующий агент выбран из ЭДТА или EGTA;

при этом буферная соль выбрана из натриевых, калиевых, аммониевых или тригидроксиэтиламино солей лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; трис, трометамин гидрохлорида, фосфата или сульфата; аргинина, глицина, глицилглицина или гистидина с анионными ацетатными, хлоридными, фосфатными, сульфатными или сукцинатными солями;

при этом агент, регулирующий тоничность, выбран из маннита, сорбита, ацетата

натрия, хлорида калия, фосфата натрия, фосфата калия, тринатрийцитрата или хлорида натрия.

**19.** Фармацевтическая композиция по пп. **17** или **18**, упакованная во флаконе, бутылке, предварительно заполненном шприце или предварительно заполненном шприце с автоинжектором, в виде раствора или лиофилизированного твердого вещества.

**20.** Конъюгат по пп. **1, 2, 9, 10** или в виде фармацевтической композиции по п. **17** или **18**, обладающий активностью уничтожения клетки *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*.

**21.** Фармацевтическая композиция по пп. **17** или **18**, введенная одновременно с химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, иммунотерапевтическим агентом, агентом аутоиммунного расстройства, антиинфекционными агентами или другими конъюгатами для синергетически эффективного лечения или профилактики рака, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания.

**22.** Химиотерапевтический агент по п. **21**, выбранный из:

(1). а). алкилирующих агентов, выбранных из азотистых ипритов: хлорамбуцила, хлорнафазина, циклофосфамида, дакарбазина, эстрамустина, ифосфамида, мехлоретамина, мехлорэтаминоксид гидрохлорида, манномустина, митобронитола, мелфалана, митолактола, пипобромана, новембихина, фенестерина, преднимустина, тиотепы, трофосфамида, урацильного иприта; СС-1065 и адозелезина, карзелезина, бизелезина или их синтетических аналогов; дуокармицина и его синтетических аналогов, димеров KW-2189, СВИ-ТМІ или СВИ; димеров бензодиазепина или димеров пирролобензодиазепина (PBD), димеров томаймицина, димеров индолинобензодиазепина, димеров имидазобензотиадиазепина или димеров оксазолидинобензодиазепина; нитрозомочевины: включая кармустин, ломустин, хлорозотоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин; алкилсульфонатов: включая бусульфан, треосульфан, импросульфан и пипосульфан; триазенов или дакарбазинов; платиносодержащих соединений: включая карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин; азиридинов, бензодопы, карбоквона, метуредопы и уредопы; этилениминов и метиламеламинов, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин];

б). растительных алкалоидов: выбранных из группы, состоящей из алкалоидов барвинка: включая винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, навелбин; таксоидов: включая паклитаксел, доцетаксол и их аналоги, майтанзиноидов, включая DM1, DM2, DM3, DM4, DM5, DM6, DM7, майтанзина, ансамитоцинов и их аналогов, криптофицинов (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); эпотилона, элеутеробина, дискодермолида, бриостатинов, долостатинов, ауристатинов, тубулизинов, цефалостатинов; панкратистатина; саркодиктина; спонгистатина;

с). ингибиторов ДНК-топоизомеразы: выбранных из группы эпиподофиллинов: включая 9-аминокамптотецин, камптотецин, криснатол, дауномицин, этопозид, этопозид фосфат, иринотекан, митоксантрон, новантрон, ретиновые кислоты (или ретинолы), тенипозид, топотекан, 9-нитрокамптотецин или RFS 2000; и митомицины, и их аналоги;

д). анти-метаболитов: выбранных из группы, состоящей из {[ анти-фолатов:

(ингибиторы DHFR: включая метотрексат, триметреклат, деноптерин, птероптерин, аминоптерин (4-аминоптероевая кислота) или других аналогов фолиевой кислоты); ингибиторов IMP-дегидрогеназы: (включая микофеноловую кислоту, тиазофуридин, рибавирин, EICAR); ингибиторов рибонуклеотидредуктазы: (включая гидроксимочевину, дефероксамин)]; [аналогов пиримидина: аналогов урацила: (включая анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, капецитабин, кармофур, цитарабин, дидезоксуридин, доксифлуридин, эноцитабин, 5-фторурацил, флоксуридин, ратитрексед); аналогов цитозина: (включая цитарабин, цитозинарабинозид, флударабин); аналогов пурина: (включая азатиоприн, флударабин, меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин)]; пополнителей запаса фолиевой кислоты, фролиновой кислоты};

е). гормональной терапии: выбранной из антагонистов рецепторов: [антиэстрогенов: (включая мегестрол, ралоксифен, тамоксифен); агонистов LHRH: (включая гострелин, лейпролид ацетат); антиандрогенов: (включая бикалутамид, флутамид, калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, гозерелин, лейпролид, мепитиостан, нилутамид, тестолактон, трилостан и другие ингибиторы андрогенов)]; ретиноидов/дельтоидов: [аналогов витамина D3: (включая CB 1093, EB 1089 KH 1060, холекальциферол, эргокальциферол); фотодинамической терапии: (включая вертепорфин, фталоцианин, фотосенсибилизатор Pc4, деметоксигипокреллин А); цитокинов: (включая интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухолей (TNF), белки человека, содержащие домен TNF)]];

ф). ингибитора киназы, выбранного из группы состоящей из BIBW 2992 (анти-EGFR/Erb2), иматиниба, гефитиниба, пегаттаниба, сорафениба, дазатиниба, сунитиниба, эрлотиниба, нилотиниба, лапатиниба, акситиниба, пазопаниба, вандетаниба, E7080 (анти-VEGFR2), мумбритиниба, понатиниба, бафетиниба, бозутиниба, кабозантиниба, висмодегиба, инипариба, руксолитиниба, CYT387, акситиниба, тивозаниба, сорафениба, бевацизумаба, цетуксимаба, трастузумаба, ранибизумаба, панитумумаба, испинесиба;

г). ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), выбранных из группы состоящей из олапариба, нирапариба, инипариба, талазопариба, велипариба, велипариба, CEP 9722 (Cephalon), E7016 (Eisai), BGB-290 (BeiGene), 3-аминобензамида;

h). антибиотиков, выбранных из группы, состоящей из энединовых антибиотиков (выбранных из группы, состоящей из калихеамицина, калихеамицина  $\gamma 1$ ,  $\delta 1$ ,  $\alpha 1$  или  $\beta 1$ ; динемидина, включая динемидин А и дезоксидинемидин; эсперамицина, кедарцидина, C-1027, мадуропептина или неокарзиностатинового хромофора и родственных хромопротеиновых хромофоров энединовых антибиотиков), аклациномизинов, актиномицинов, аутрамицинов, азасеринов, блеомицинов, кактиномицинов, карабицинов, карминомицинов, карзинофилинов; хромомицинов, дактиномицинов, даунорубицинов, деторубицинов, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, доксорубицина, морфолино-доксорубицина, цианоморфолино-доксорубицина, 2-пирролинодоксорубицина и дезоксидоксорубицина, эпирубицина, эзорубицина, идарубицина, марцелломицина, нитомицинов, микофенолокислоты, ногаламицина, оливомицинов, пепломицина,

потфиромицина, пурамицина, келамицина, родорубицина, стрептонирина, стрептозоцина, туберцидина, убенимекса, зиностатина, зорубицина;

i). поликетиды (ацетогенины), булатаина и булатаинона; гемцитабина, эпоксомиицинов и карфилзомиба, бортезомиба, талидомида, леналидомида, помалидомида, тозедостата, зибрестата, PLX4032, STA-9090, стимувакса, алловектина-7, ксегевы, провенжа, йервоя, ингибиторов изопренилирования и ловастатина, допаминергических нейротоксинов и 1-метил-4-фенилпиридиниевого иона, ингибиторов клеточного цикла (включая стауроспорин), актиномицинов (включая актиномицин D, дактиномицин), амантинов, блеомицинов (включая блеомицин A2, блеомицин B2, пепломицин), антрациклинов (включая даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубицин, эпирубицин, пирарубицин, зорубицин, метоксантрон, ингибиторов MDR или верапамила, ингибиторов  $Ca^{2+}$ -АТФазы или тапсигаргина, ингибиторов гистондеацетилазы (включая вориностат, ромидепсин, панобинонат, вальпруевую кислоту, моцетинонат (MGCD0103), белинонат, PCI-24781, энтинонат, SB939, ресминонат, гивинонат, AR-42, CUDC-101, сульфорафан, трихостатин A); тапсигаргина, целекоксиба, глитазонов, эпигаллокатехина галлата, дисульфирама, салиноспорамида A; антиадренальных средств, выбранных из группы, состоящей из аминоклететимида, митогана, трилостана; ацелатона; альдофосфамидного гликозида; аминоклевулиновой кислоты; амсакрина; арабинозида, бестрабуцила; бизантрена; эдатраксата; дефофамина; демеколцина; диазиквона; эфлорнитина (DFMO), эльфомитина; эллиптиния ацетата, этоглуцида; нитрата галлия; гацитозина, гидроксимочевины; ибандроната, лентинана; лонидамина; митогуазона; митоксантрона; мопидамола; нитракрина; пентостатина; фенамета; пирарубицина; подофиллиновой кислоты; 2-этилгидразида; прокарбазина; PSK<sup>®</sup>; разоксана; ризоксина; сизофирана; спирогермания; тенуазоновой кислоты; триазиквона; 2,2',2''-трихлортриэтиламина; трихотеценов (включая группу, состоящую из токсина T-2, веррукарина A, рорицина A и ангуидина); уретана, миРНК, антисмысловых лекарственных средств;

(2). агента против аутоиммунных заболеваний: циклоспорина, циклоспорина A, аминокaproновой кислоты, азатиоприна, бромкриптин, хлорамбуцила, хлорохина, циклофосфамида, кортикостероидов (включая группу, состоящую из амцинонида, бетаметазона, будесонида, гидрокортизона, флунизолида, флутиказона пропионата, флуоокртолона даназола, дексаметазона, триамцинолона ацетонида, беклометазона дипропионата), ДНЕА, энанерцепта, гидроксихлорохина, инфликсимаба, мелоксикама, метотрексата, мофетила, микофенилата, преднизона, сиролимуса, такролимуса.

(3). Агентов против инфекционного заболевания, включающих:

a). аминогликозиды: амикацин, астромицин, гентамицин (нетилмицин, сизомицин, изепамицин), гигромицин B, канамицин (амикацин, арбекацин, беканамицин, дибекацин, тобрамицин), неомицин (фрамицетин, паромомицин, рибостамицин), нетилмицин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, вердамицин;

b). **амфениколы**: азидамфеникол, хлорамфеникол, флорфеникол, тиамфеникол;

- с). ансамицины: гелданамицин, гербимицин;
- д). карбапенемы: биапенем, дорипенем, эртапенем, имипенем/циластатин, меропенем, панипенем;
- е). цефемы: карбацефем (лоракарбеф), цефаксетрил, цефаклор, цефрадин, цефадроксил, цефалониум, цефалоридин, цефалотин или цефалосин, цефалексин, цефалоглицин, цефамандол, цефапирин, цефатризин, цефазофлур, цефазедон, цефазолин, цефбуперазон, цефкапен, цефальдоксим, цефепим, цефминокс, цефокситин, цефпрозил, цефроксадин, цефтезол, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефепим, цефетамет, цефменоксим, цефодизим, цефоницид, цефоперазон, цефоранид, цефотаксим, цефотиам, цефозопран, цефалексин, цефпимизол, цефпирамид, цефпиром, цефподоксим, цефпрозил, цефхином, цефсулодин, цефтазидим, цефтерам, цефтибутен, цефтиолен, цефтизоксим, цефтобипрол, цефтриаксон, цефутоксим, цефузолам, цефамицин (включая цефокситин, цефотетан, цефметазол), оксацефем (фломоксеф, латамоксеф);
- ф). гликопептиды: блеомицин, ванкомицин (включая оригаванцин, телаванцин), тейкопланин (далбаванцин), рамопланин;
- г). глицилциклины: тигециклин;
- h). ингибиторы  $\beta$ -лактамазы: пенам (сульбактам, тазобактам), клавам (**клавулановая кислота**);
- i). линкозамиды: клиндамицин, линкомицин;
- j). липопептиды: даптомицин, A54145, кальций-зависимые антибиотики (CDA);
- k). макролиды: азитромицин, цетромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, флуритромицин, джозамицин, кетолид (телитромицин, цетромицин), мидекамицин, миокамицин, олеандомицин, рифамицин (рифампицин рифампин, рифабутин, рифапентин), рокитамицин, рокситромицин, спектиномицин, спирамицин, такролимус (FK506), тролеандомицин, телитромицин;
- l). монобактамы: азтреонам, тигемонам;
- m). оксазолидиноны: линезолид;
- n). пенициллины: амоксициллин, ампициллин (пивампицилин, гетациклин, бакампенициллин, метампициллин, талампициллин), азидоциллин, азоциллин, бензилпенициллин, бензатин бензилпенициллин, бензатин феноксиметил-пенициллин, клометоциллин, прокаин бензилпенициллин, карбенициллин (кариндациллин), клоксациллин, диклоксациллин, эпициллин, флуклоксациллин, мециллинам (пивмециллинам), мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенамециллин, пенициллин, фенетилциллин, феноксиметилпенициллин, пиперациллин, пропициллин, сульбенициллин, темоциллин, тикарциллин;
- o). полипептиды: бацитрацин, колистин, полимиксин В;
- p). хинолоны: алатрофлоксацин, балофлоксацин, ципрофлоксацин, клинафлоксацин, данофлоксацин, дифлоксацин, эноксацин, энрофлоксацин, флоксин, гареноксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин, грепафлоксацин, кано тровафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, марбофлоксацин, моксифлоксацин, надифлоксацин,

норфлоксацин, орбифлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, тровафлоксацин  
грепафлоксацин, ситафлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин,  
тровафлоксацин;

q). стрептограммины: пристинамицин, хинупристин/дальфопристин;

r). сульфонамиды: мафенид, пронтозил, сульфацетамид, сульфаметизол,  
сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм-  
сульфаметоксазол (котримоксазол);

s). стероидные антибактериальные средства: выбранные из фузидовой кислоты;

t). тетрациклины: доксициклин, хлортетрациклин, клемоциклин, демеклоциклин,  
лимесиклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пенимесиклин,  
ролитетрациклин, тетрациклин, глицилциклины (включая тигециклин);

u). другие типы антибиотиков: аннонацин, арсфенамин, ингибиторы бактопренола  
(бацитрацин), ингибиторы DADAL/AR (цикросерин), диктиостатин, дискодермолид,  
элейтеробин, эпотилон, этамбутол, этопозид, фаропенем, фузидиевая кислота,  
фуразолидон, изониазид, лаулималид, метронидазол, мупироцин, миколактон,  
ингибиторы синтеза NAM (фосфомицин), нитрофурантоин, паклитаксел, платенсимицин,  
пиразинамид, квинупристин/дальфопристин, рифампицин (рифампин), тазобактам  
тинидазол, уварицин.

(4). Противовирусных лекарственных средств, включающих:

a). ингибиторы входа/слияния: аплавирок, маравирок, викривирок, gp41  
(энфувиртид), PRO 140, CD4 (ибализумаб);

b). ингибиторы интегразы: ралтегравир, элвитегравир, глобоиднан А;

c). ингибиторы созревания: бевиримат, вивекон;

d). **ингибиторы нейраминидазы** : осельтамивир, занамивир, перамивир;

e). нуклеозиды и нуклеотиды: абакавир, ацикловир, адефовир, амдоксовир,  
априцитабин, бривудин, цидофовир, клебудин, дексельвучитабин, диданозин (ddI),  
элуцитабин, эмтрицитабин (FTC), энтекавир, фамцикловир, фторурацил (5-FU), 3'-фтор-  
замещенные 2',3'-дидезоксинуклеозидные аналоги (включая группу состоящую из 3'-фтор-  
2',3'-дидезокситимидин (FLT) и 3'-фтор-2',3'-дидезоксигуанозин (FLG), фомивирсен,  
**ганцикловир**, идоксуридин, ламивудин (ЗТС), 1-нуклеозиды (включая группу состоящую  
из  $\beta$ -1-тимидин и  $\beta$ -1-2'-дезокситимидин), пенцикловир, радивир, рибавирин, стампидин,  
ставудин (d4T), тарибавирин (вирамин), телбивудин, тенофовир, трифлуридин  
валацикловир, валганцикловир, зальцитабин (ddC), зидовудин (AZT);

f). ненуклеозиды: амантадин, атевиридин, каправирин, диарилпиримидины  
(этравирин, рилпивирин), делавирдин, докозанол, эмивирин, эфавиренц, фоскарнет  
(фосфономуравьяна кислота), имиквимод, интерферон-альфа, ловирид, лоденозин,  
метизазон, невирапин, NOV-205, пэгинтерферон альфа подофиллотоксин, рифампицин,  
римантадин, ресиквимод (R-848), тромантадин;

g). ингибиторы протеазы: ампренавир, атазанавир, **боцепревир**, дарунавир,  
фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, плеконарил, ритонавир, саквинавир,

телапревир (VX-950), типранавир;

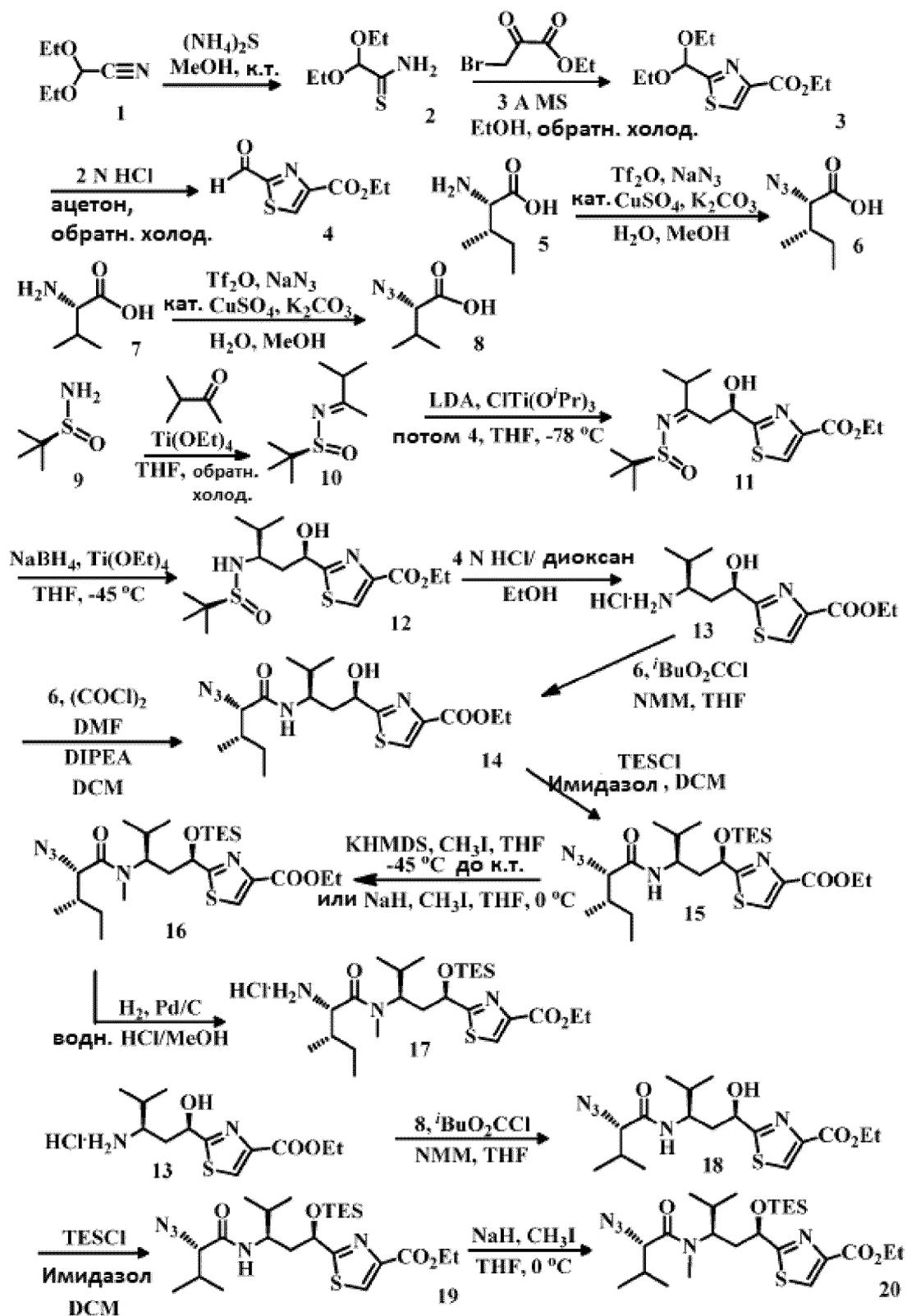
h). другие типы противовирусных лекарственных средств: абзим, арбидол, каланолид А, церагенин, циановирин-н, диарилпиримидины, эпигаллокатехин галлат (EGCG), фоскарнет, гриффитсин, таривавирин (вирамин), гидроксимочевина, КР-1461, милтефозин, плеконарил, комбинированные гибридные ингибиторы рибавирин, селицилиб.

(5). Фармацевтически приемлемых солей, кислот, производных, гидратной или гидратированной соли; или кристаллической структуры; или оптического изомера, рацемата, диастереомера или энантиомера любого из вышеуказанных лекарственных средств.

**23.** Синергетические агенты по п. **20**, выбранные из одного или более следующих лекарственных средств: абатацепт, абемацклиб, абиратерона ацетат, абраксан, ацетаминофен/гидрокодон, акалбрутиниб, адуканумаб, адалимумаб, ADXS31-142, ADXS-HER2, афатиниб дималеат, альдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алитретиноин, адо-трастузумаб эмтанзин, амфетамин/декстроамфетамин, анастрозол, арипипразол, антрациклины, арипипразол, атазанавир, атезолизумаб, аторвастатин, авелумаб, аксикаптаген цилолейсел, акситиниб, белинонат, BCG Live, бевацизумаб, бексаротен, блинатумомаб, бортезомиб, бозутиниб, брентуксимаб ведотин, бригаиниб, будесонид, будесонид/формотерол, бупренорфин, кабазитаксел, кабозантиниб, капматиниб, капецитабин, карфилзомиб, химерные антигенные рецепторные сконструированные Т-клетки (CAR-T), целекоксиб, церитиниб, цетуксимаб, хидамид, циклоспорин, цинакальцет, кризотиниб, кобиметиниб, козентикс, кризотиниб, STL019, дабигатран, дабрафениб, дакарбазин, даклизумаб, дакомотиниб, даптомицин, даратумумаб, дарбэпоэтин альфа, дарунавир, дасатиниб, денилейкин дифтитокс, деносумаб, депакот, декслансопразол, дексметилфенидат, дексаметазон, система охлаждения DigniCap, динутуксимаб, доксициклин, дулоксетин, дювелисиб, дурвалумаб, элотузумаб, эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовира дизопроксилфумарат, эмтрицитабин/тенофовир/эфавиренз, эноксапарин, энсартиниб, энзалутамид, эпоэтин альфа, эрлотиниб, эзомепразол, эзопиклон, этанерцепт, эверолимус, экземестан, эверолимус, экзенатид ER, эзетимиб, эзетимиб/симвастатин, фенофибрат, филграстим, финголимод, флутиказона пропионат, флутиказон/сальметерол, фулвестрант, газыва, гефитиниб, глатирамер, ацетат гозерелина, икотиниб, иматиниб, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идеализиб, ифосфамид, инфликсимаб, имиквимод, ImmuCyst, иммуно БЦЖ, инипариб, инсулин аспарт, инсулин детемир, инсулин гларгин, инсулин лизпро, интерферон альфа, интерферон альфа-1b, интерферон альфа-2a, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон бета-1a, интерферон бета-1b, интерферон гамма-1a, лапатиниб, ипилимумаб, ипратропия бромид/сальбутамол, иксазомиб, канума, ланреотид ацетат, леналидомид, леналиомид, ленватиниба мезилат, летрозол, левотиноксин, левотиноксин, лидокаин, линезолид, лираглутид, лидексамфетамин, LN-144, лорлатиниб, мемантин, метилфенидат, метопролол, мекинист, мерицитабин/рилпивирин/тенофовир,

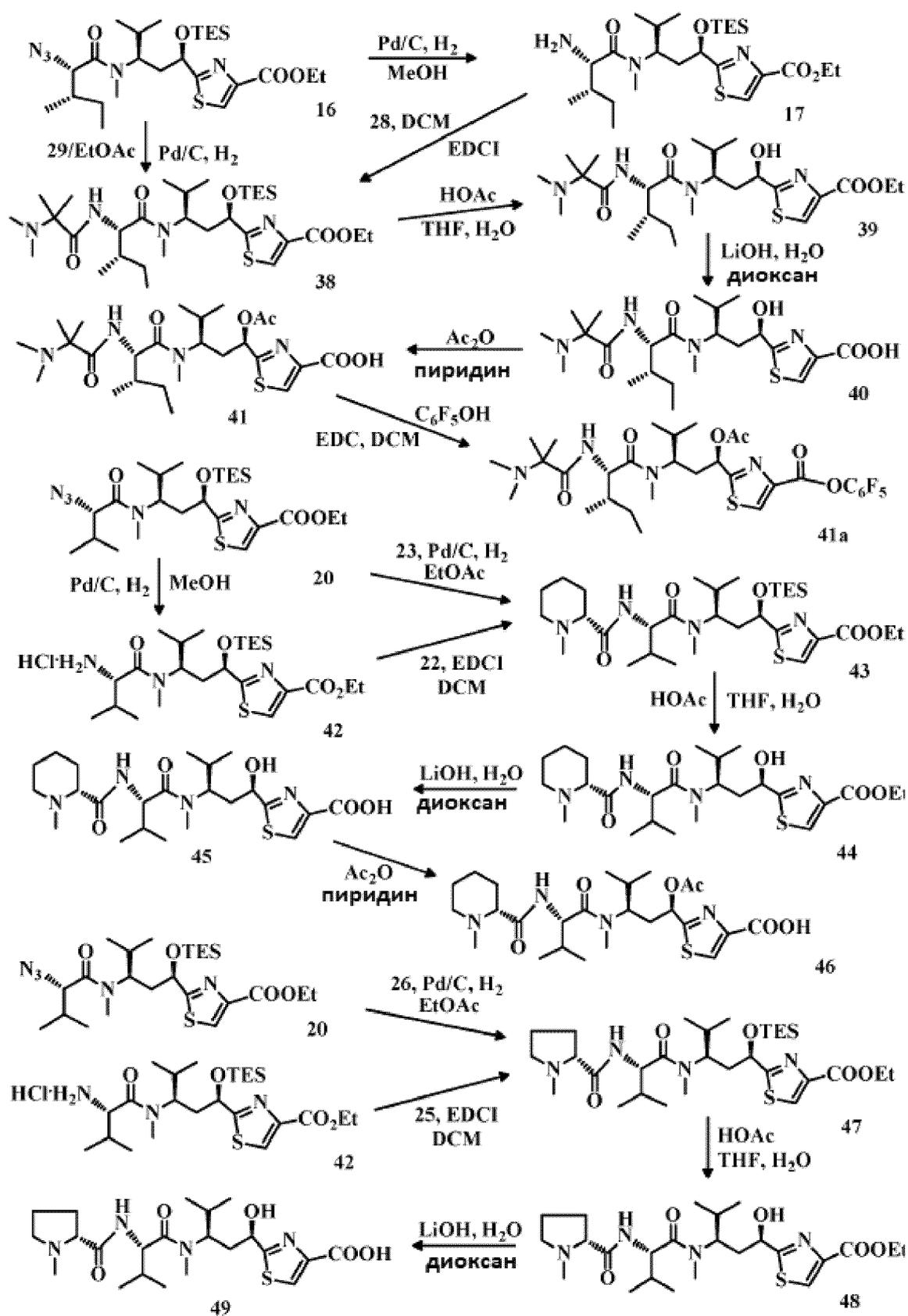
модафинил, мометазон, мицидак-С, нецитумумаб, нератиниб, нилотиниб, нирапариб, ниволумаб, офатумумаб, обинутузумаб, олапариб, олмесартан, олмесартан/гидрохлоротиазид, омализумаб, сложные этиловые эфиры омега-3 жирных кислот, онкорин, осельтамивир, осимертиниб, оксикодон, палбоциклиб, паливизумаб, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пембролизумаб, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, пеметрексед, пертузумаб, пневмококковая конъюгатная вакцина, помалидомид, прегабалин, Proscavax, пропранолол, кветиапин, рабепразол, хлорид радия 223, ралоксифен, ралтегравир, рамуцирумаб, ранибизумаб, регорафениб, рибоциклиб, ритуксимаб, ривароксабан, ромидепсин, розувастатин, руксолитиниба фосфат, сальбутамол, саволитиниб, семаглутид, севеламер, силденафил, силтуксимаб, сипулейцел-Т, ситаглиптин, ситаглиптин/метформин, солифенацин, соланезумаб, сонидегиб, сорафениб, сунитиниб, такролимус, такримус, тадалафил, тамоксифен, тафинлар, талимоген, лагерпарепвек, талазопариб, телапревир, талазопариб, темозоломид, темсиролимус, тенофовир/эмтрицитабин, тенофовир дизопроксил фумарат, тестостерон гель, талидомид, ТІСЕ БЦЖ, тиотропия бромид, тизагенлеклейцел, торемифен, траметиниб, трастузумаб, трабектедин (эктеинасцидин 743), траметиниб, тремелимумаб, трифлуридин/типипирацил, третиноин, уро-БЦЖ, устекинумаб, валсартан, велипариб, вандетаниб, вемурафениб, венетоклакс, вориностат, зив-афлиберцепт, зоставакс и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, носители, разбавители или их вспомогательные вещества, или комбинация вышеуказанного.

По доверенности

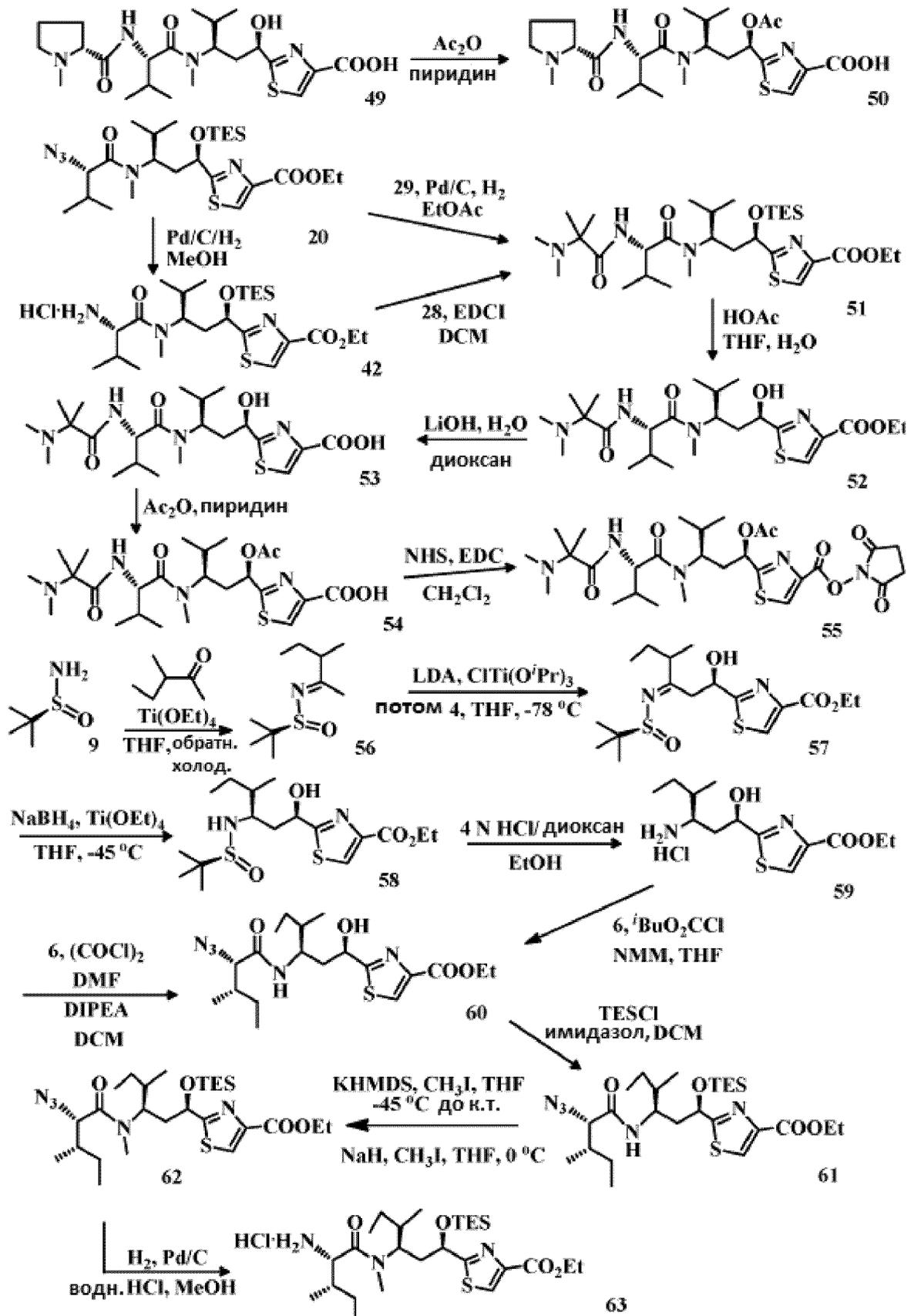


ФИГ. 1

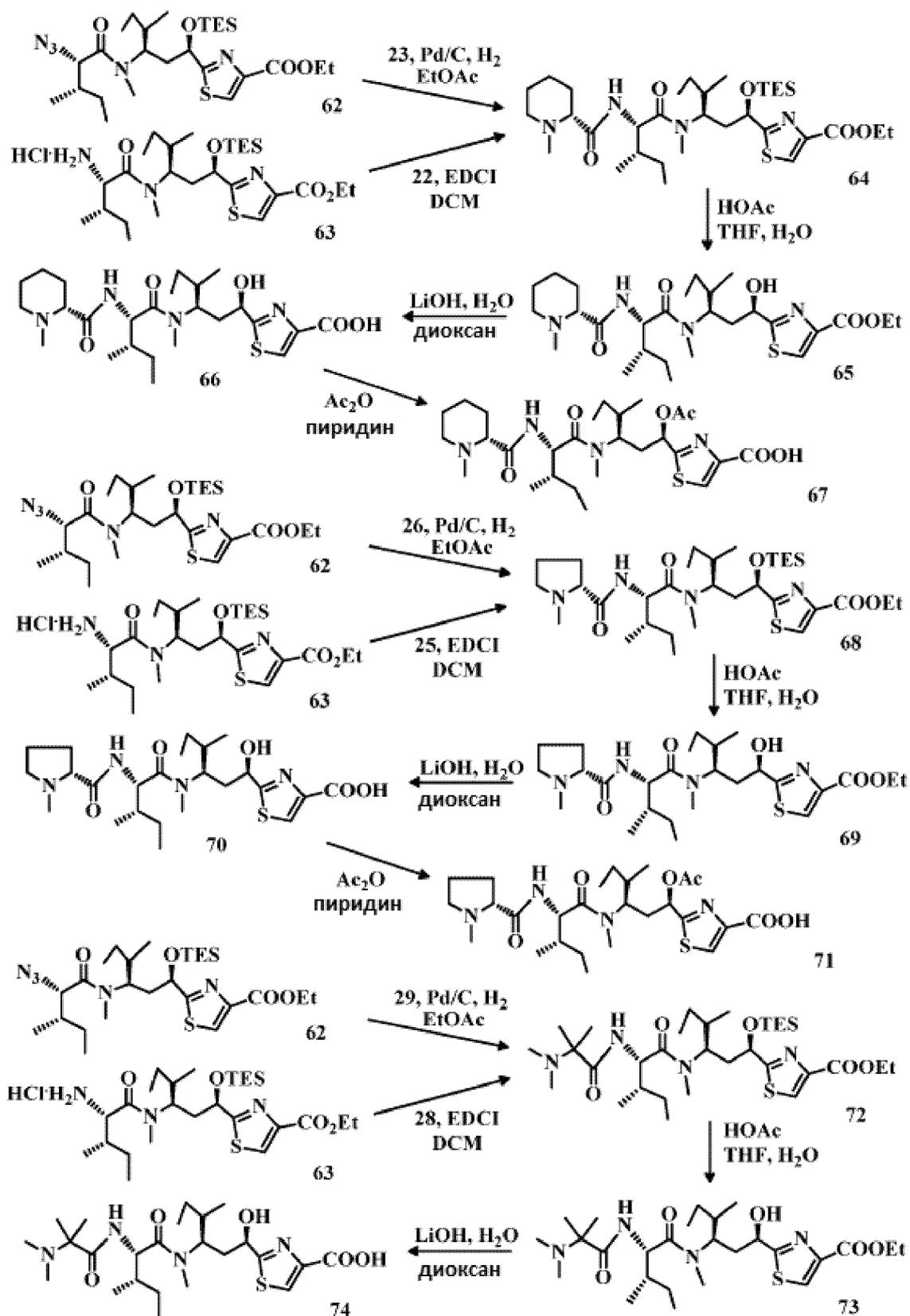




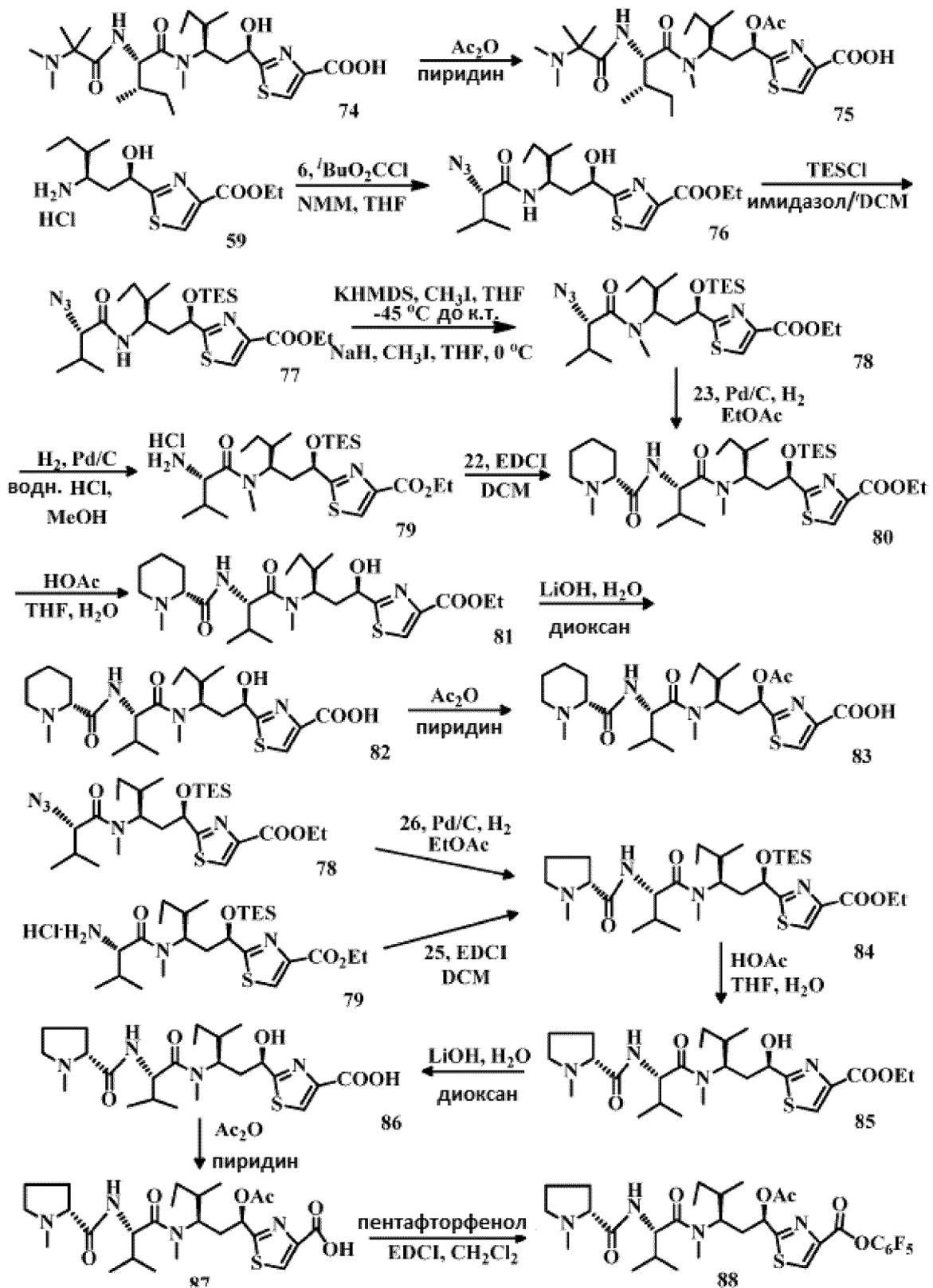
ФИГ. 3



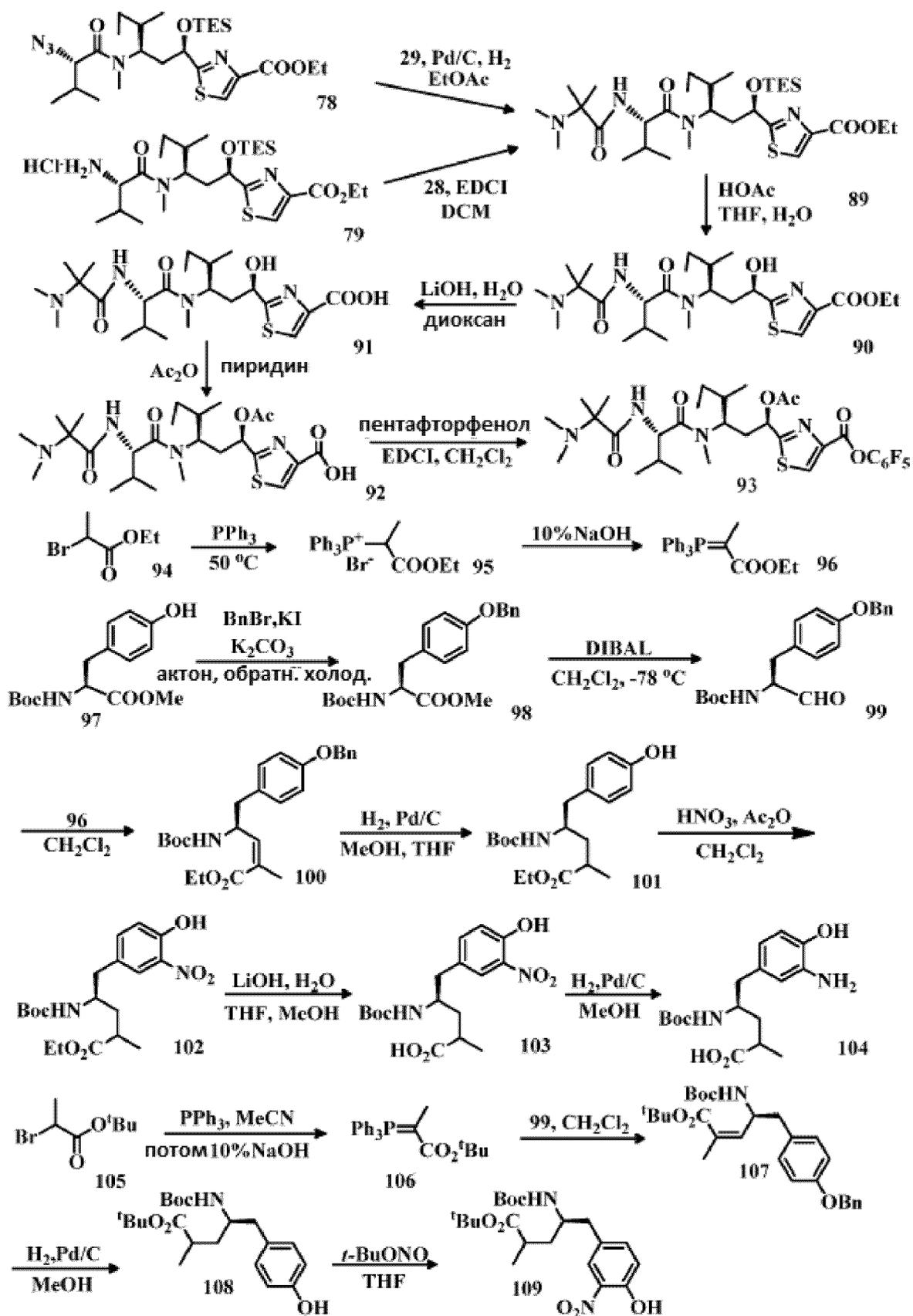
ФИГ. 4



ФИГ. 5

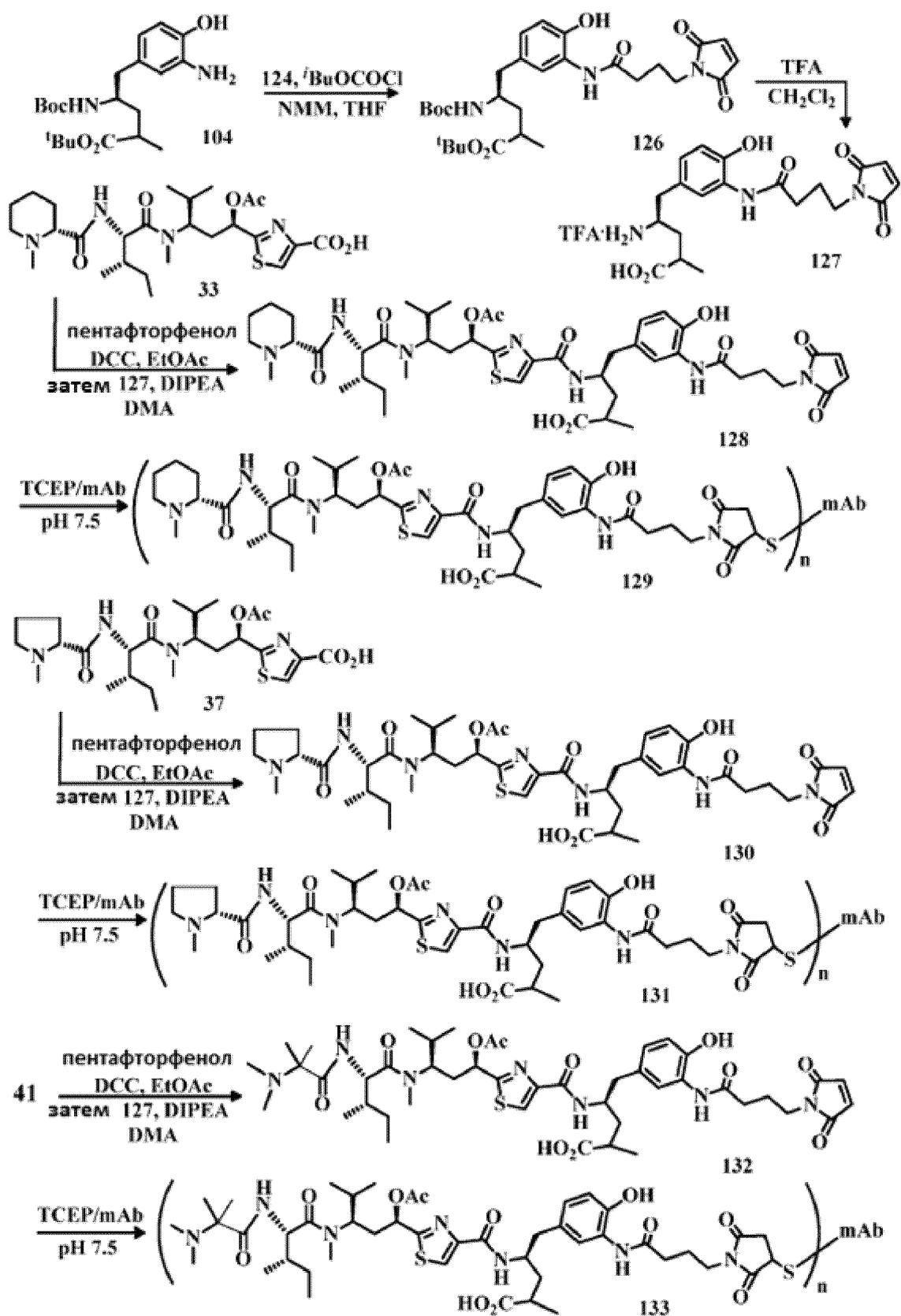


ФИГ. 6

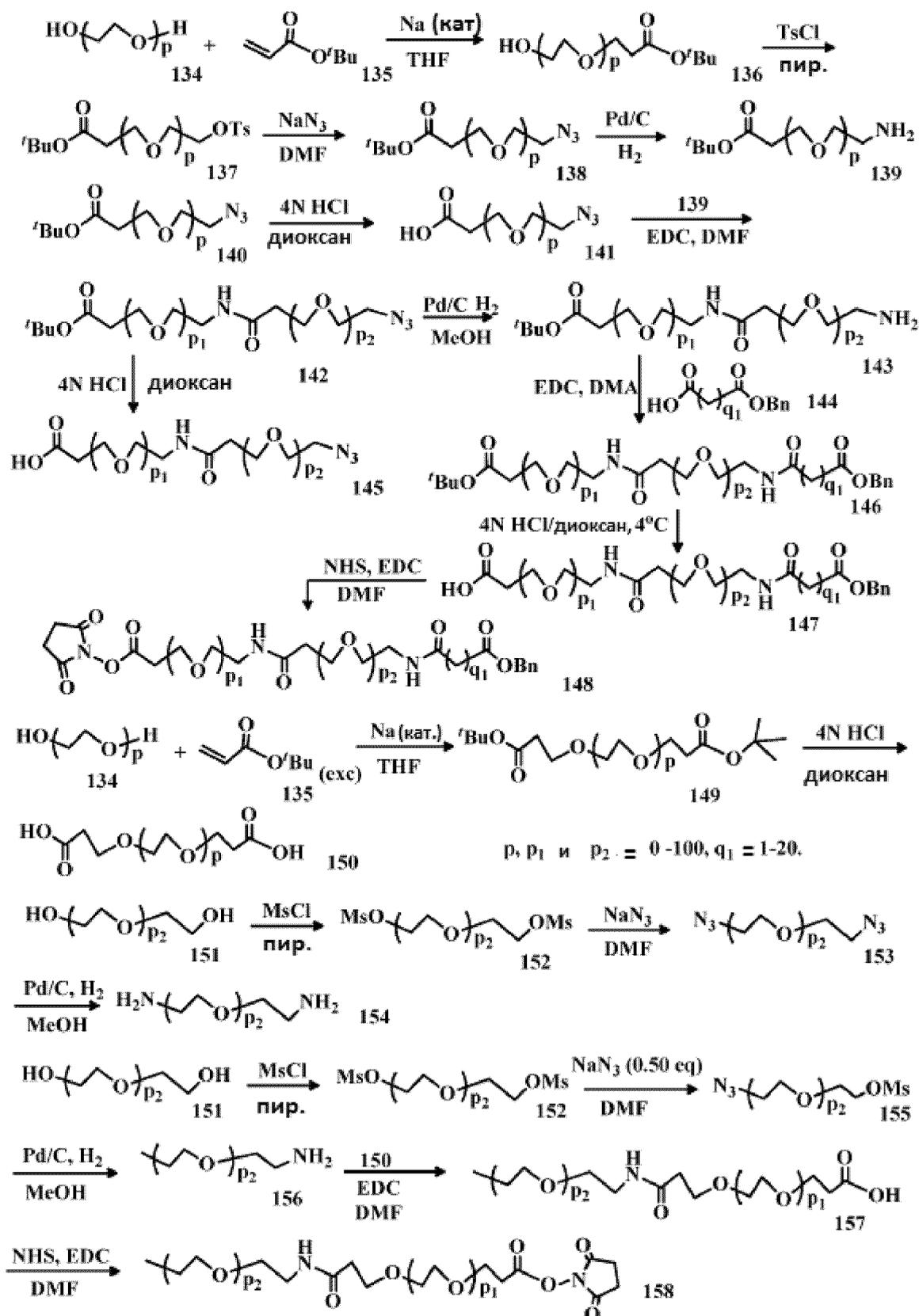


ФИГ. 7





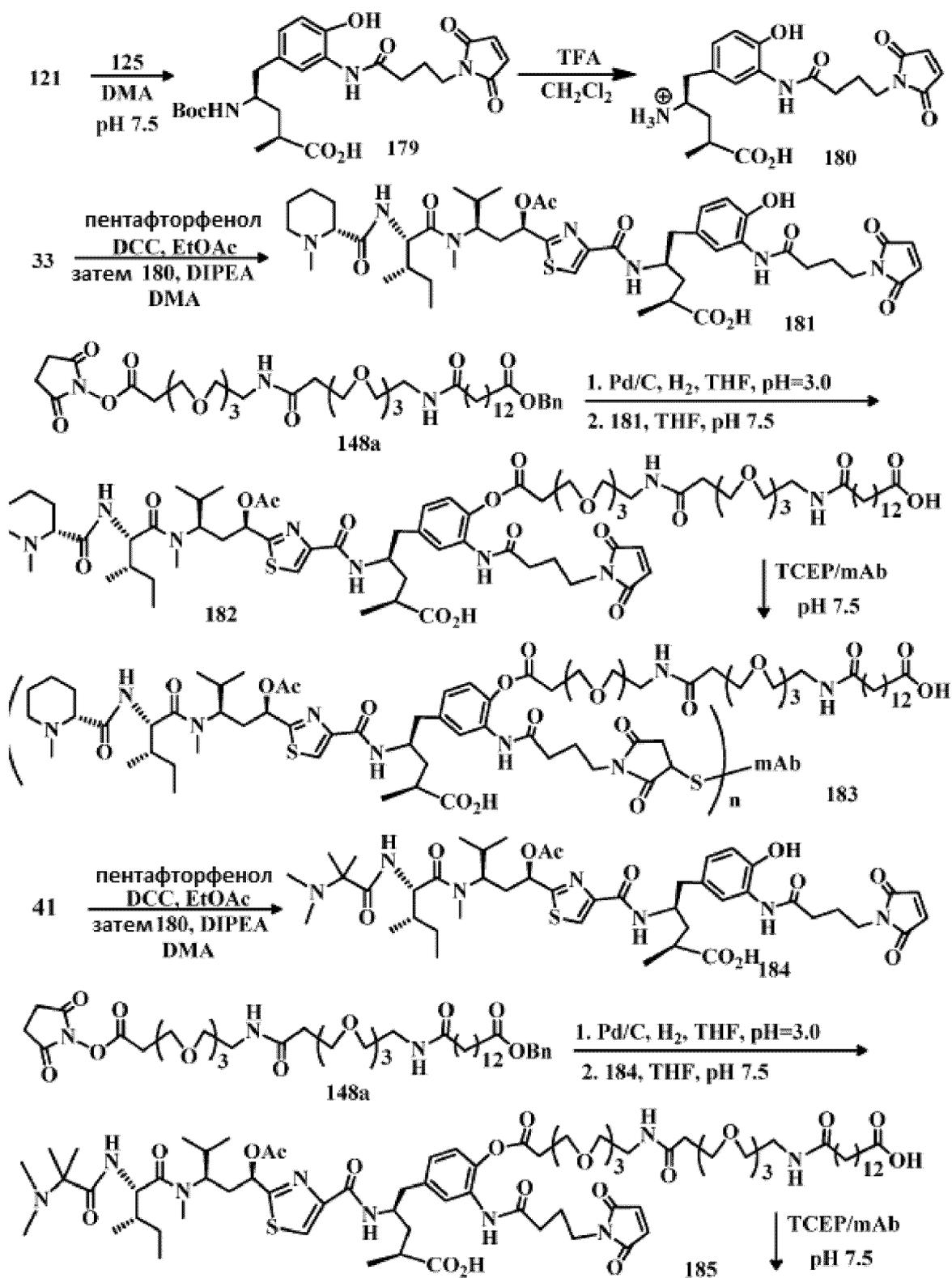
ФИГ. 9



ФИГ. 10

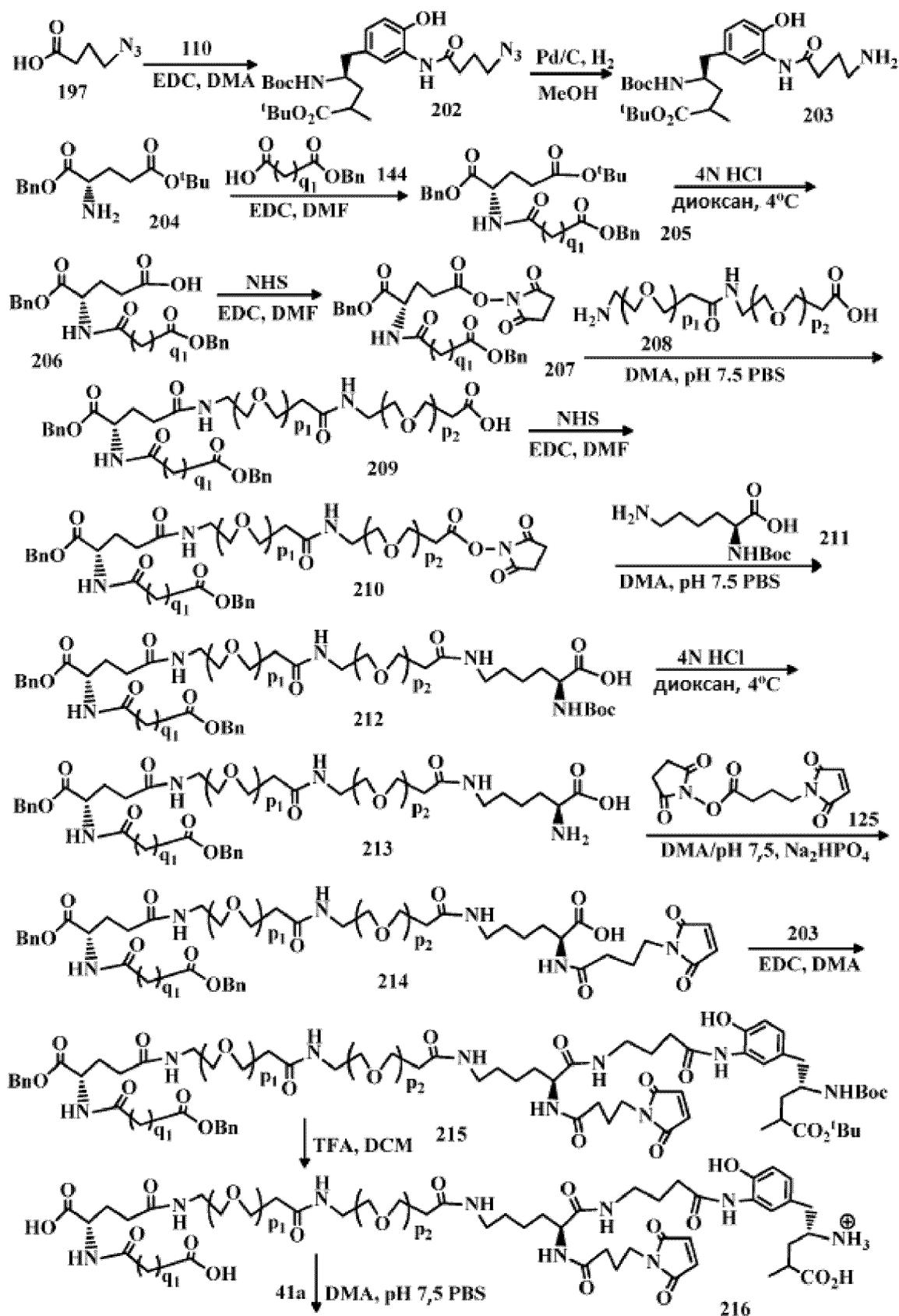




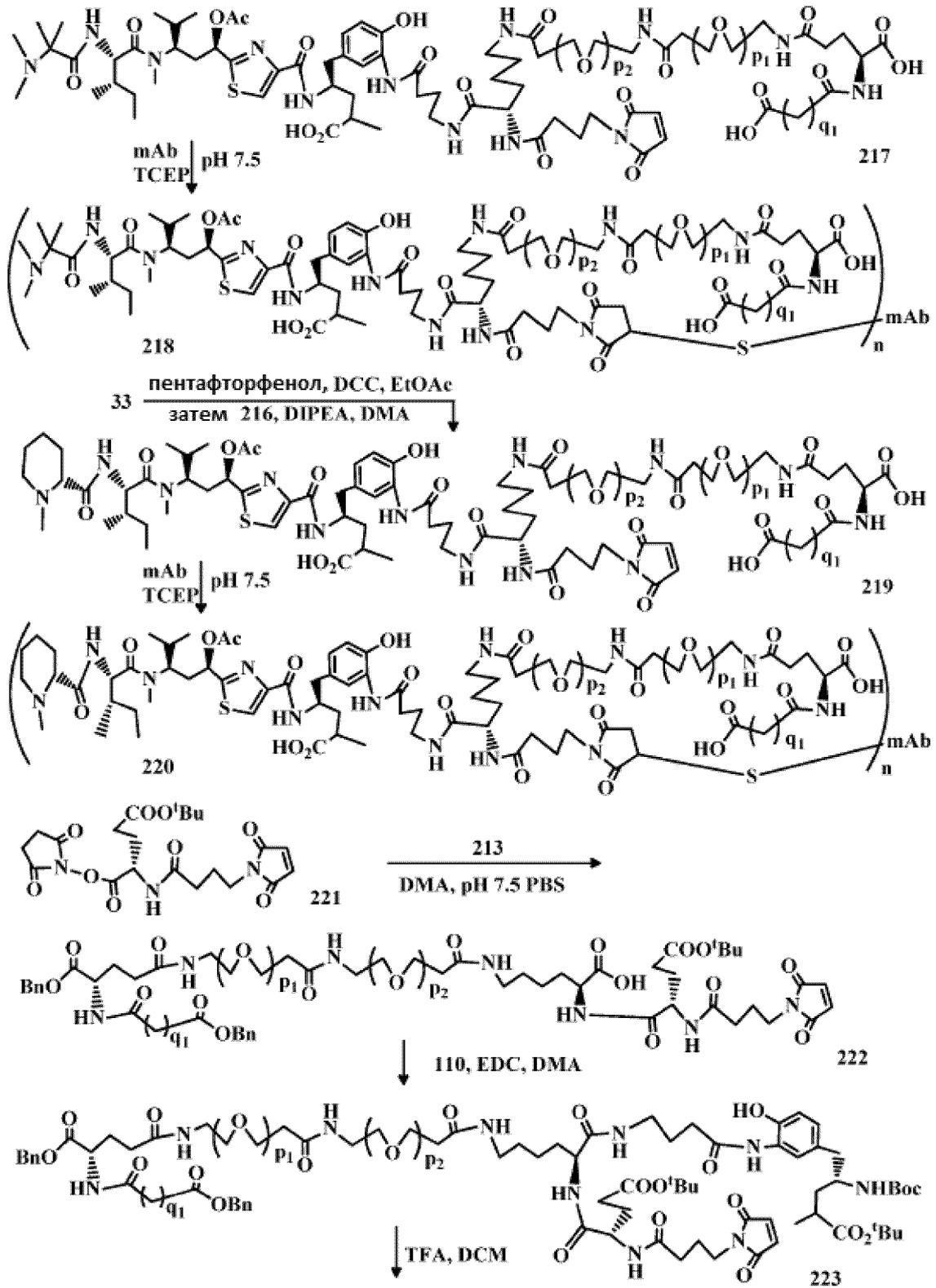


ФИГ. 13

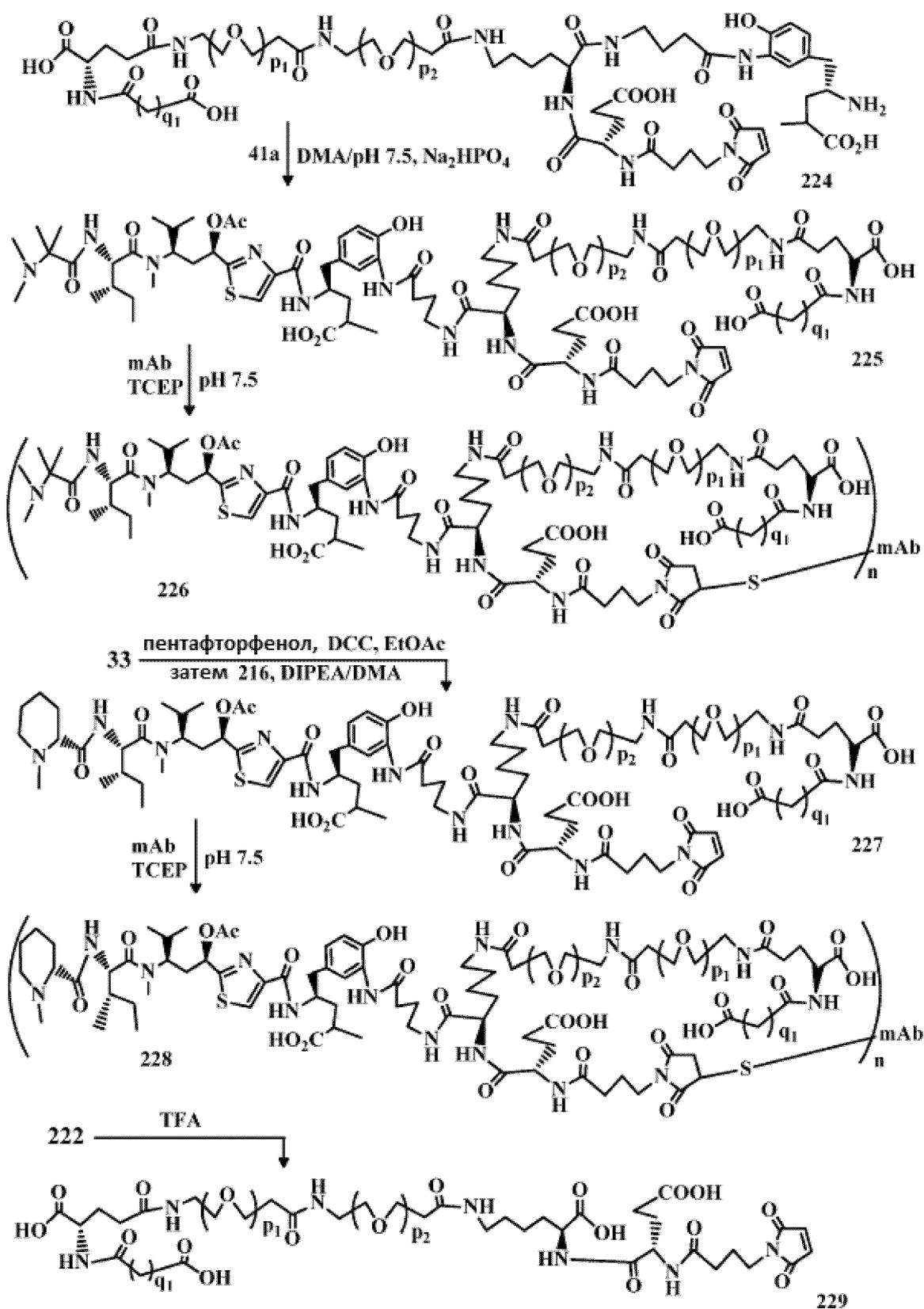




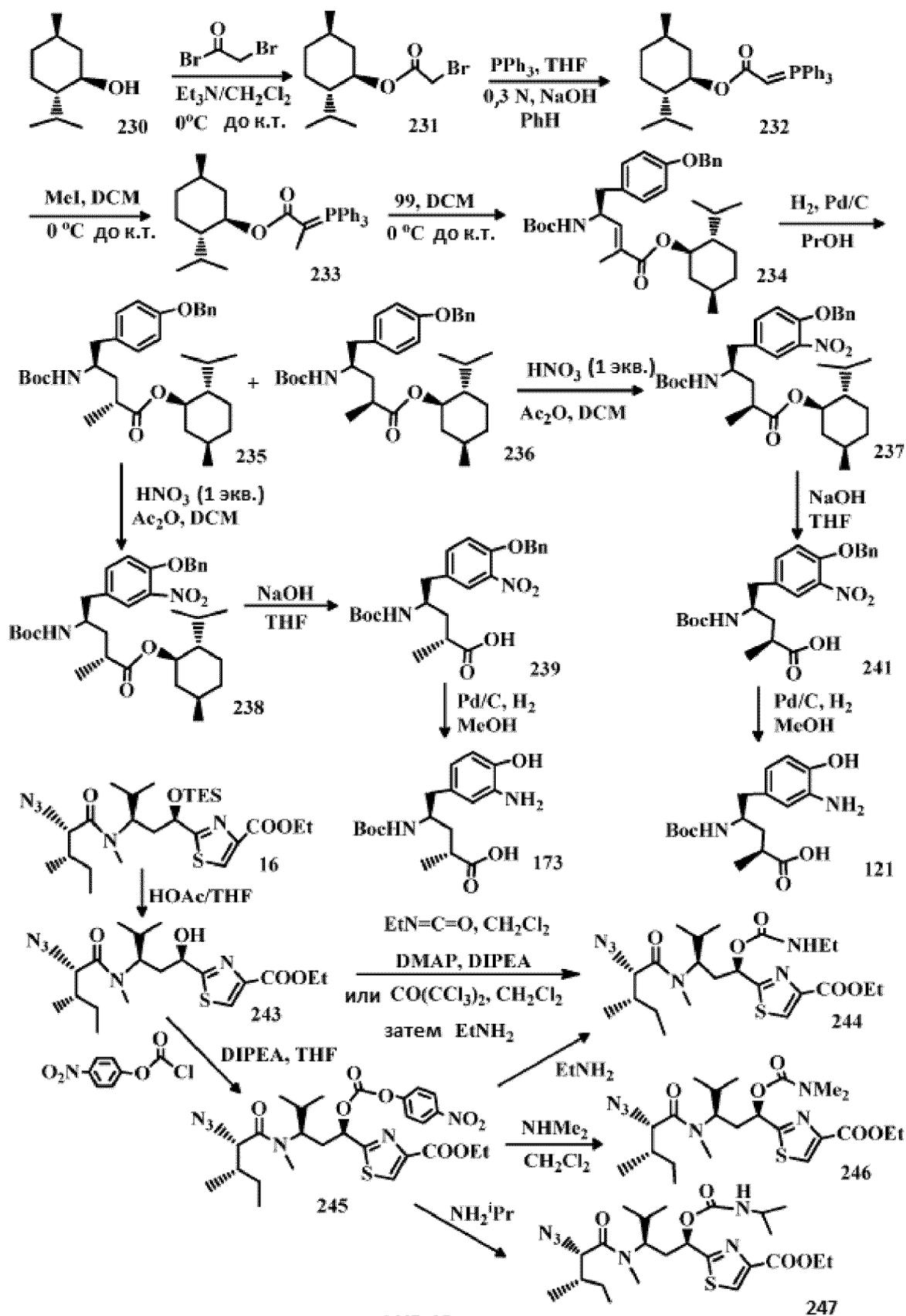
ФИГ. 15



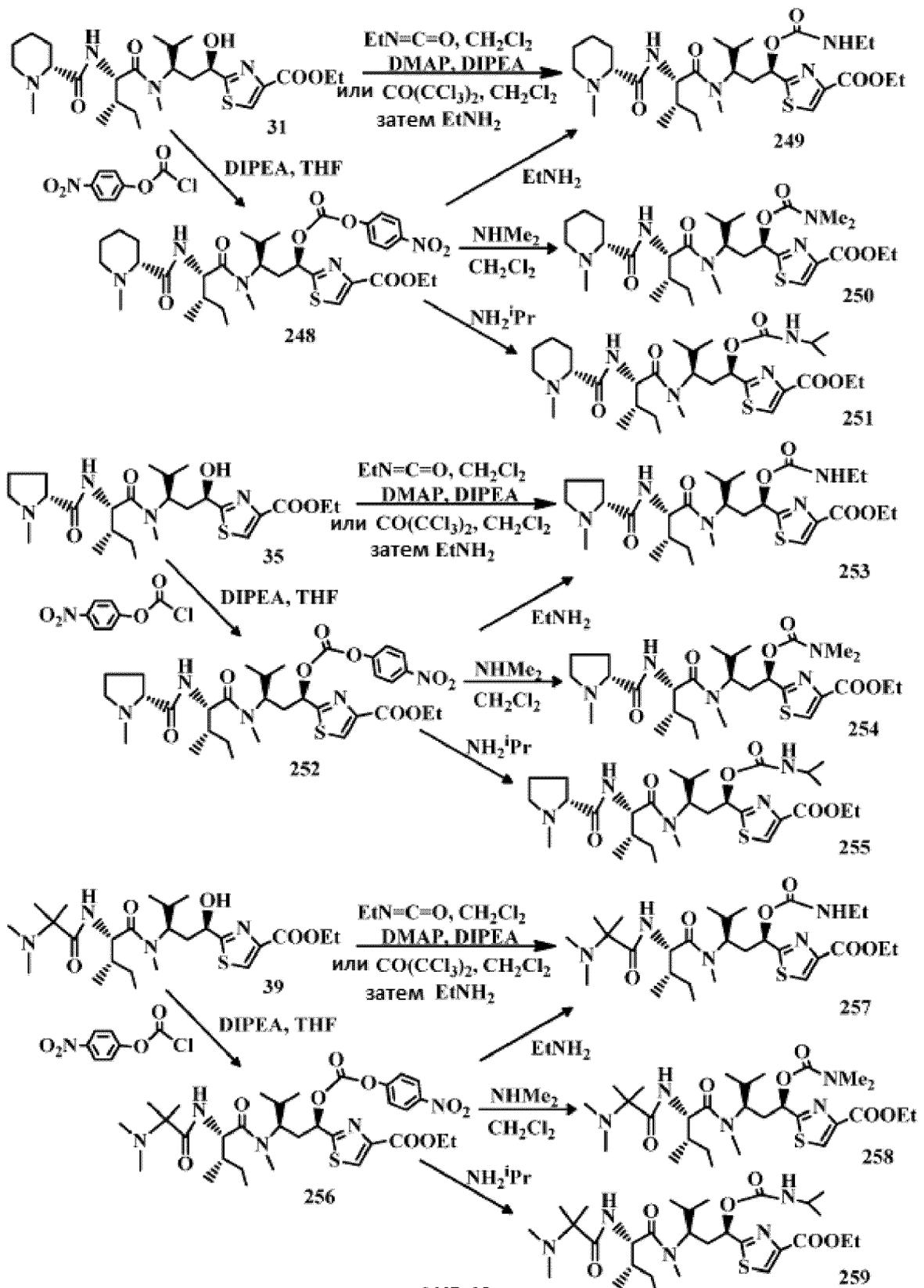
ФИГ. 16



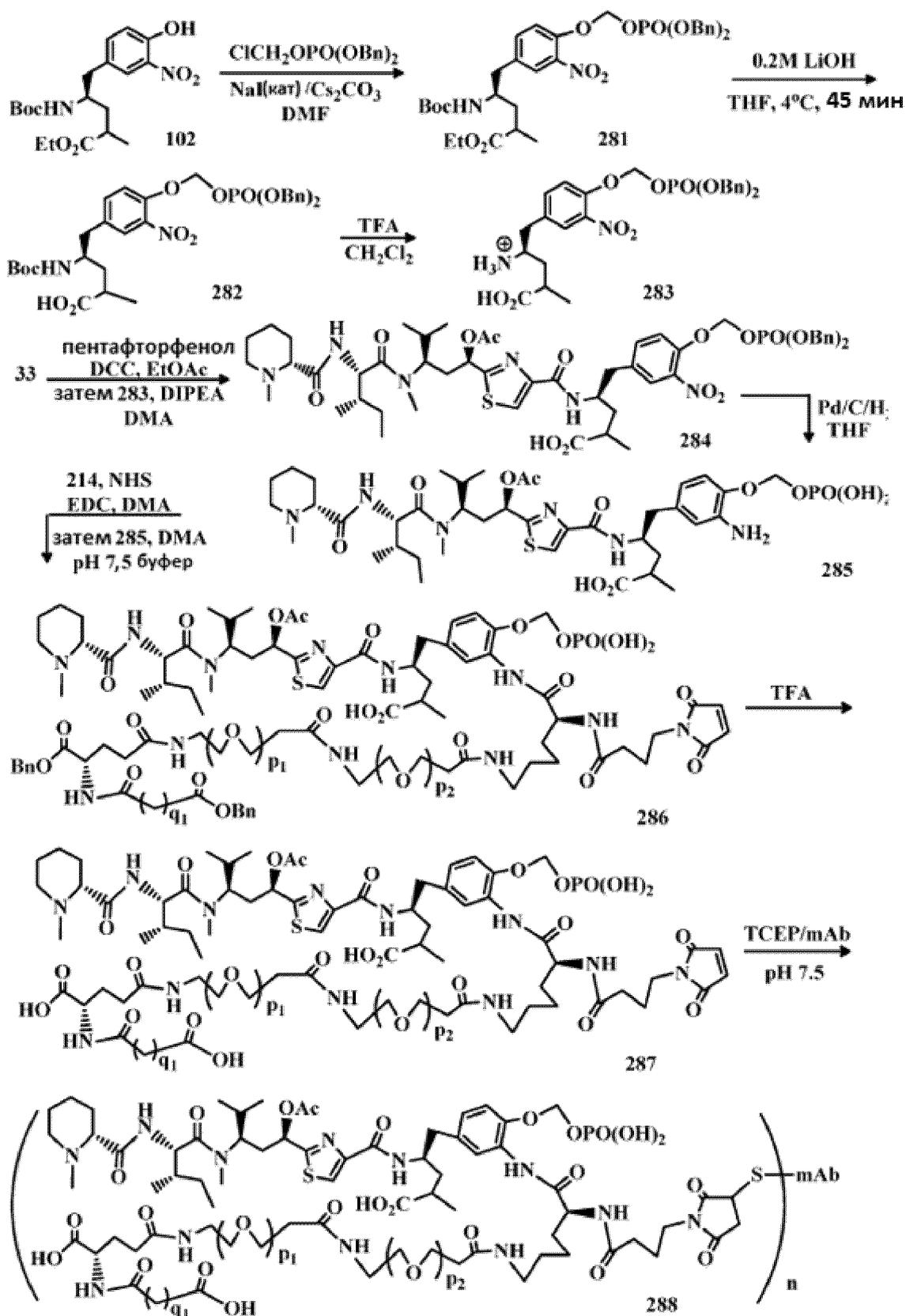
ФИГ. 17



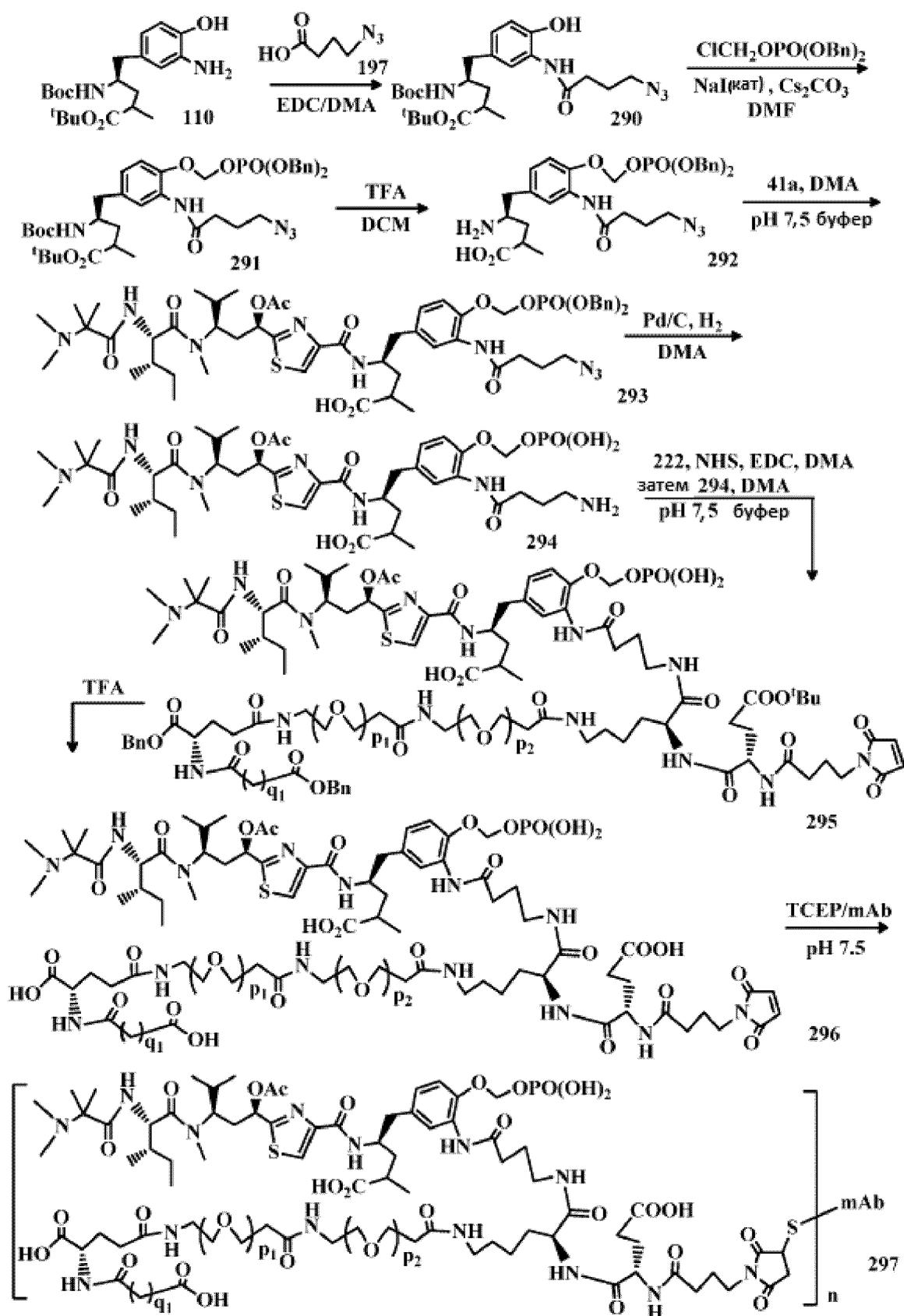
ФИГ. 18



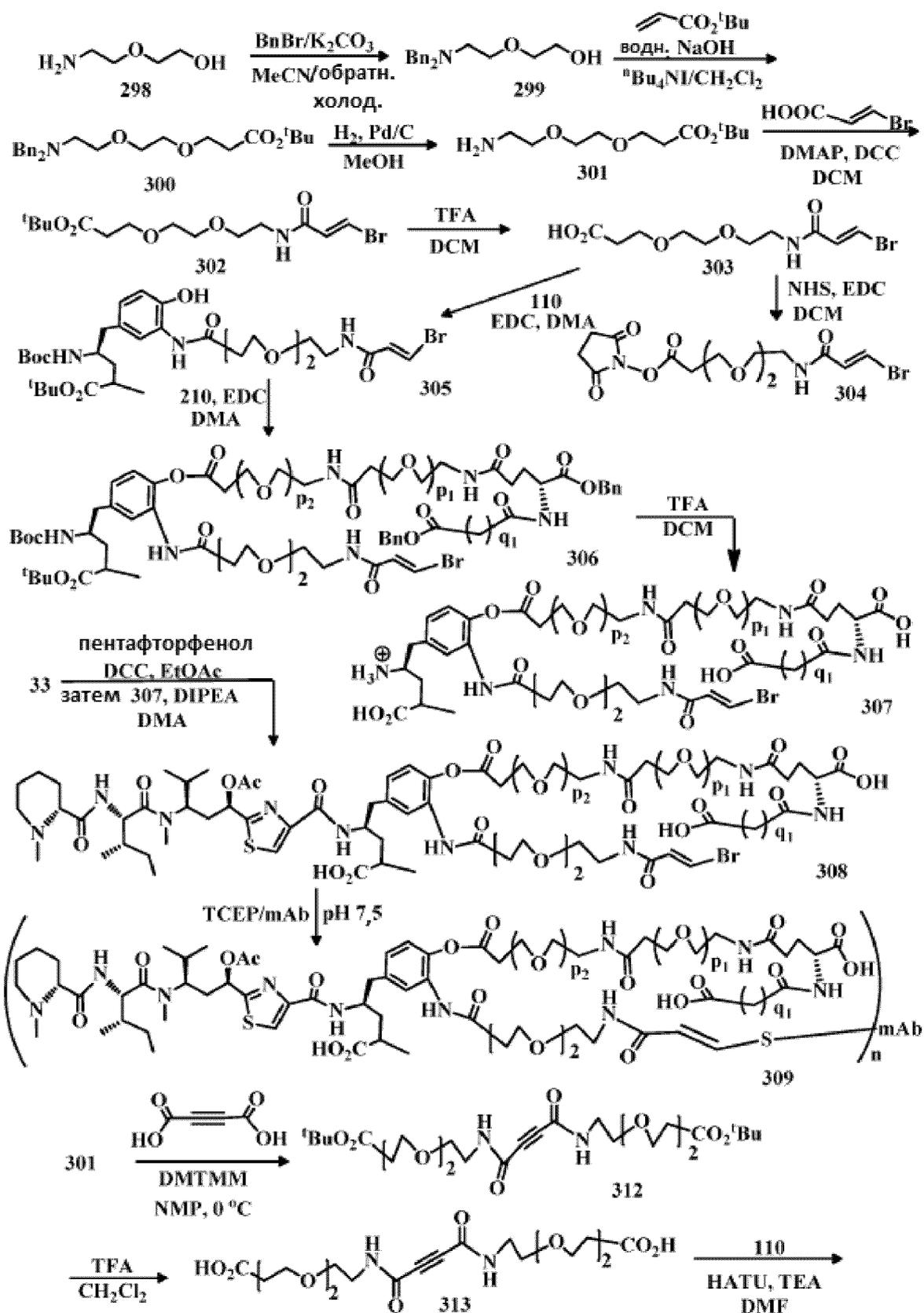




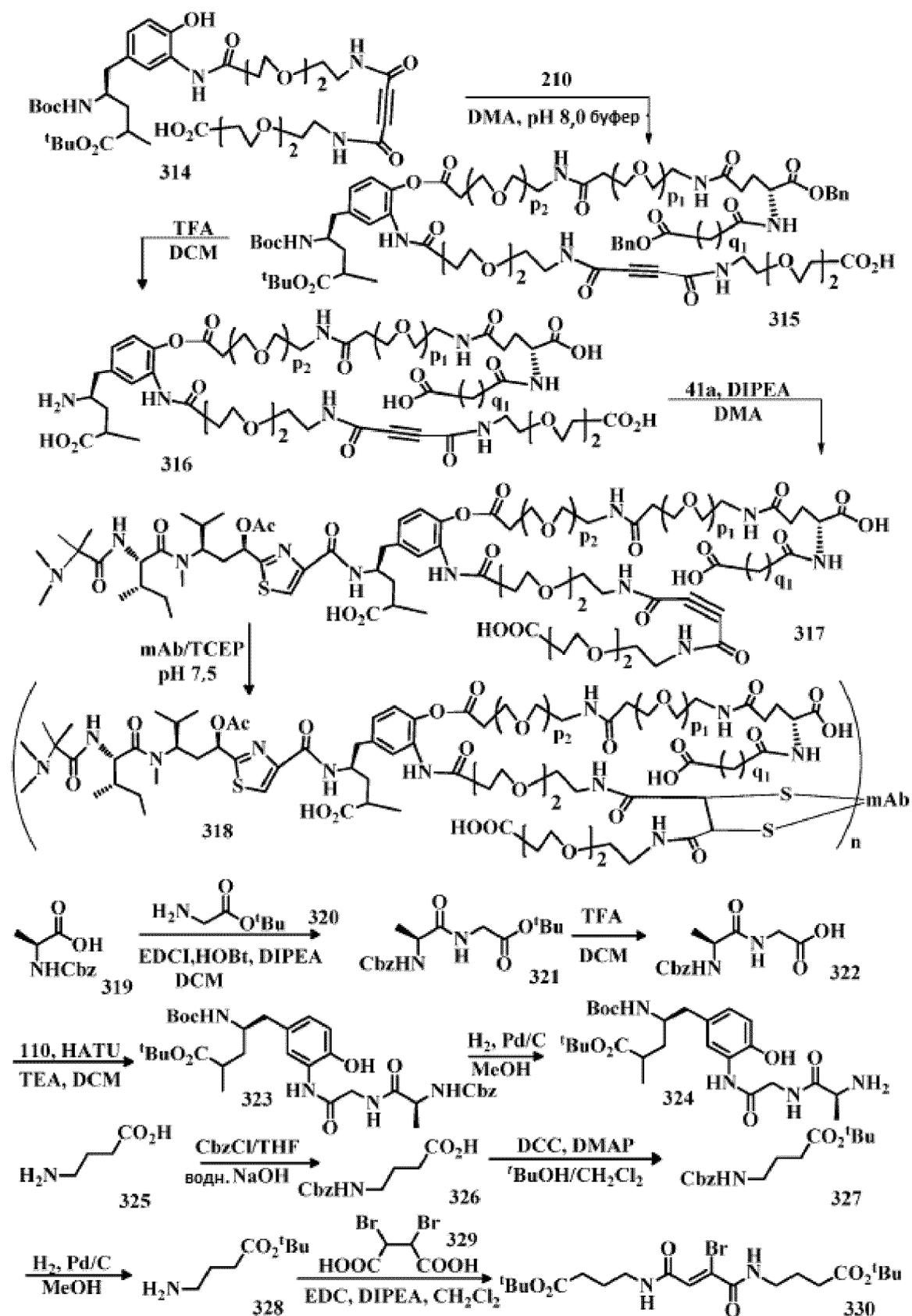
ФИГ. 21



ФИГ. 22

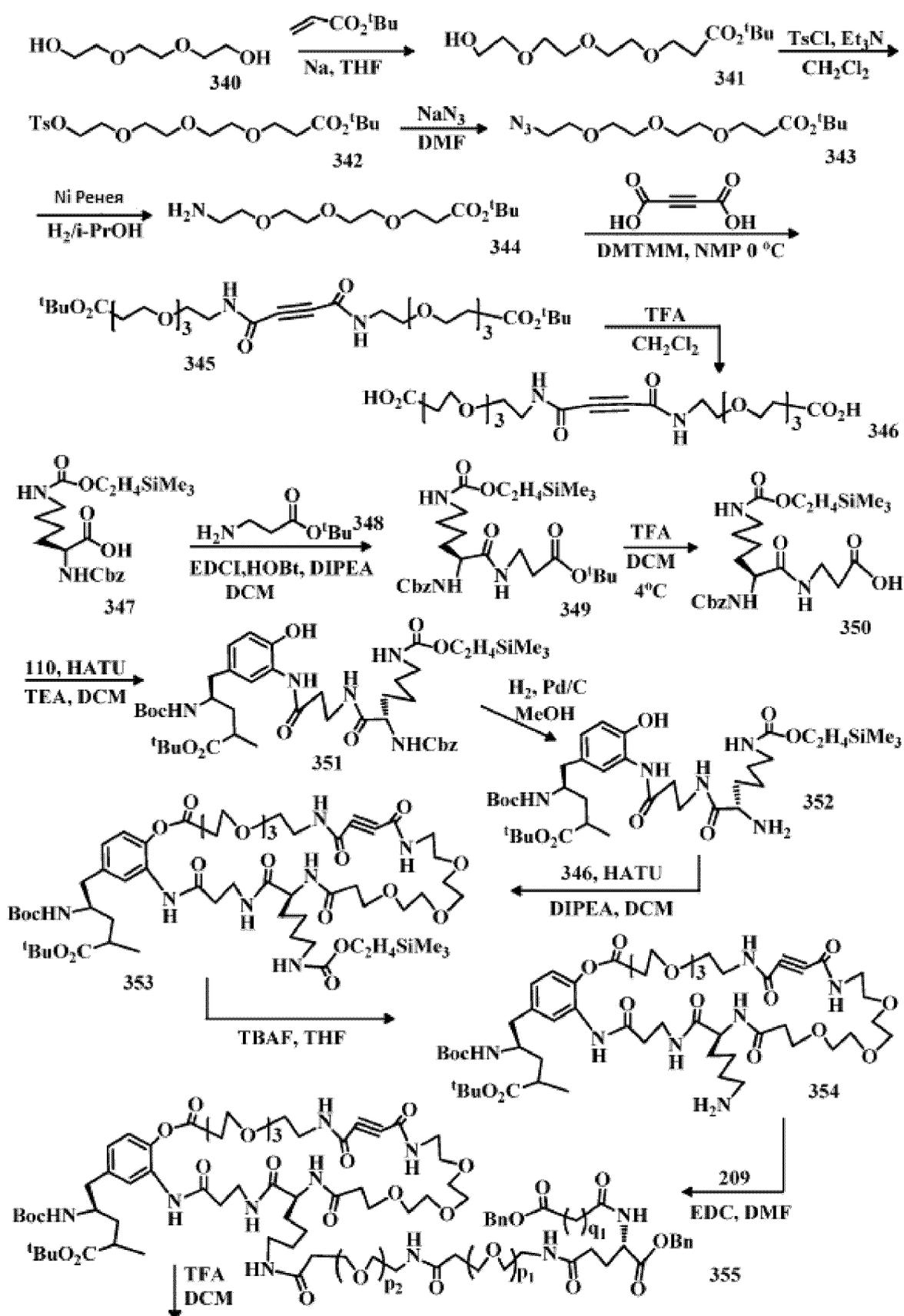


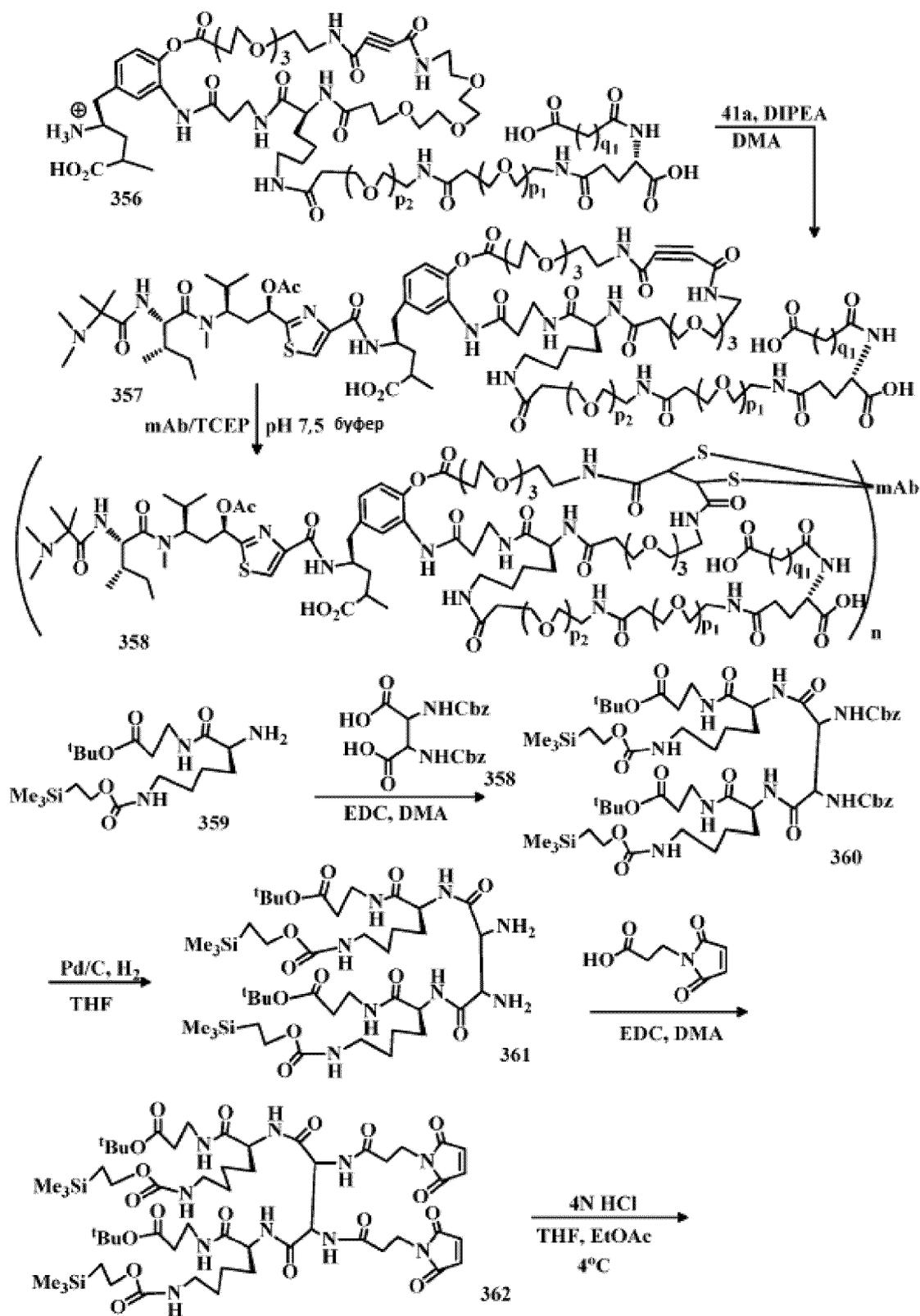
ФИГ. 23



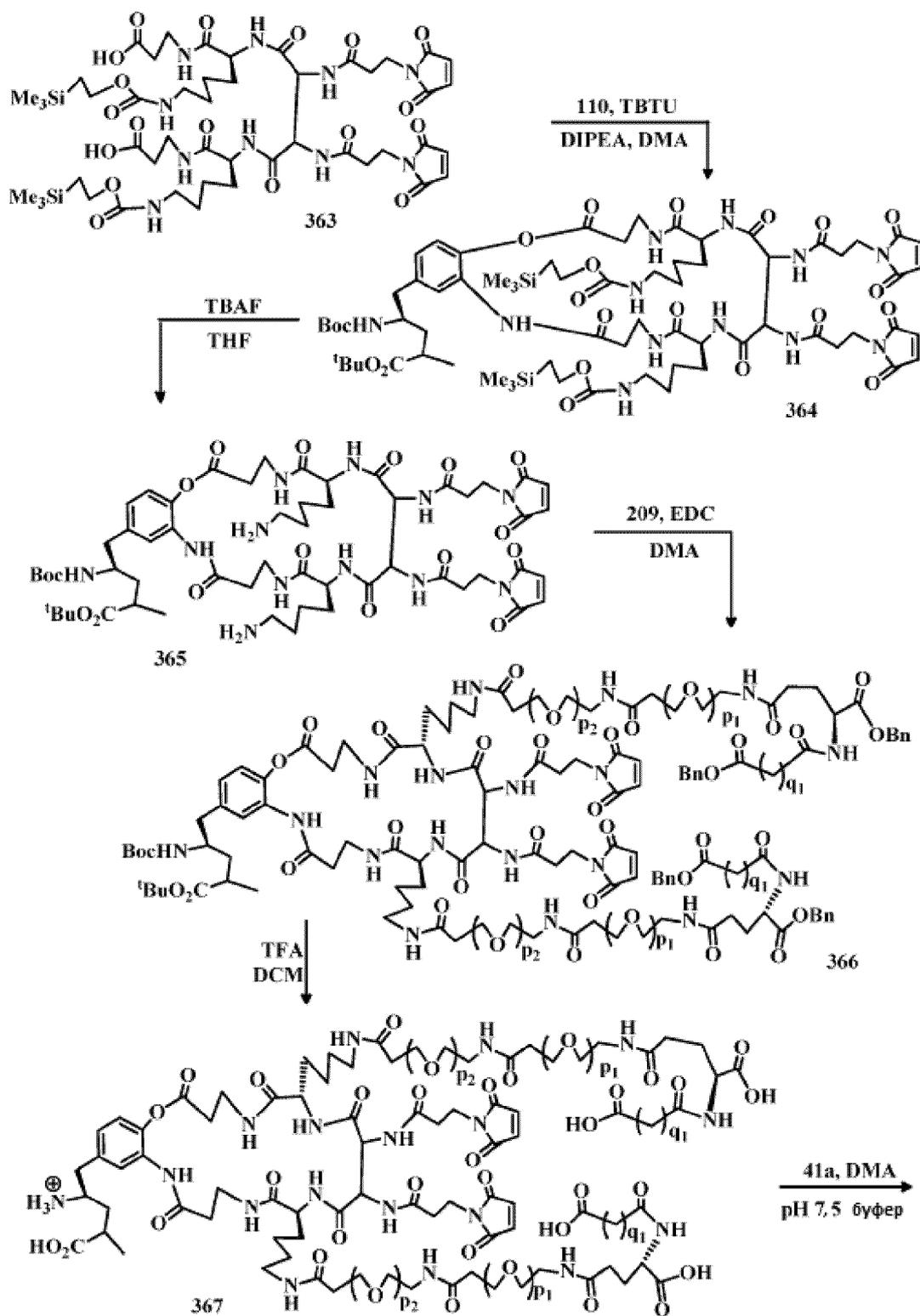
ФИГ. 24



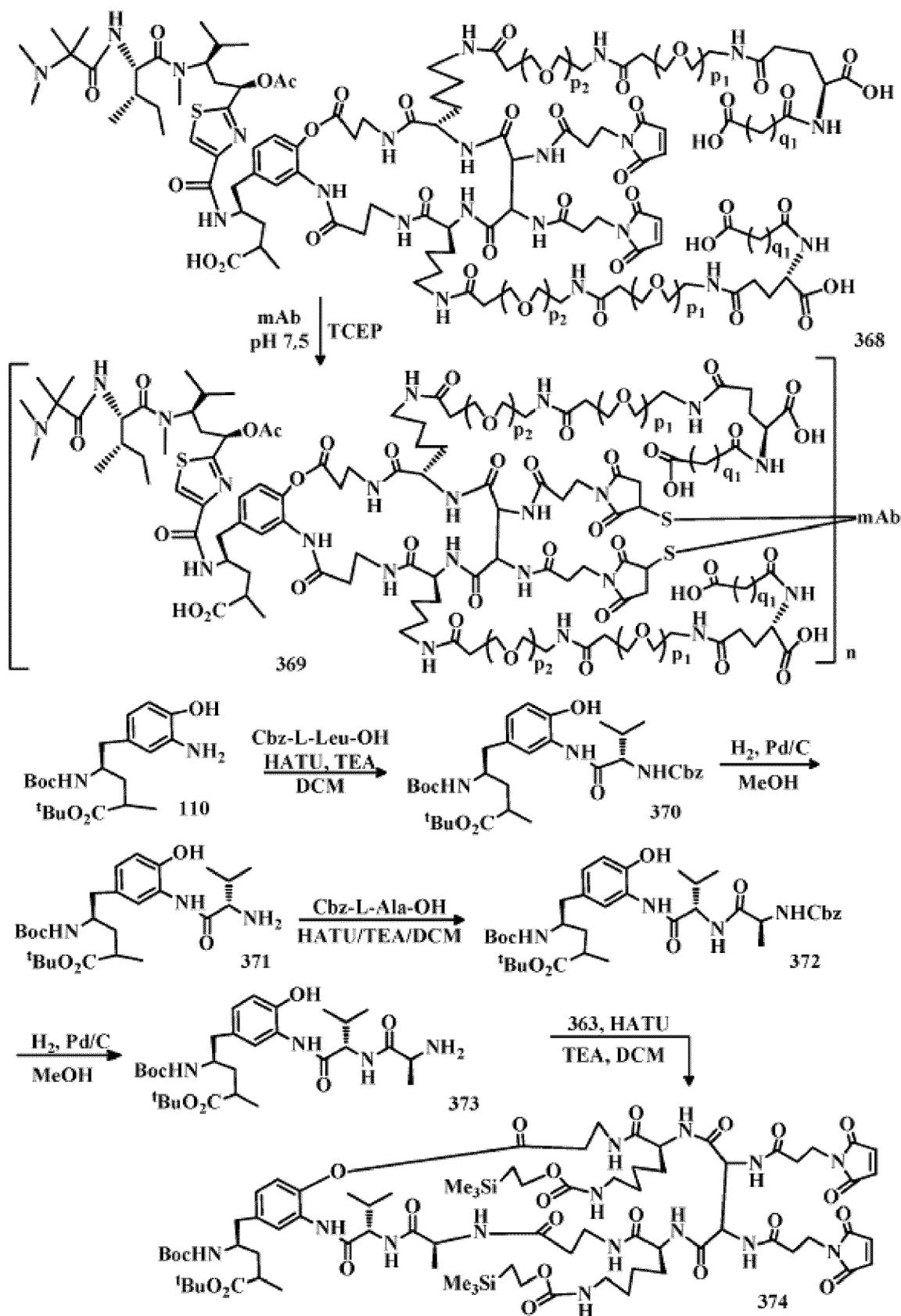




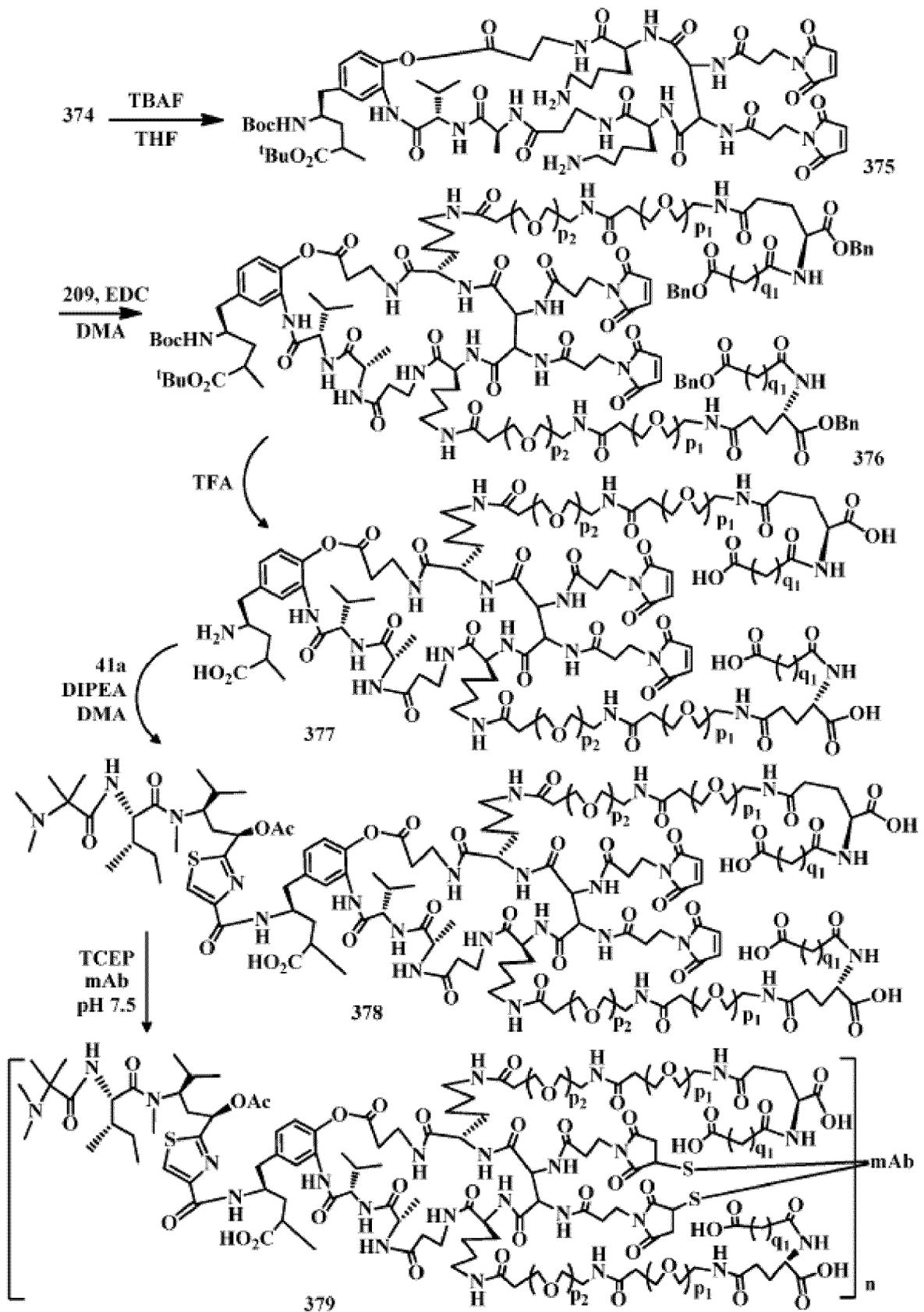
ФИГ. 27



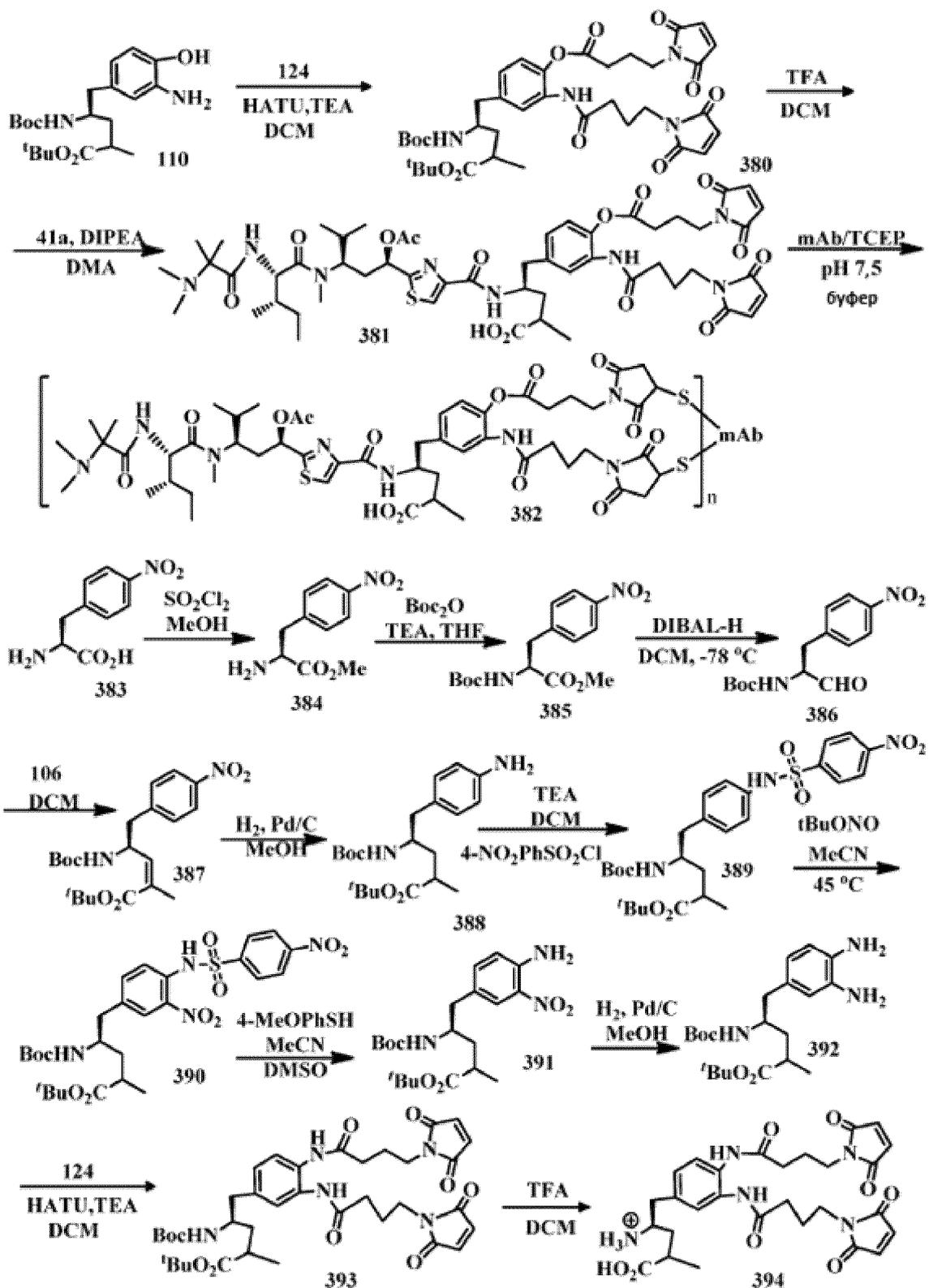
ФИГ. 28



ФИГ. 29

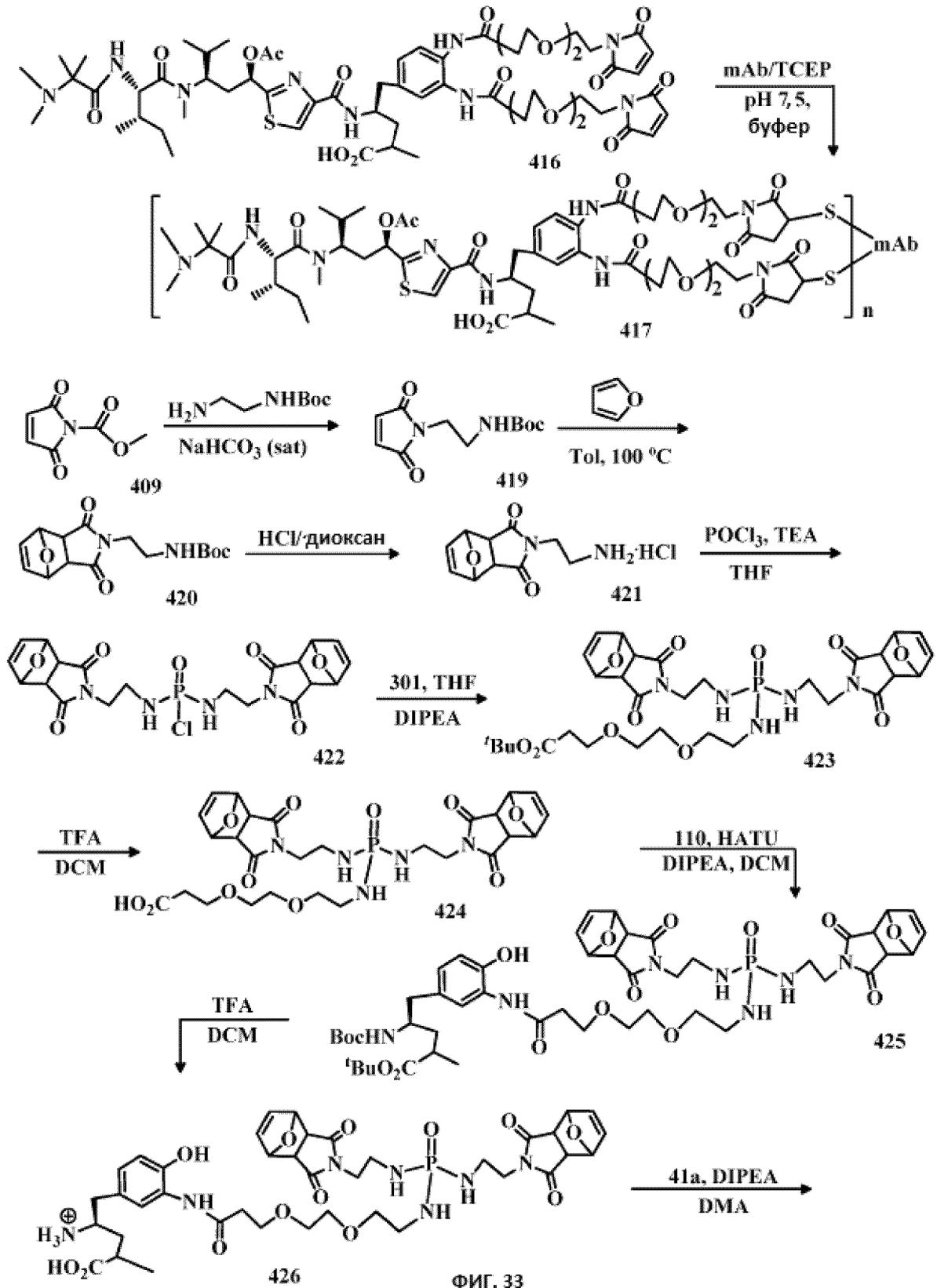


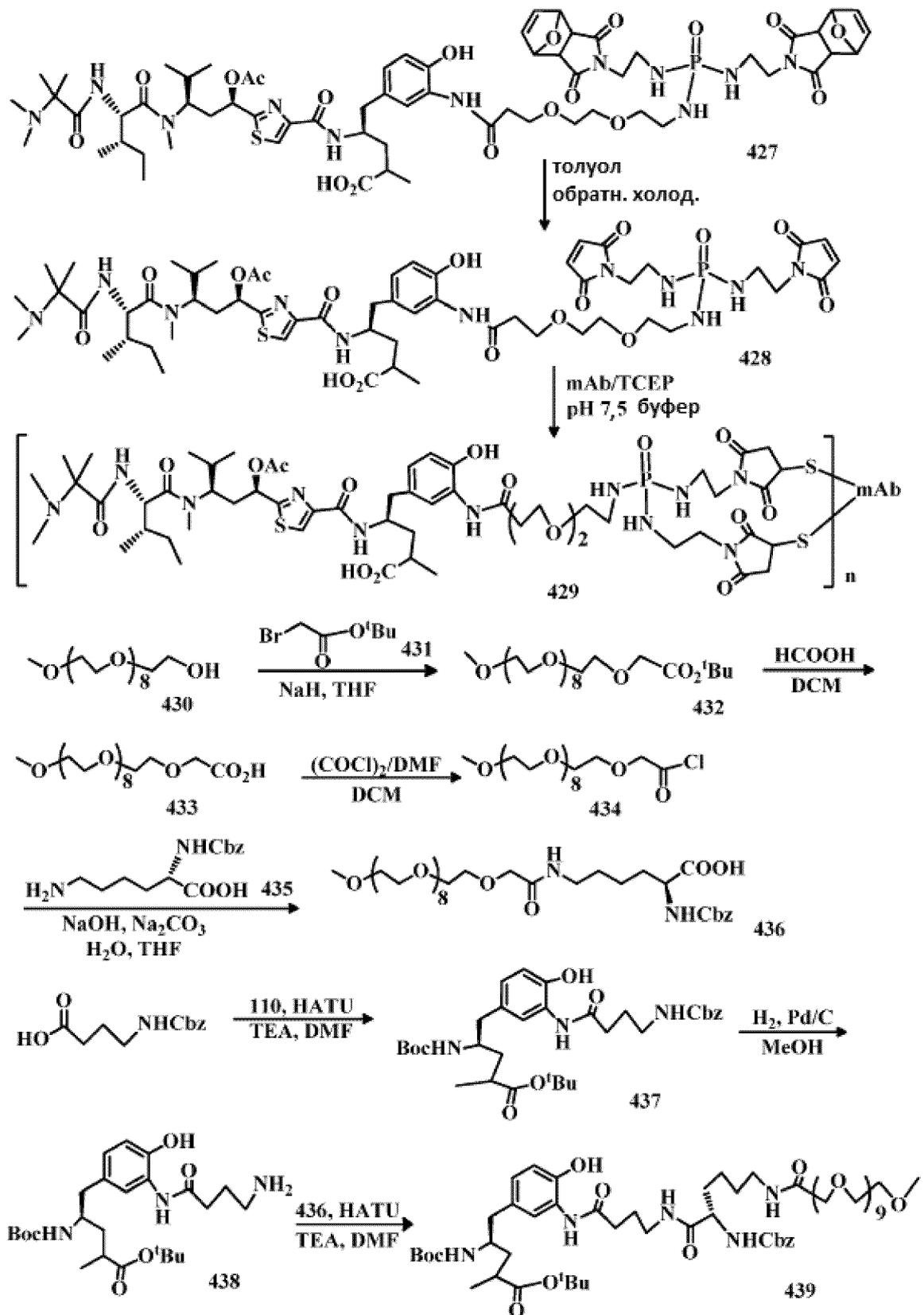
ФИГ. 30



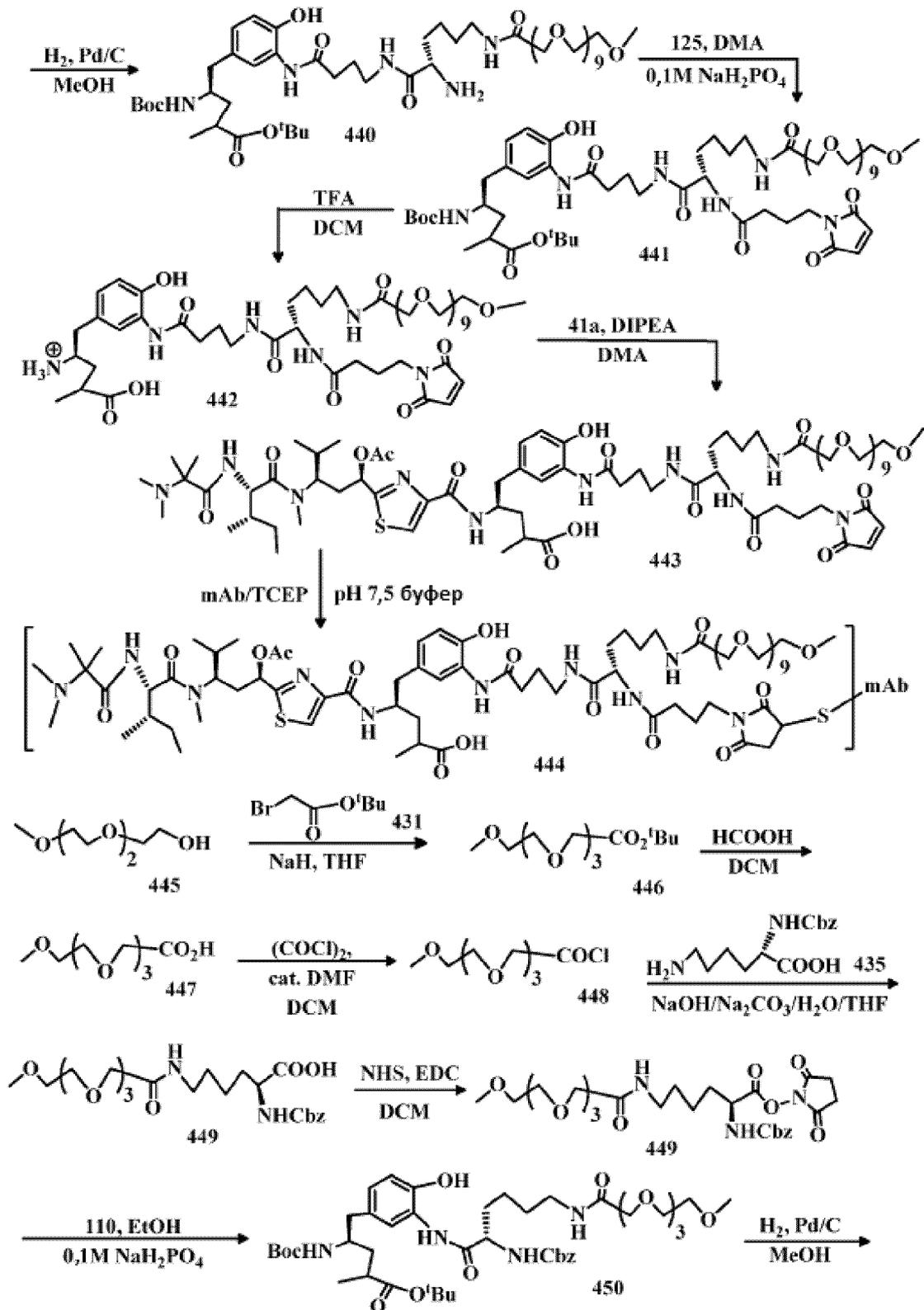
ФИГ. 31





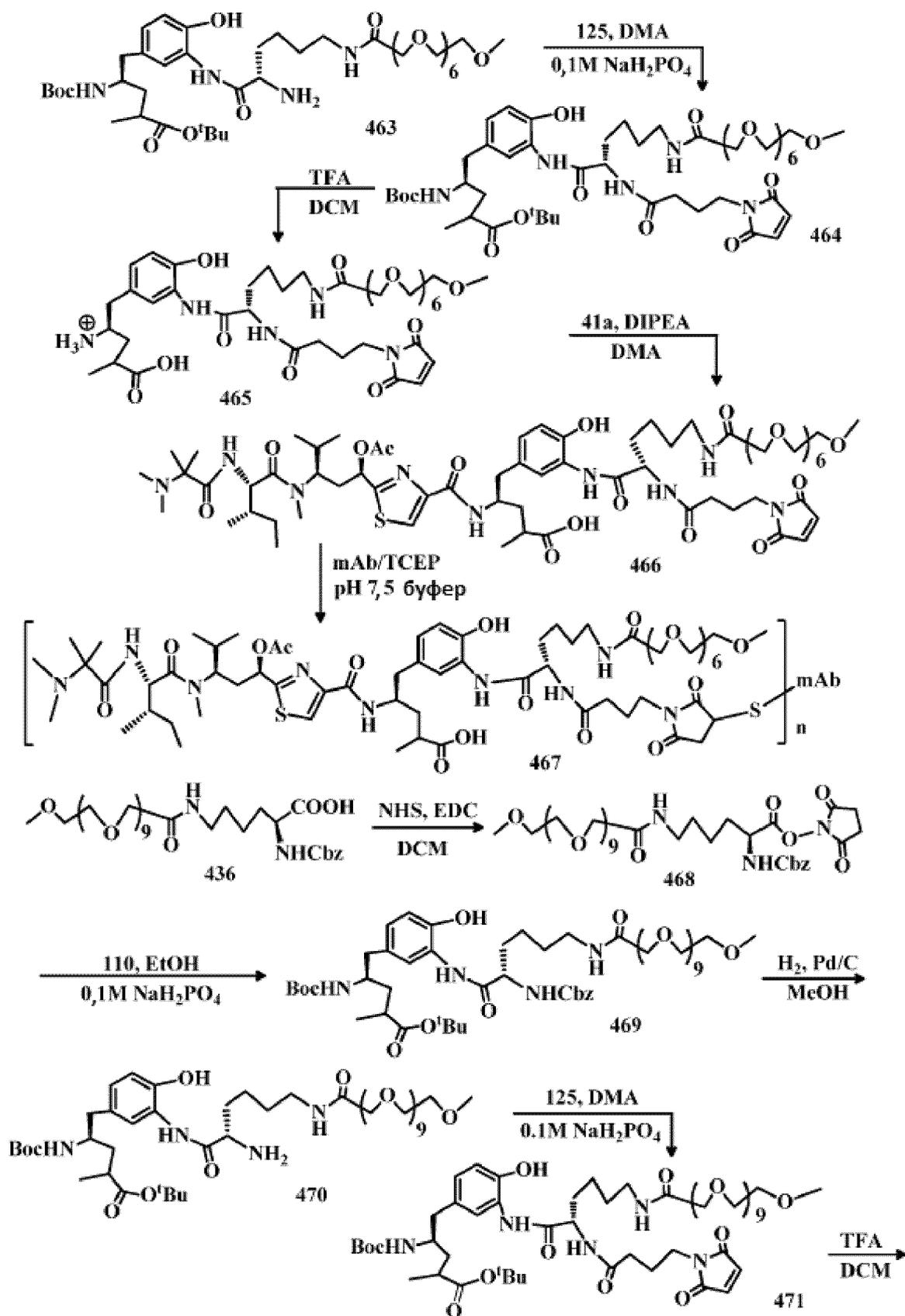


ФИГ.34

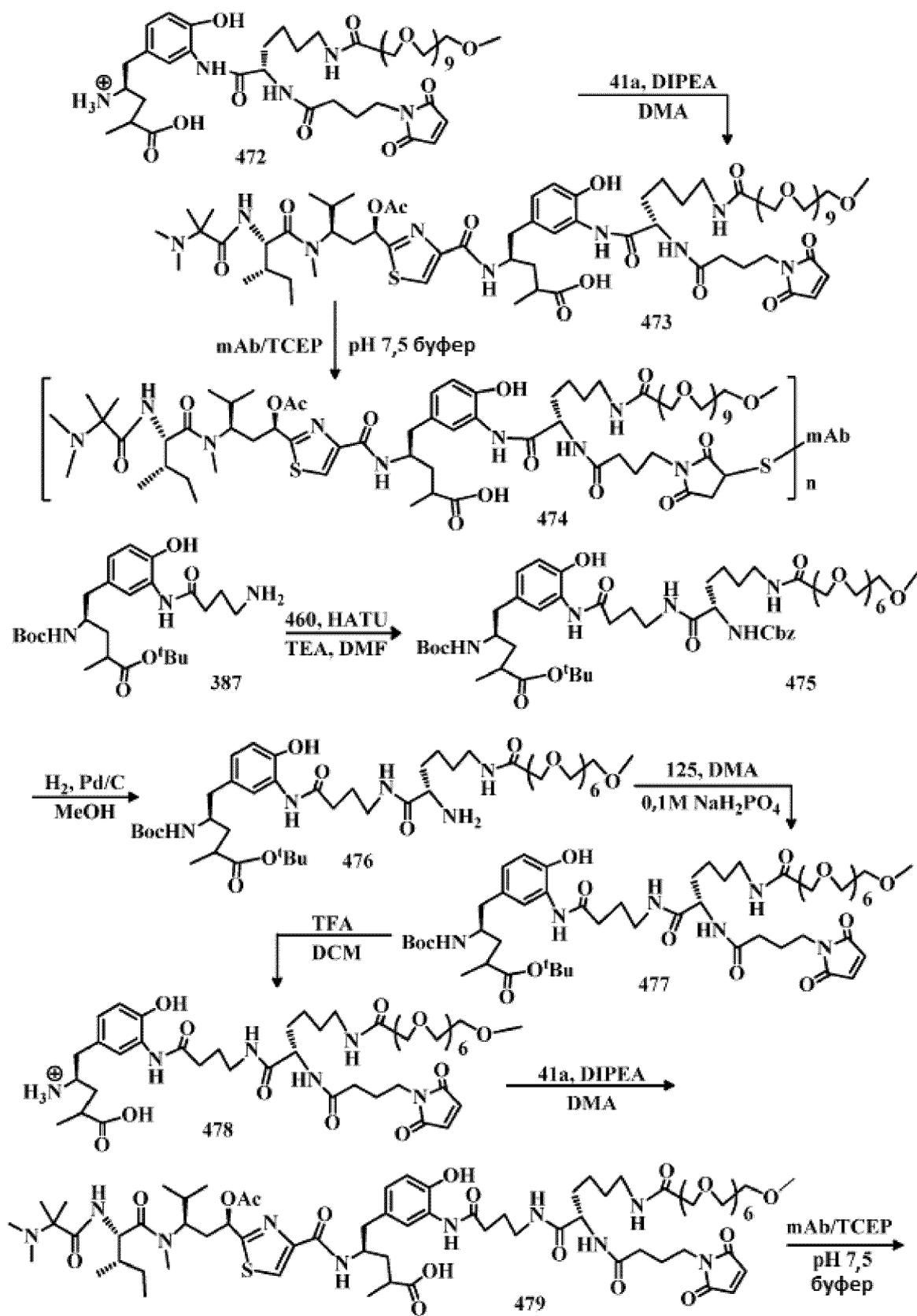


ФИГ. 35

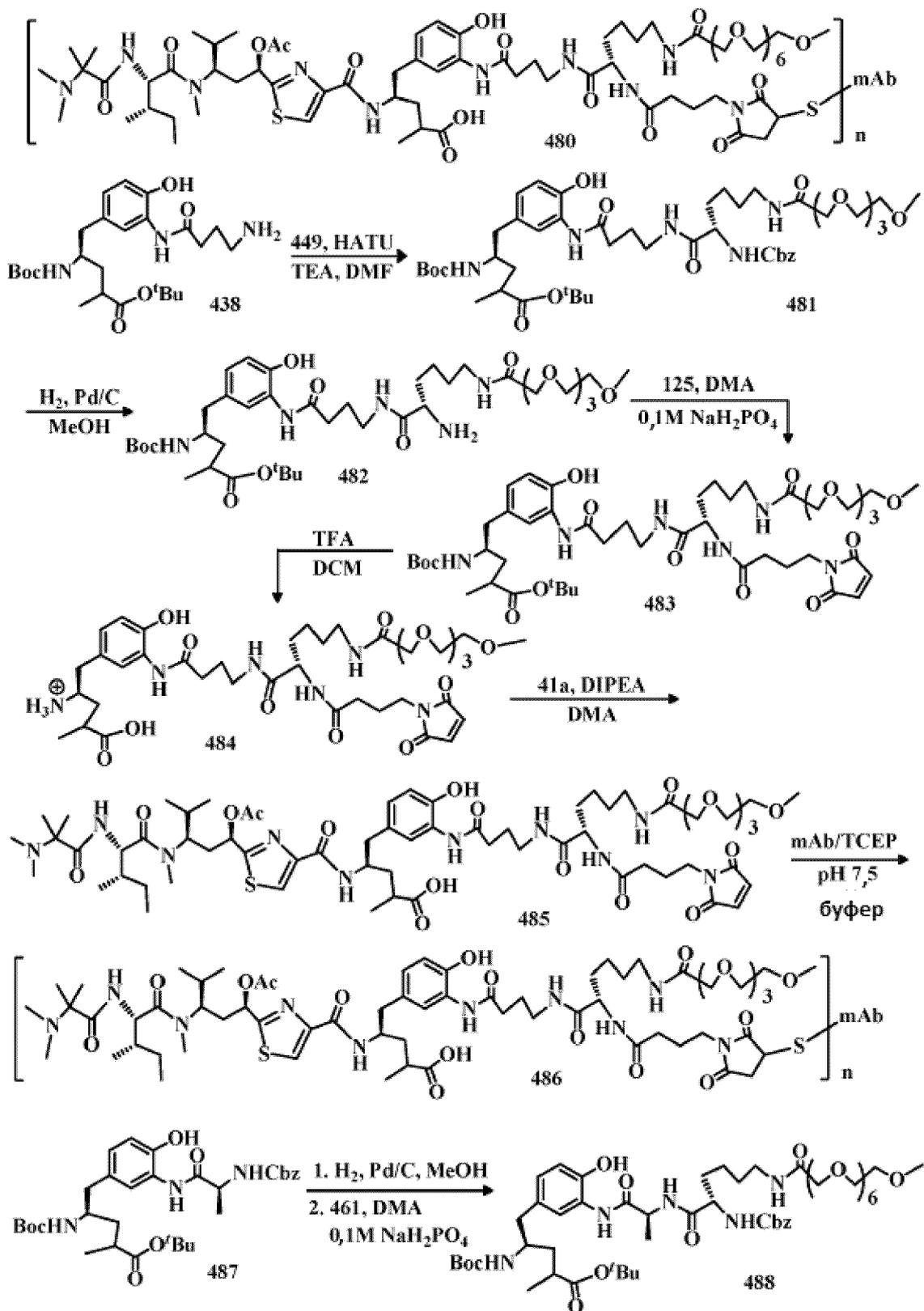




ФИГ. 37

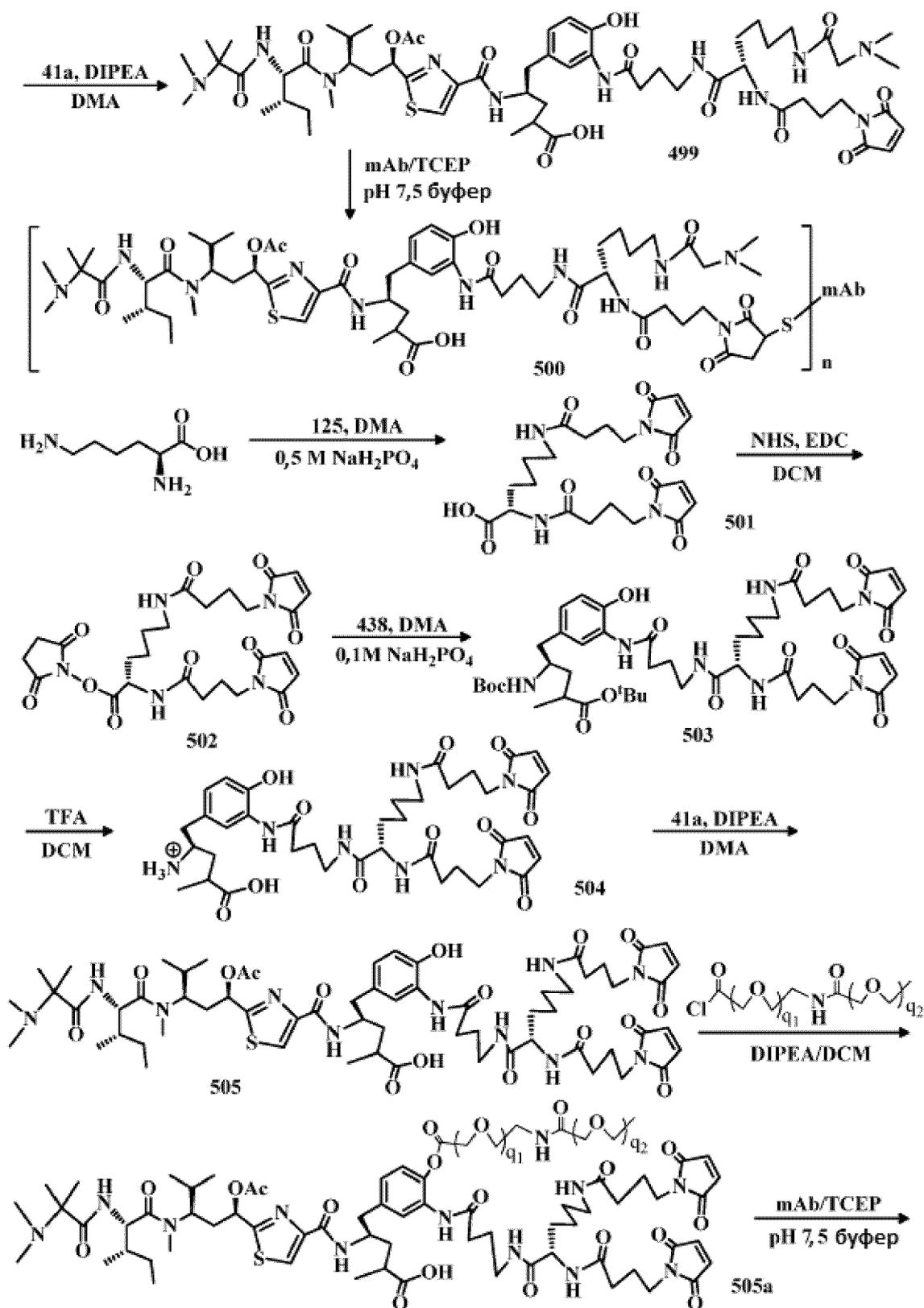


ФИГ. 38

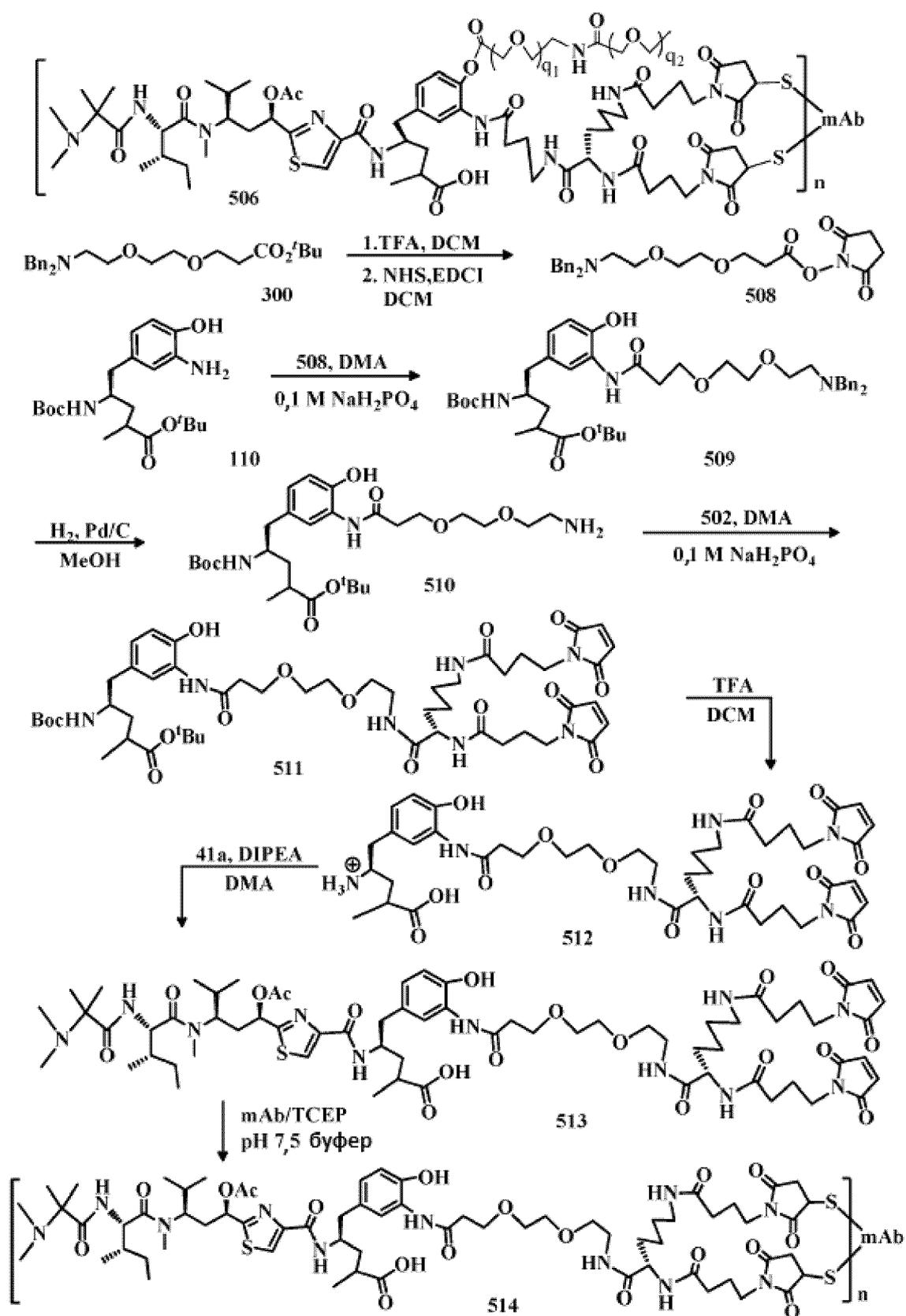


ФИГ. 39

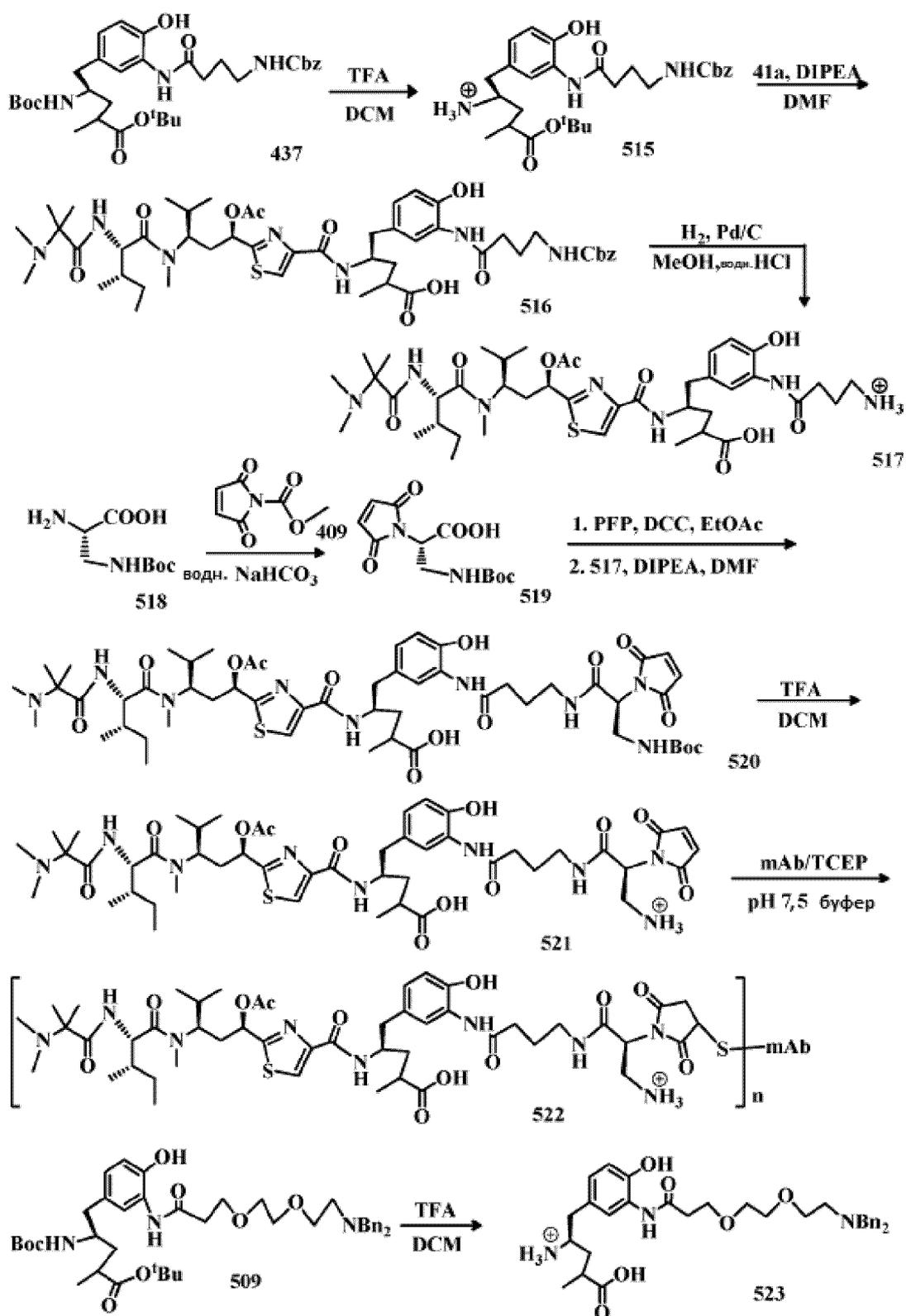




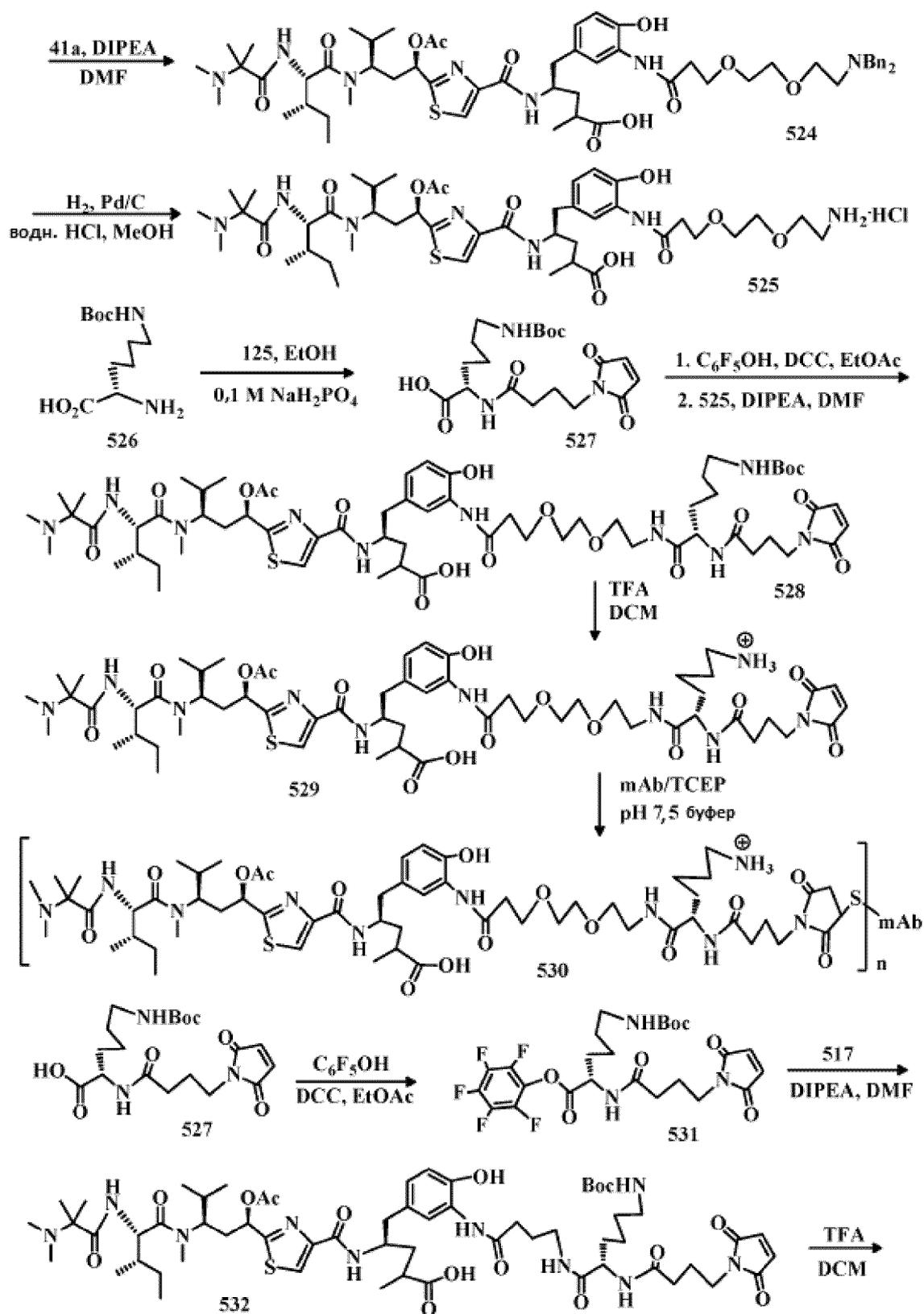
ФИГ. 41



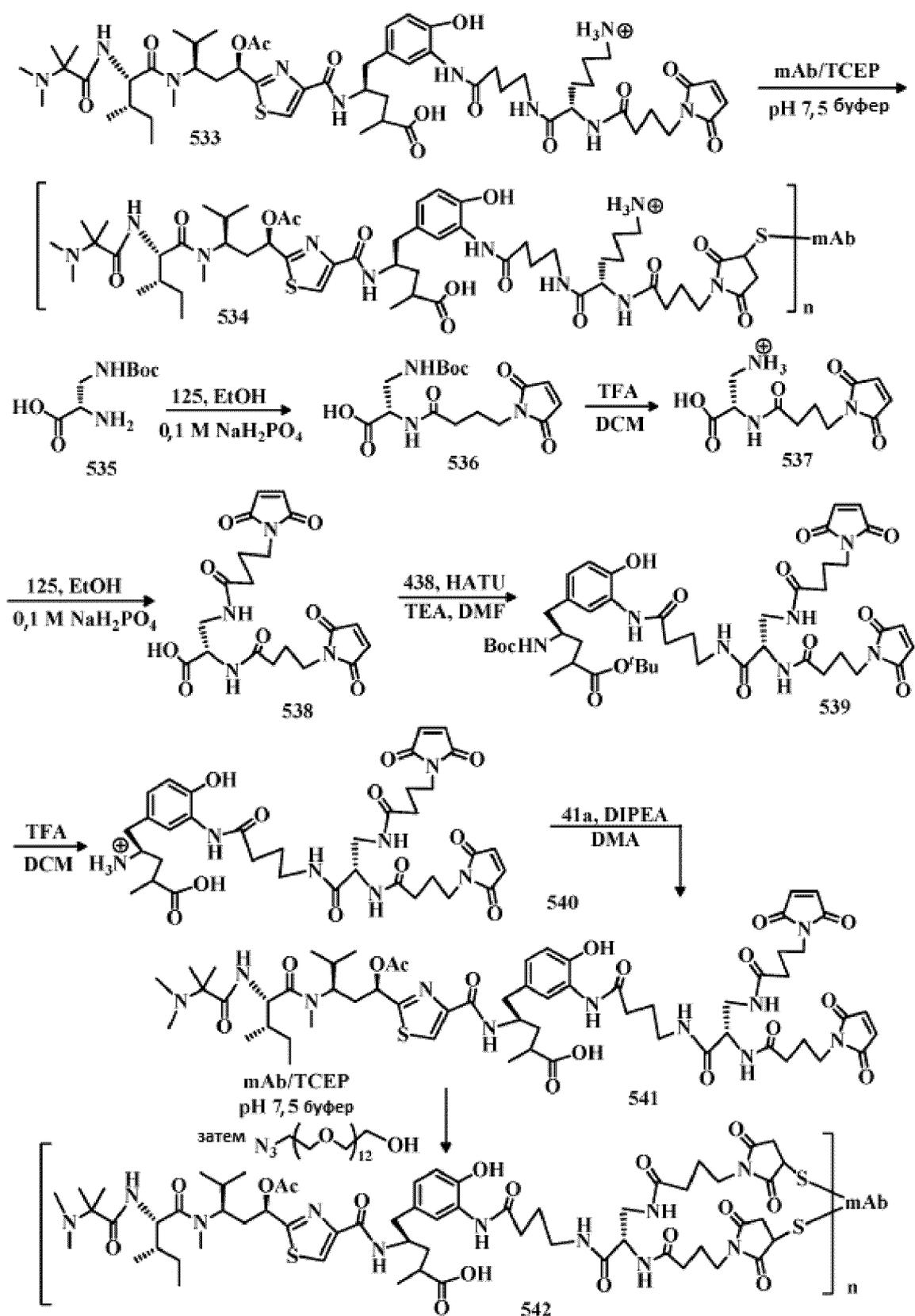
ФИГ. 42



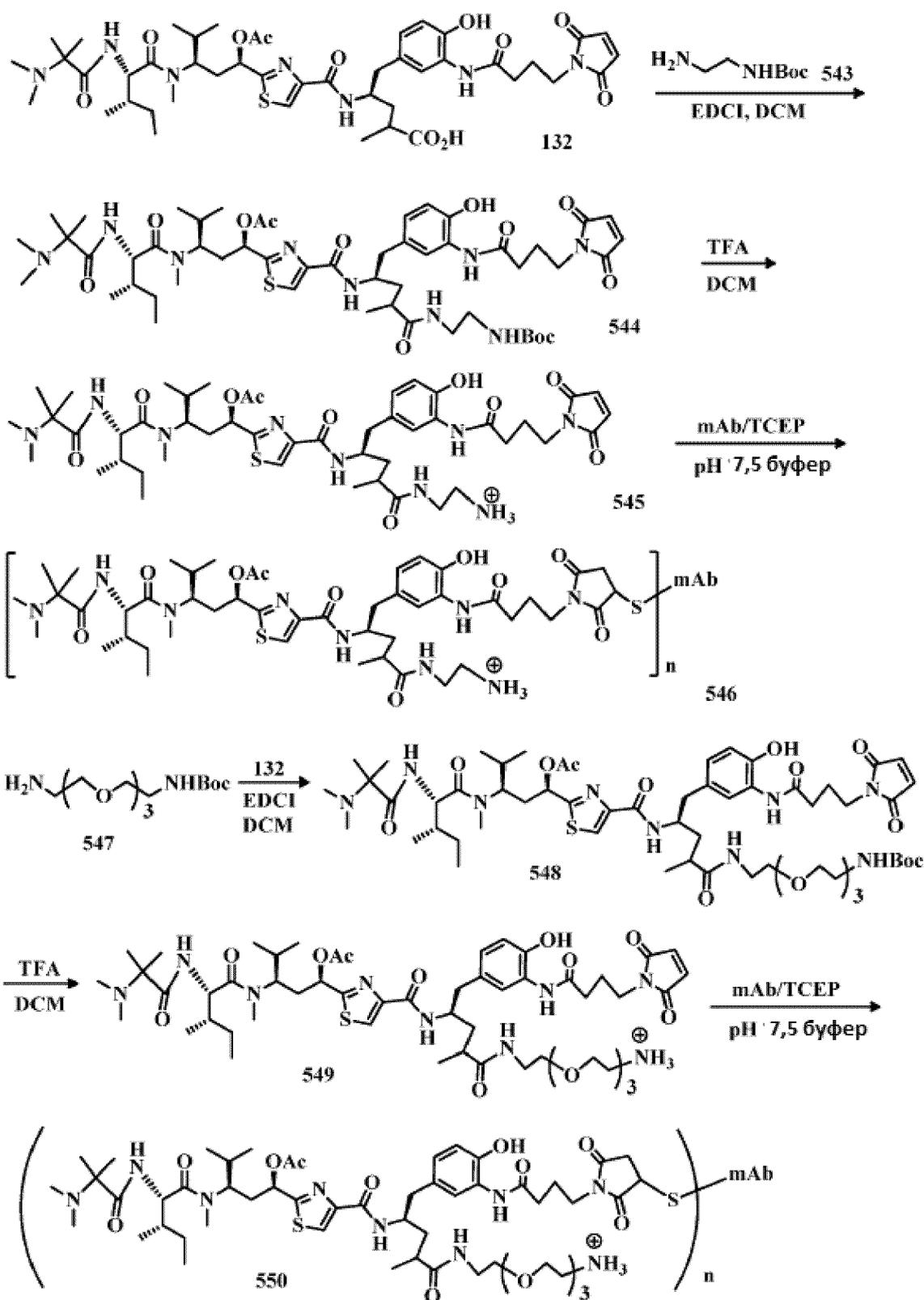
ФИГ. 43



ФИГ. 44

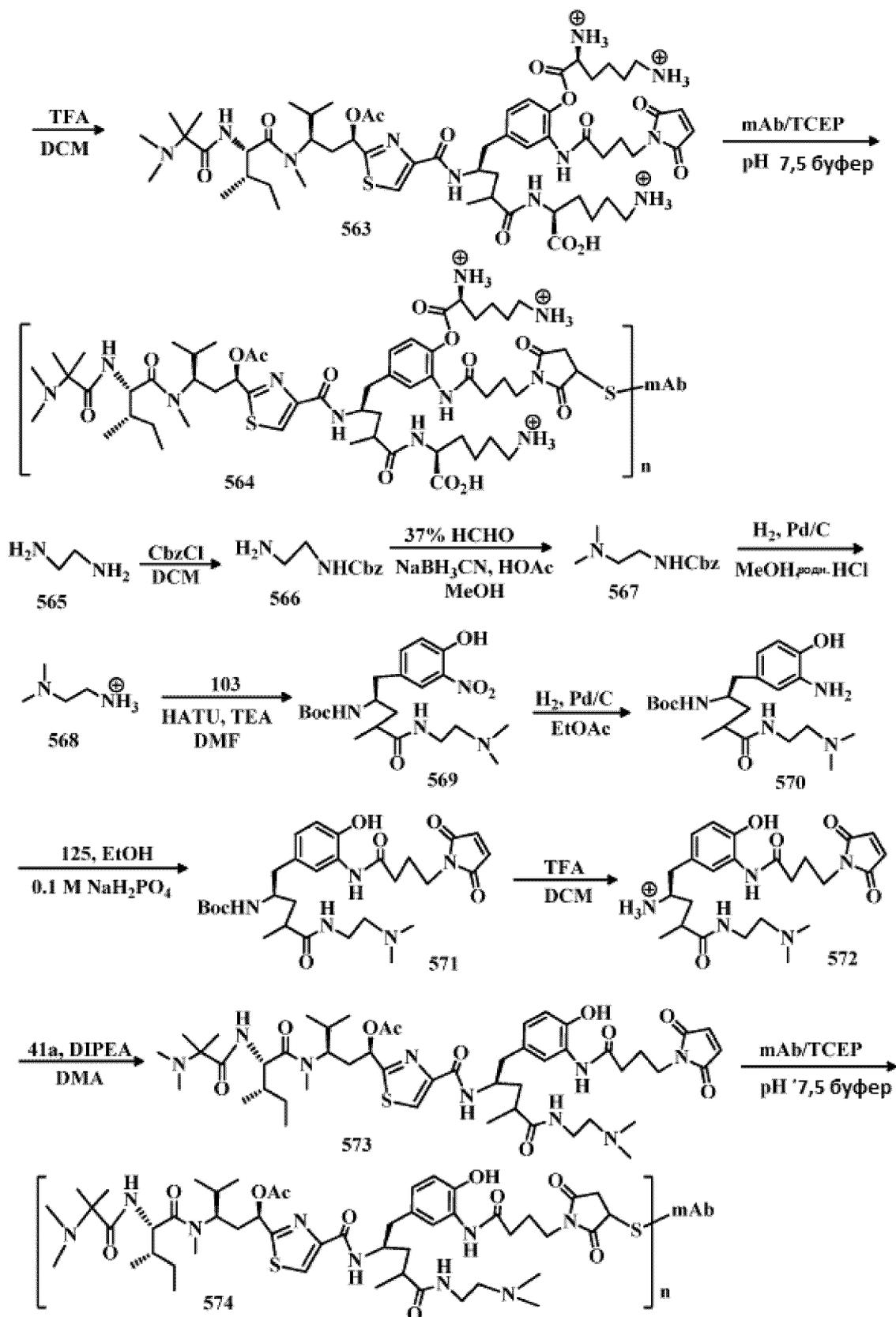


ФИГ 45

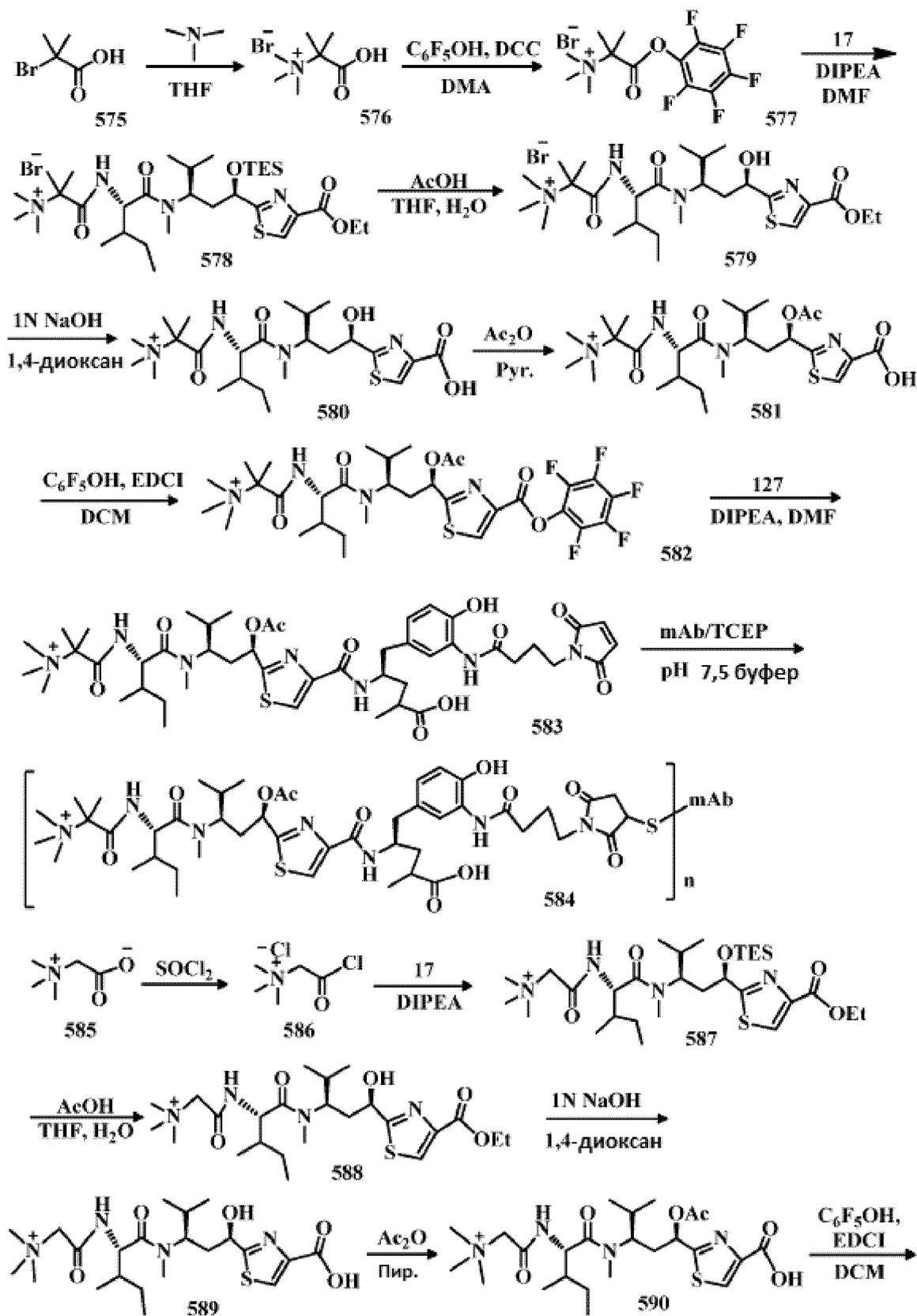


ФИГ. 46

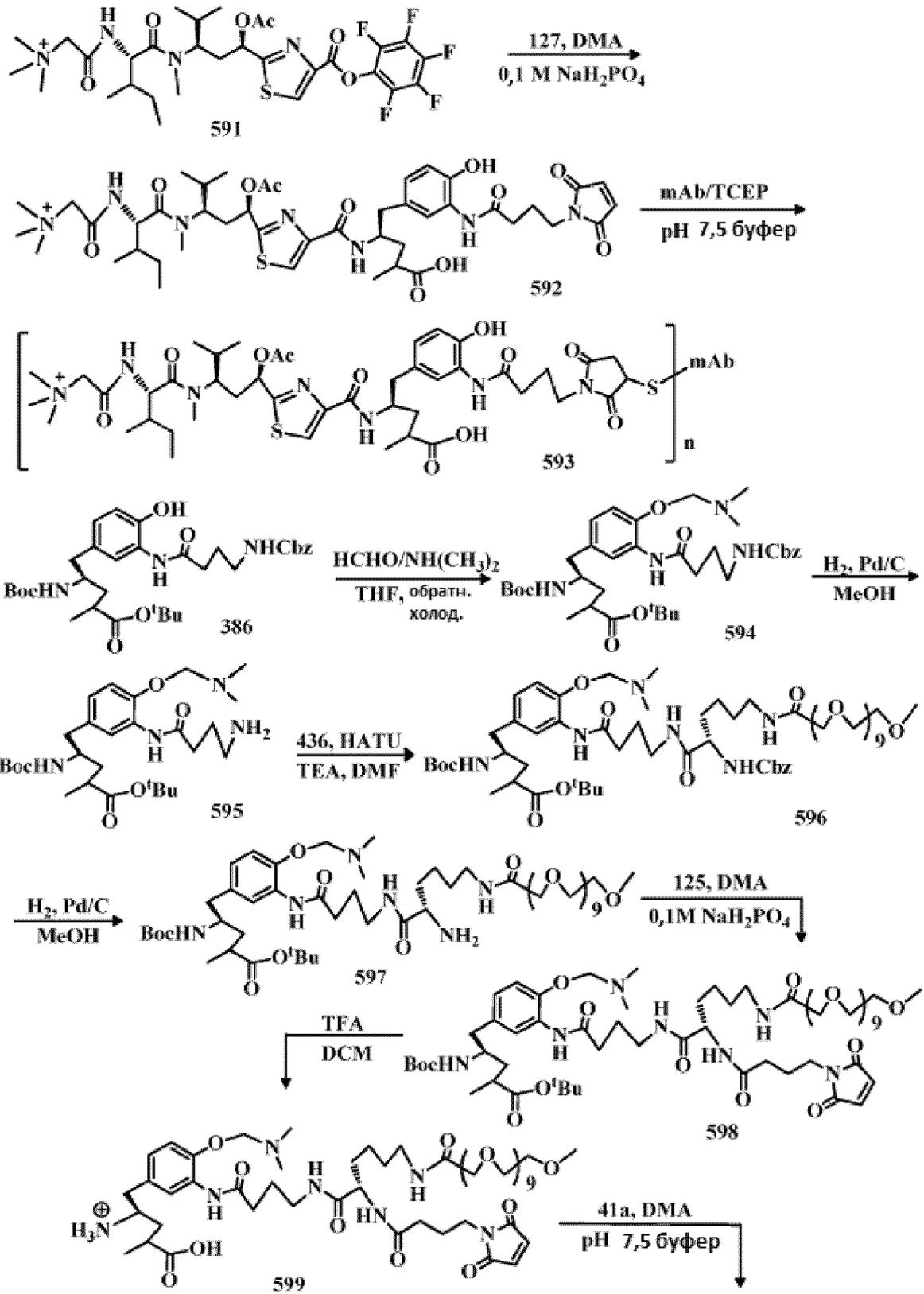




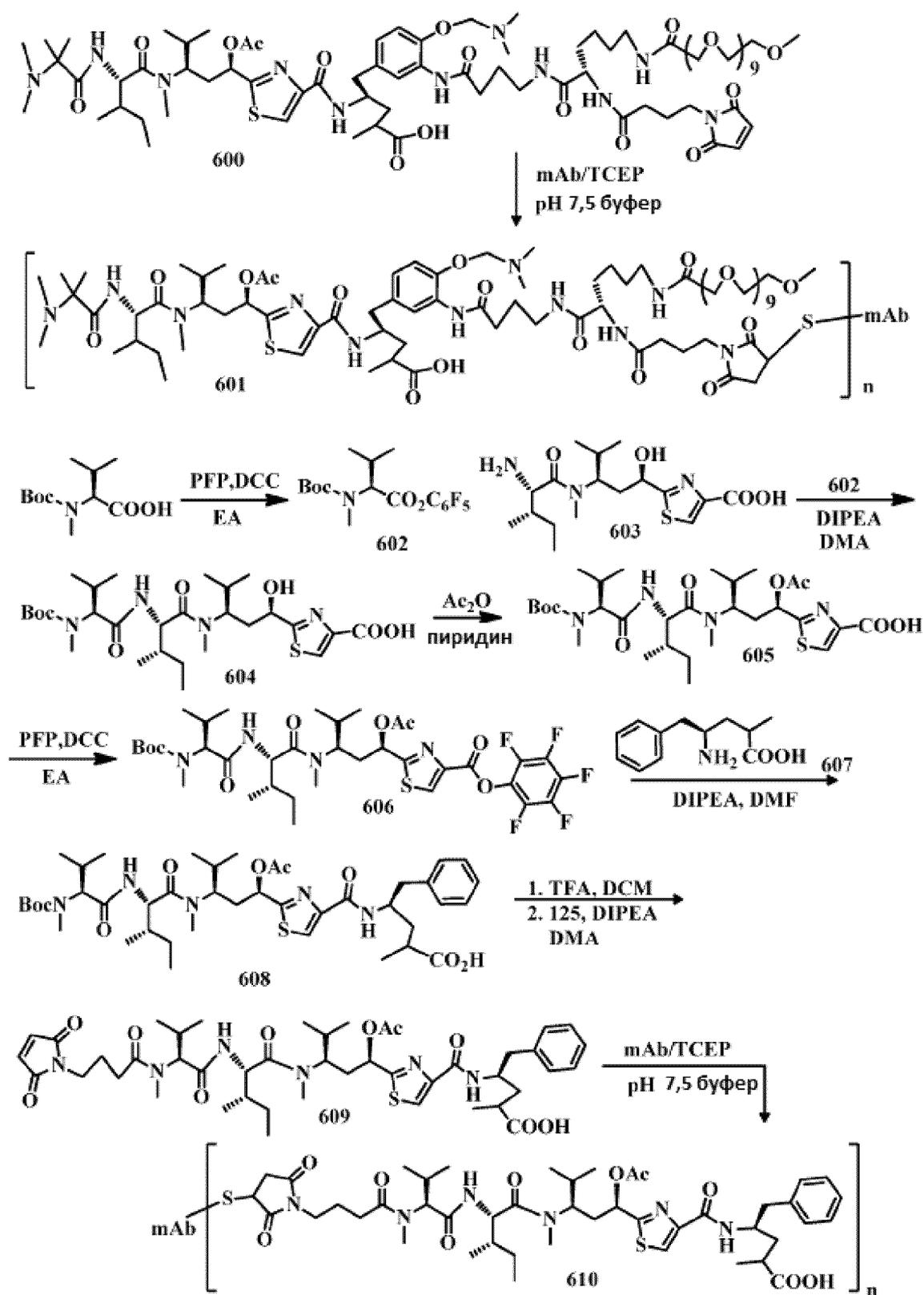
ФИГ. 48



ФИГ. 49

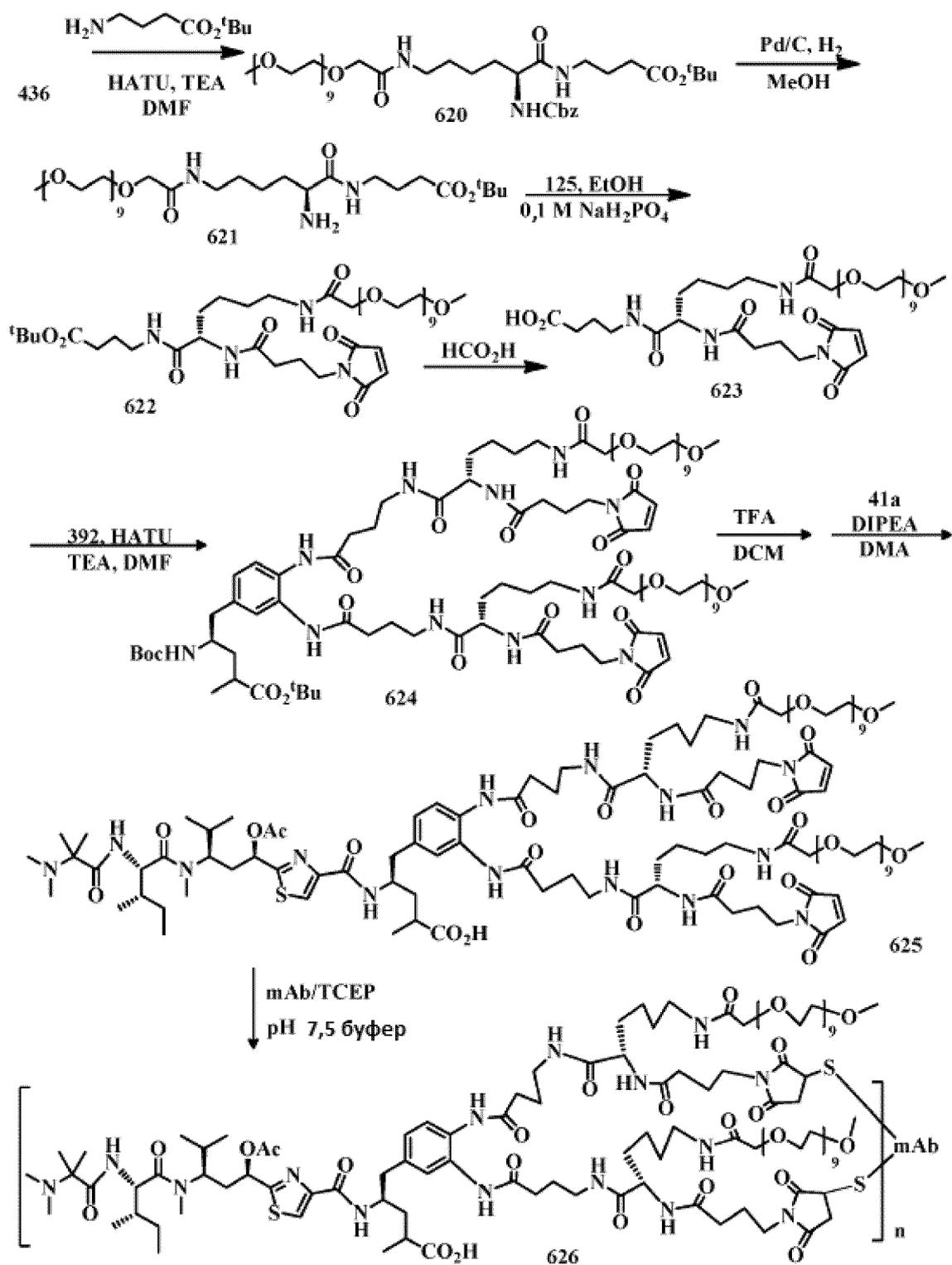


ФИГ.50

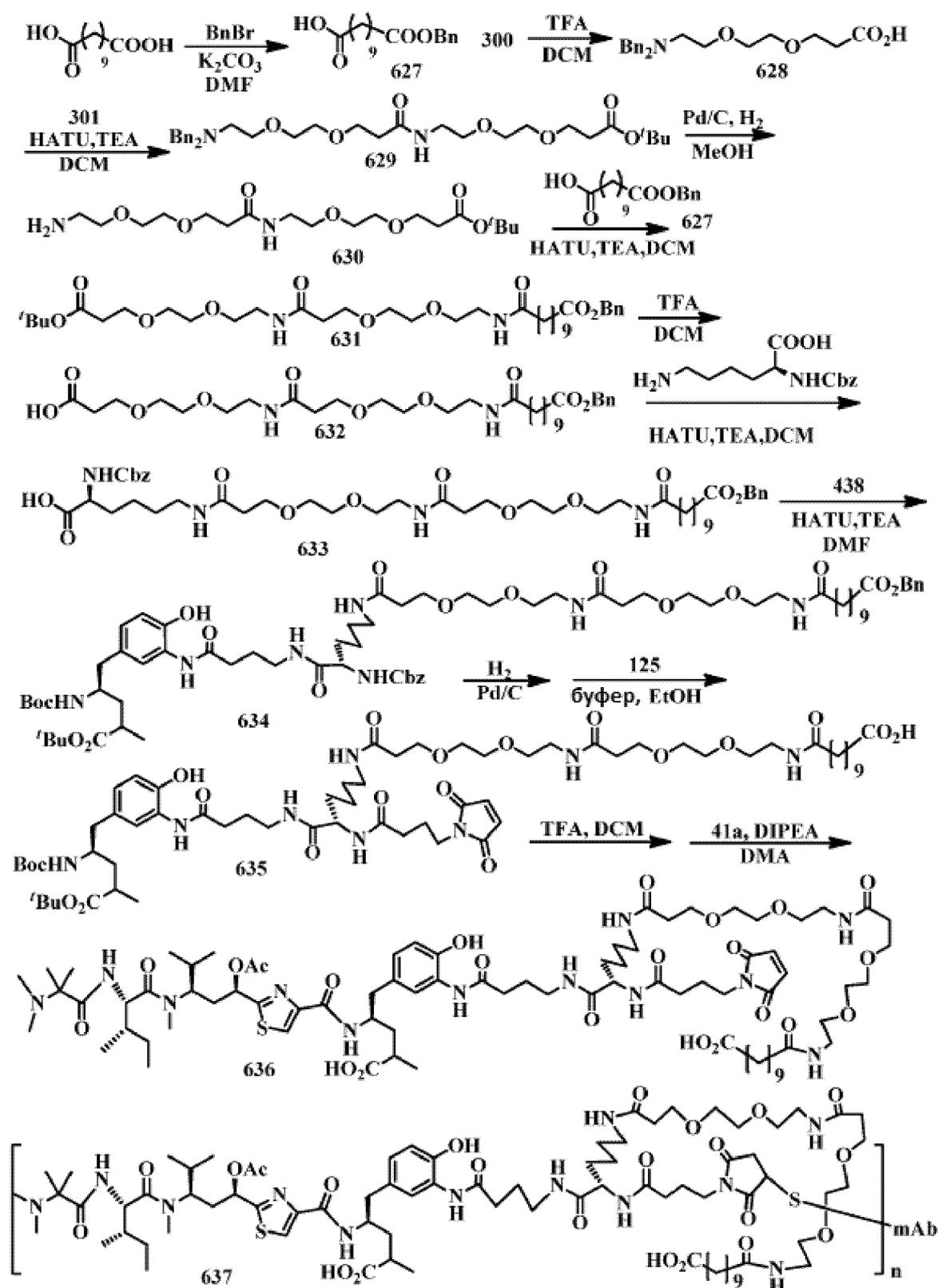


ФИГ. 51

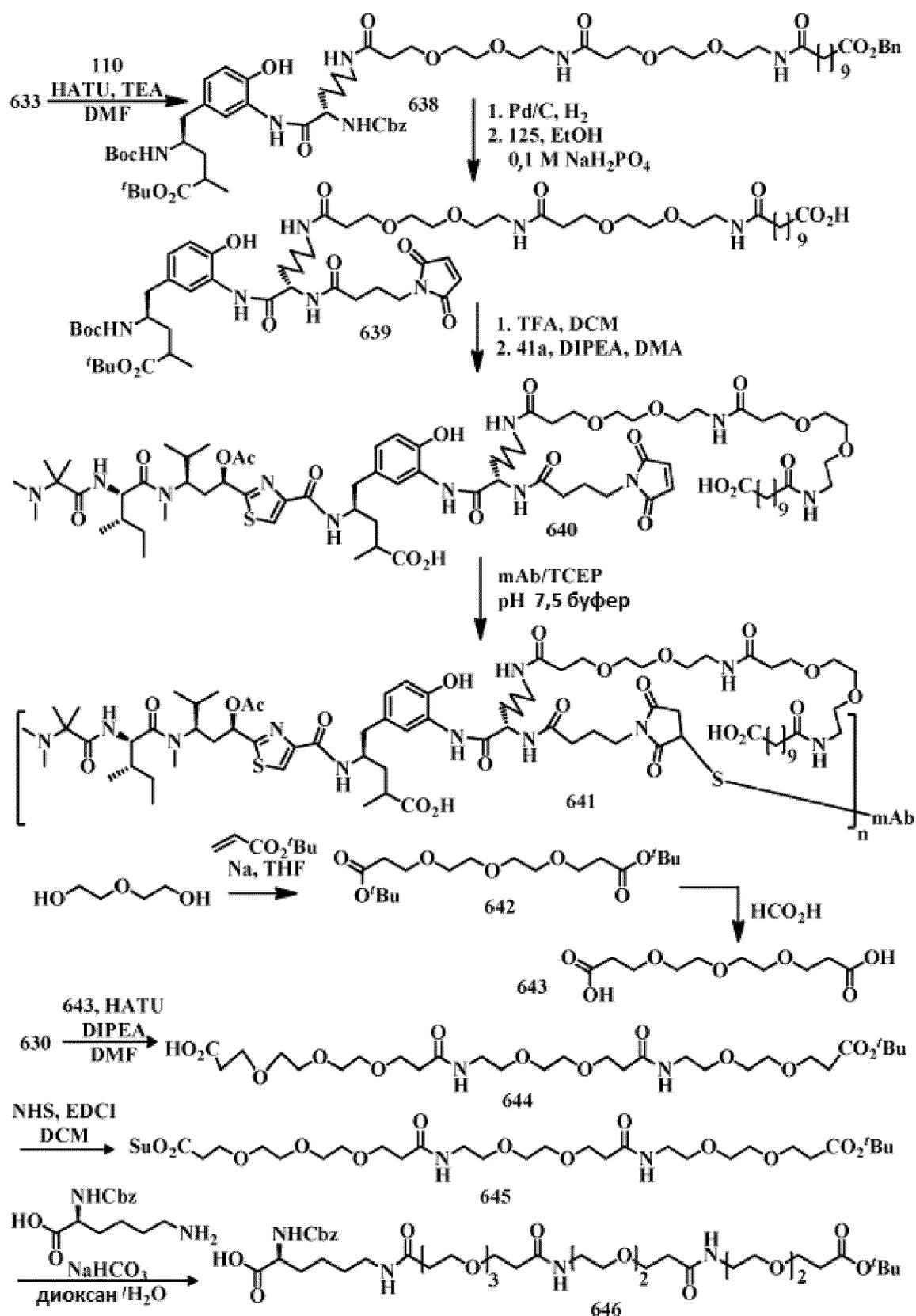




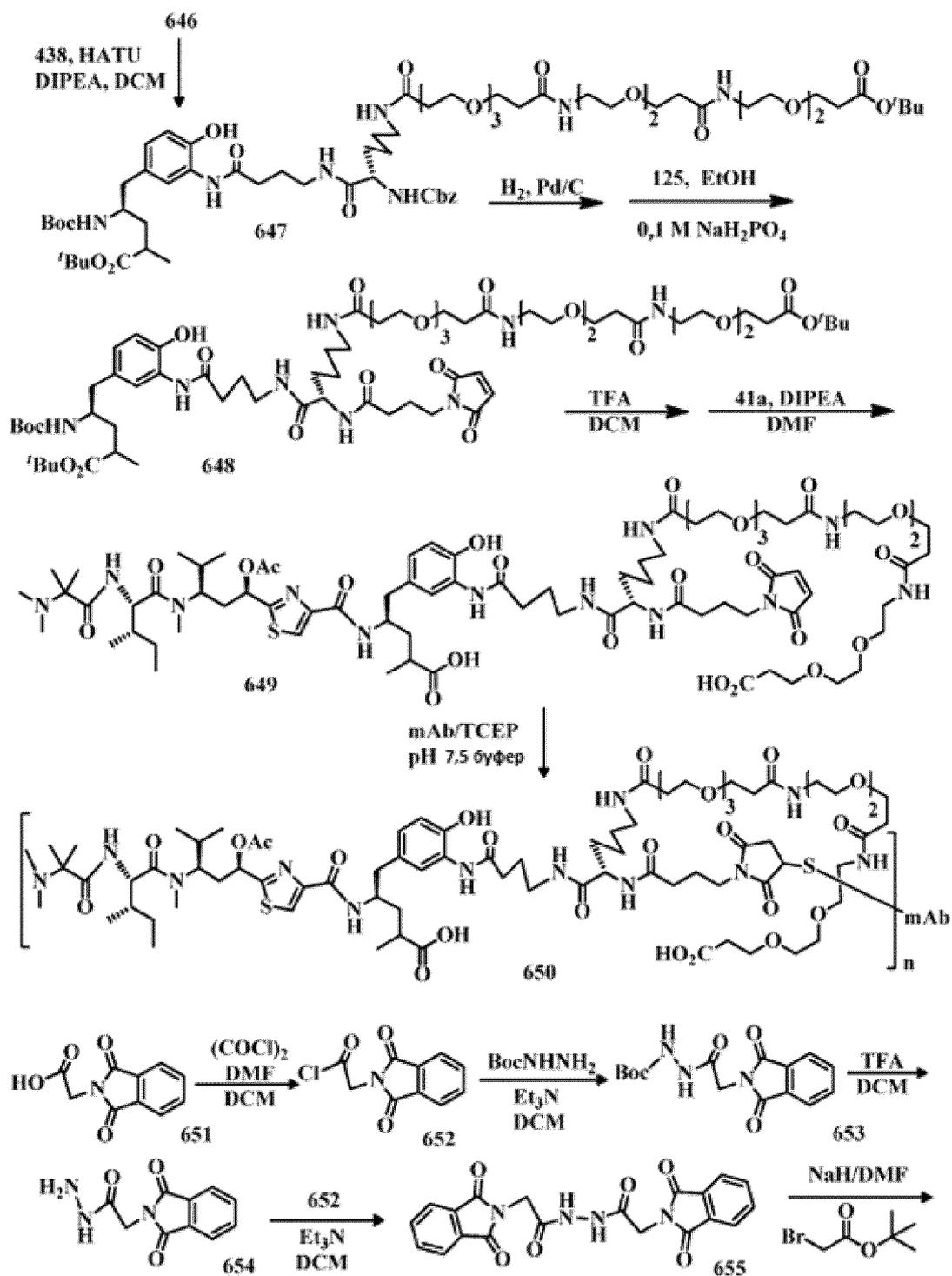
ФИГ. 53



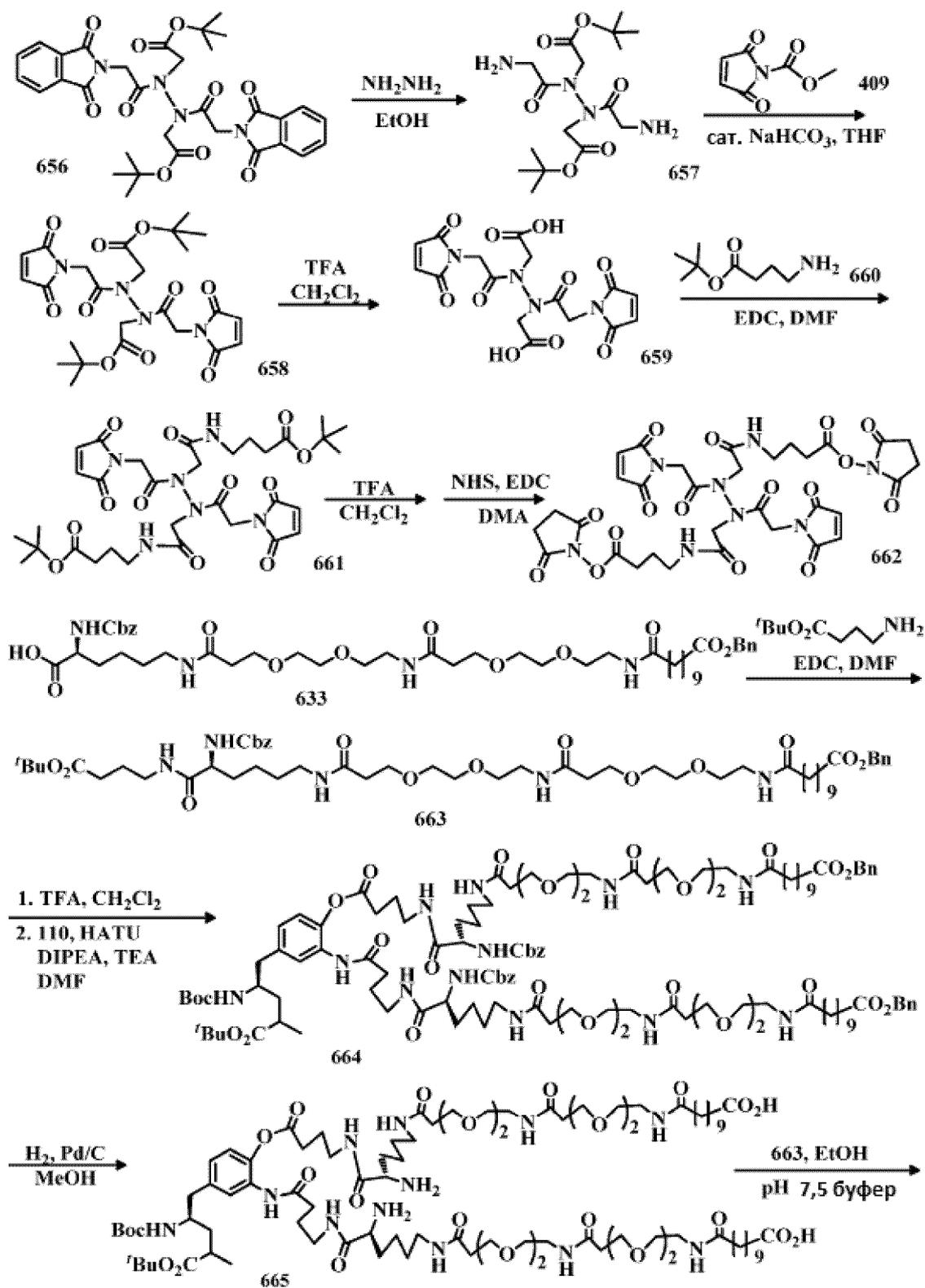
ФИГ. 54



ФИГ. 55



ФИГ. 56

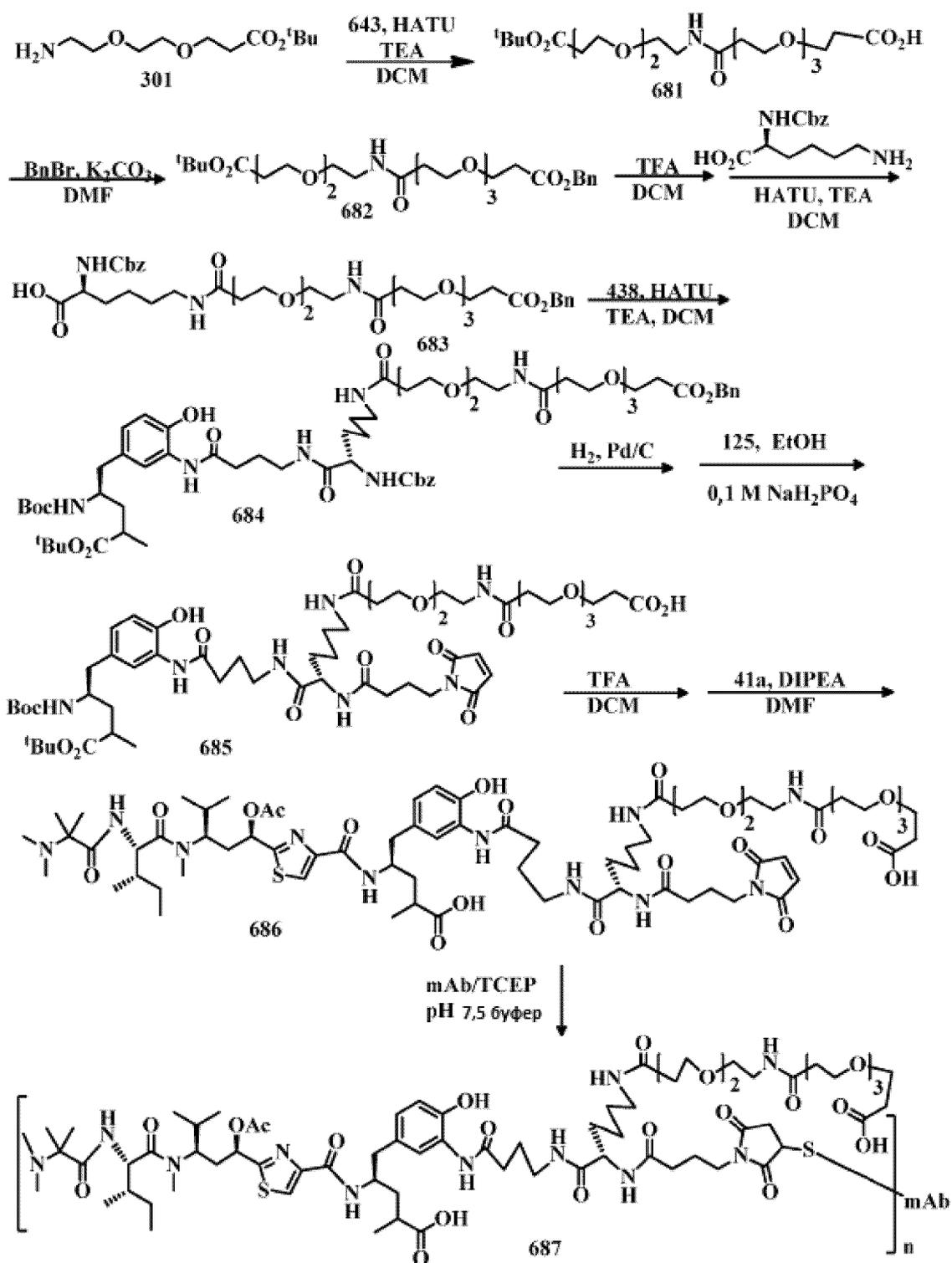


ФИГ. 57

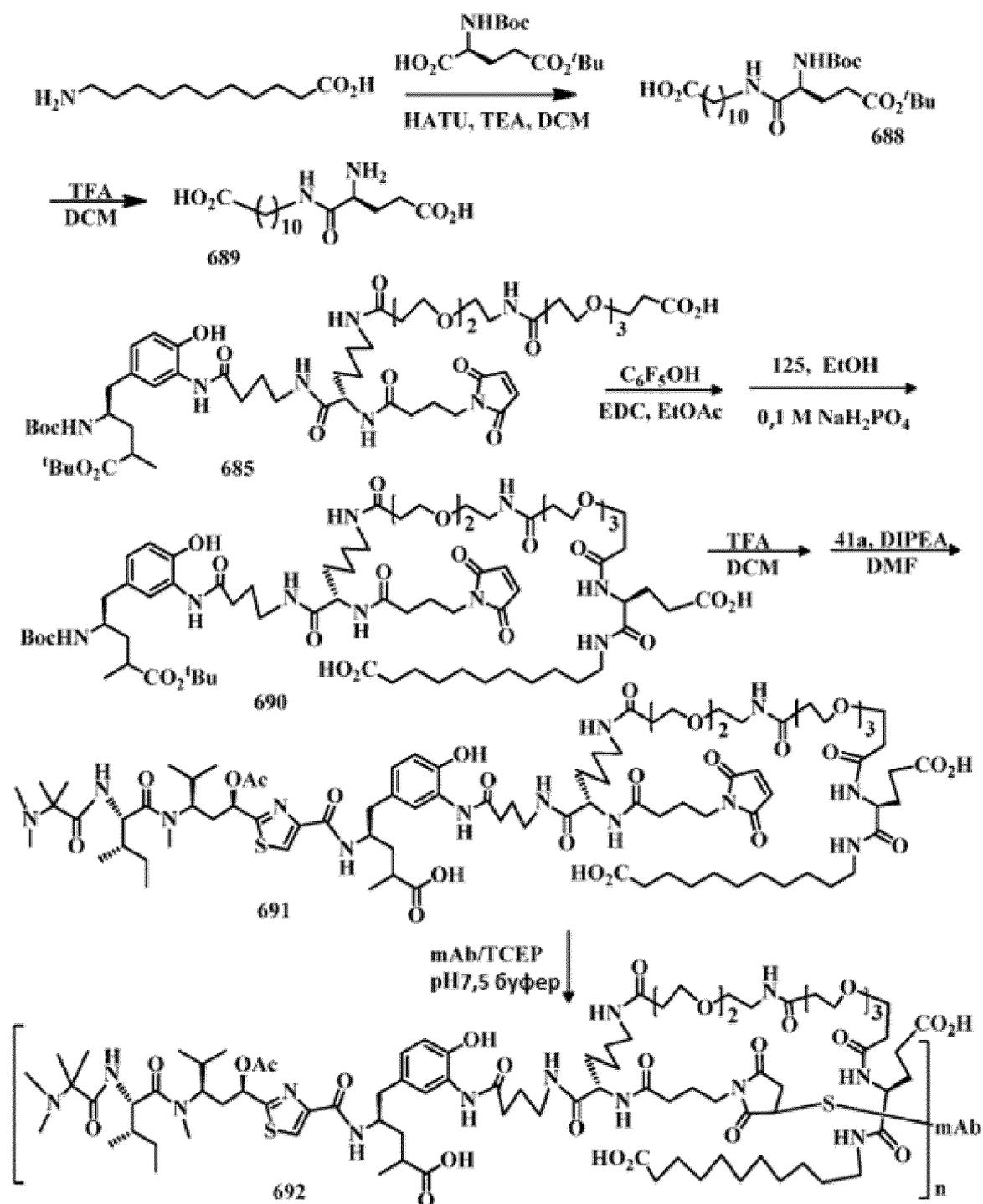






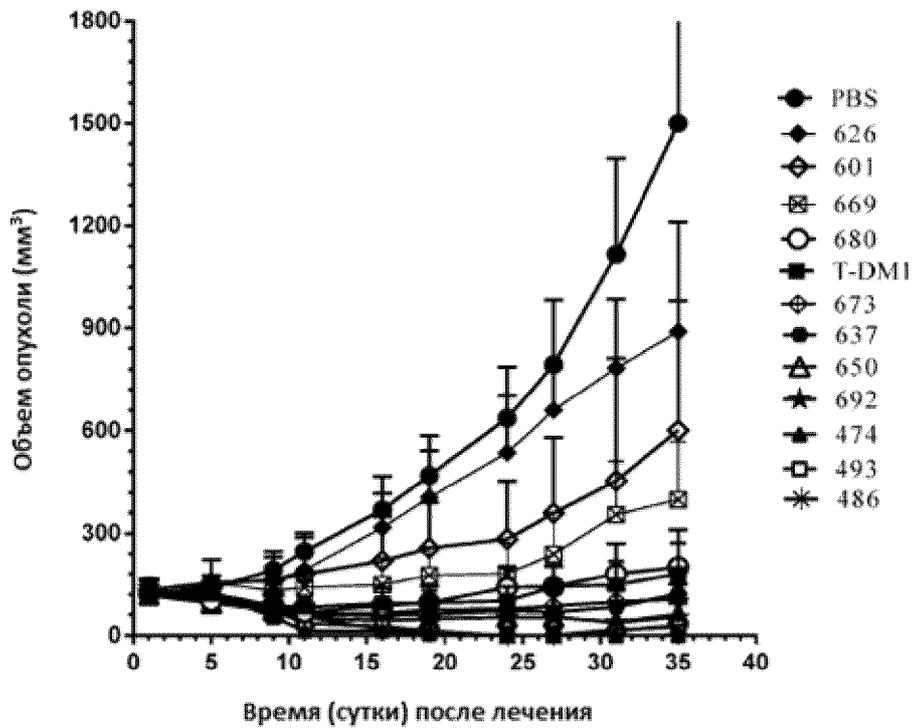


ФИГ. 61

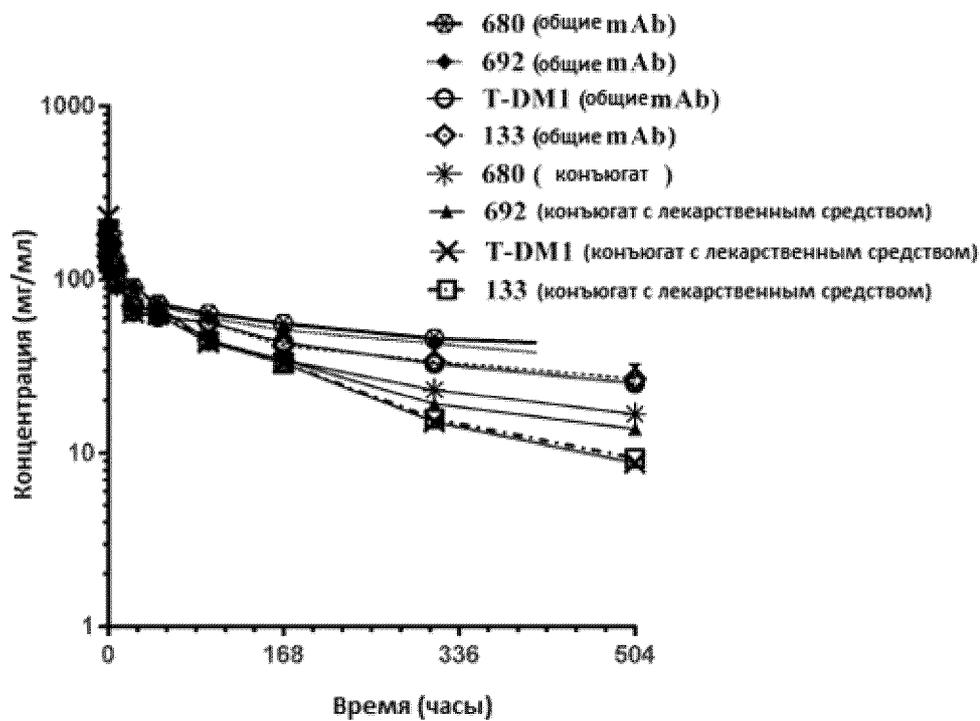


ФИГ. 62

Объем опухоли у мыши линии BALB/c Nude,  
имеющие ксенотрансплантатную опухоль  
NCI-N87



ФИГ. 63



ФИГ. 64