

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

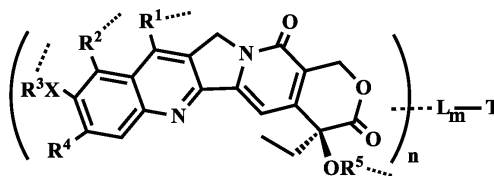
(21) 202292870 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07(22) Дата подачи заявки
2020.06.19(51) Int. Cl. A61K 31/4745 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(54) КОНЬЮГАТЫ СВЯЗЫВАЮЩЕЙСЯ С КЛЕТКОЙ МОЛЕКУЛЫ И АНАЛОГОВ
КАМПТОТЕЦИНА

(86) PCT/CN2020/097239

(87) WO 2021/212638 2021.10.28

(71) Заявитель:
ХАНЧЖОУ ДАК БИОТЕК КО., ЛТД.
(CN)(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)(72) Изобретатель:
Чжао Роберт (US), Ян Цинлян,
Е Ханбо, Хуан Юаньюань, Сюй
Ифан, Чжао Гэнсян, Чэнь Дяньчэн,
Го Хуэйхуэй, Кун Сяньфэй, Ли
Вэньцзюнь, Бай Лу, Цай Сян, Чжан
Сючжэнь, Цзя Цзюньсян, Го Чжисян,
Хуан Шанма, Ван Сяосюй, Чжэн
Цзюнь, Ду Юн, Ли Яньхуа, Чжэн
Юнься, Линь Чэнь, Чэнь Сяосяо,
Чжэн Вэй, Цзян Синьянь, Чжан
Линли, Е Жипин, Чэнь Мяомяо (CN)(57) Предложены конъюгаты на основе аналогов камптотецина и связывающейся с клеткой молекулы формулы (I), при этом R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X, L, n, m, T и ----- определены в данном описании. Также предложены способы получения конъюгатов аналогов камптотецина со связывающимся с клеткой агентом, а также способы использования данных конъюгатов для направленного лечения рака, инфекции и иммунных расстройств.

A1

202292870

202292870

A1

PCT/CN2020/097239

МПК: *A61K 31/4745* (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

КОНЬЮГАТЫ СВЯЗЫВАЮЩЕЙСЯ С КЛЕТКОЙ МОЛЕКУЛЫ И АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к конъюгатам аналога камптотецина и молекулы, связывающейся с рецептором клеточной поверхности, для направленной терапии. Изобретение также относится к применению композиций, содержащих конъюгат аналога камптотецина и связывающуюся с клеткой молекулу, для направленного лечения рака, аутоиммунного заболевания и инфекционного заболевания.

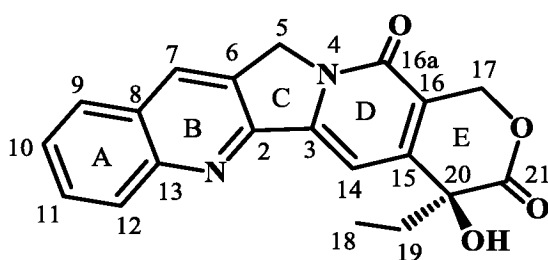
ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Стратегии лечения рака направленного действия ориентированы на минимизацию или преодоление побочных эффектов путем более точно направленного действия на опухоль и избегания здоровых тканей. Одна из стратегий заключается в применении конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), который сочетает в себе точность направления антитела в сторону опухоли с высокоэффективной цитотоксичностью рассматриваемого лекарственного средства (цитотоксического вещества) посредством условно стабильного линкера, увеличивая тем самым локальную концентрацию лекарственного средства в несколько раз по сравнению со здоровыми тканями. Благодаря интенсивным исследованиям и огромному финансированию отраслями фармацевтической промышленности разработок ADC за последние четыре десятилетия получено одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для 8 ADC, получивших названия милотарг (гемтузумаб озогамицин), адцетрис (брентуксимаб ведотин), кадсила (адо-трастузумаб эмтанзин), беспонса (инотузумаб озогамицин), поливи (полатузумаб ведотин-рiііq), энхерту (фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі), падсев (энфортумаб ведотин-ејfv), троделви (сацитузумаб говитекан), и в настоящее время свыше 100 лекарственных средств в виде ADC находятся на стадиях клинической разработки (Chau, C.H. et al, Lancet, 2019, 394, 793-804).

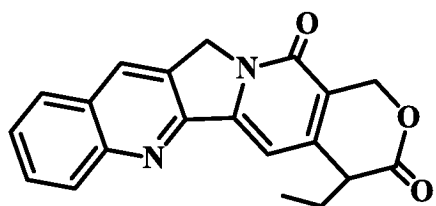
Известно, что компонент цитотоксическое вещество-линкер в комплексах ADC критично влияет на гомогенность ADC, стабильность кровообращения, фармакокинетические профили, переносимость и общую эффективность лечения (Zhao, R. Y. et al. (2011) J. Med. Chem., 54, 3606; Acchionea, M. et al. (2012) mAbs, 4, 362; Doronina, S.

et al. (2006) *Bioconjug. Chem.*, 17, 114; Hamann, P. et al. (2005) *Bioconjug. Chem.*, 16, 346). Несмотря на интенсивное исследование с целью улучшения этих параметров для ADC следующего поколения, большинство цитотоксических веществ, используемых на сегодняшний день, по-прежнему выбираются из майтансинов (N2'-дезацетил-N2'-(3-меркапто-1-оксипропил)майтансина (DM1) и N2'-дезацетил-N2'-(4-метил-4-меркапто-1-оксипентил)майтансина (DM4)), ауристатинов (монометилауристатина E (MMAE) и монометилауристатина F (MMAF)), калихеамицинов, димеров пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепина (PBD), камптотецинов, дуокармицинов и тубулизинов (Leung, D., et al., *Antibodies (Basel)*. 2020, 9: E2. doi: 10.3390/antib9010002; Khongorzul, P., et al., *Mol. Cancer Res.*, 2020, 18: 3-19. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0582; Chau, C.H., et al., *Lancet*, 2019, 394: 793-804. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31774-X).

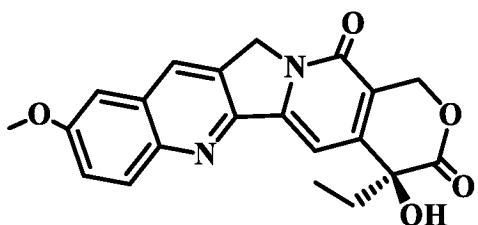
Среди этих цитотоксических веществ камптотецины (CPT) оказались многообещающим выбором с более широким терапевтическим индексом (ТИ), чем многие другие цитотоксические вещества, для построения ADC, поскольку два из этих соединений как ADC, энхерту (фам-трастузумаб дерукстекан-nxki или DS-8201a) и сацитузумаб говитекан (IMMU-132 или hRS7-SN-38), продемонстрировали значительные клинические преимущества (выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общая выживаемость (OS)) для солидных опухолей во многих клинических испытаниях (Pondé, N., et al, *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2019 Apr 1; 20(5): 37. doi: 10.1007/s11864-019-0633-6; Kaplon, H., et al., *MAbs*, 2020, 12(1): 1703531, 10.1080/19420862.2019.1703531). Камптотецин (CPT) представляет собой сильнодействующий противоопухолевый антибиотик, выделенный в 1958 г. из экстрактов *Camptotheca acuminata*, дерева, произрастающего в Китае, причем это растение широко используется в традиционной китайской медицине на протяжении нескольких сотен лет. Камптотецин может вызывать гибель клеток путем взаимодействия с ДНК и ферментом топоизомеразой I и последующего накопления обратимых тройных комплексов фермент-камптотецин-ДНК (Wu Du, *Tetrahedron*, 59 (2003) 8649-8687). За последние пять десятилетий описаны многие из аналогов камптотецина, которые показаны ниже:



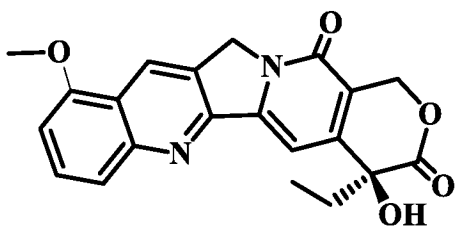
камптотецин,



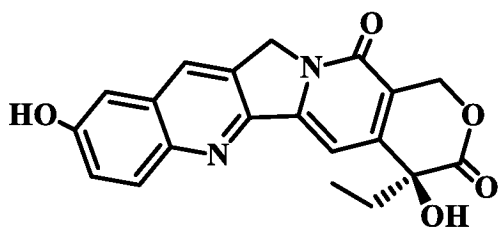
20-дезоксикамптотецин,



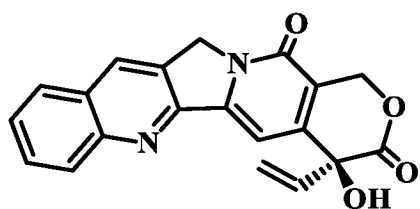
10-метоксикамптотецин,



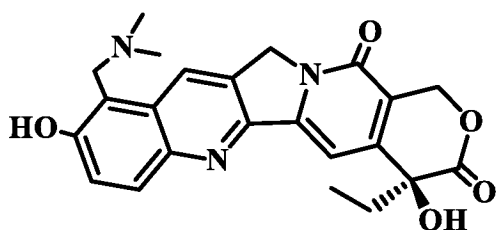
9-метоксикамптотецин,



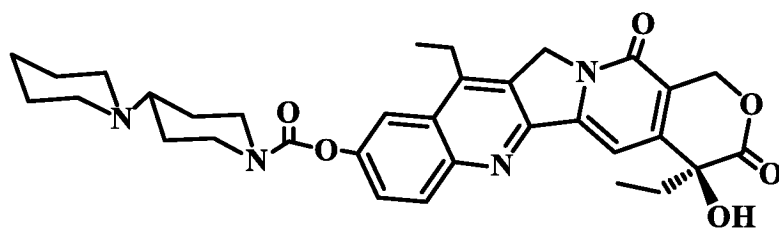
10-гидроксикамптотецин,



19-дегидрокамптотецин,

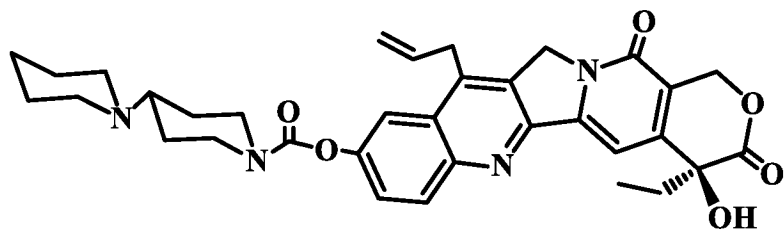


топотекан,

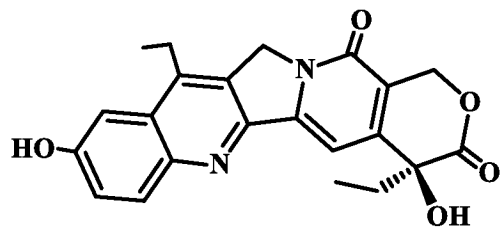


иринотекан (камптосар),

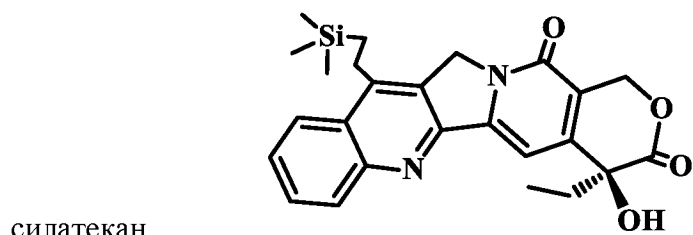
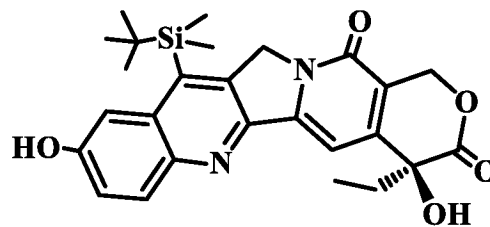
4



СИММИТЕКАН,

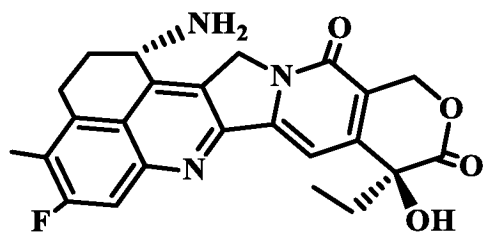


SN-38,

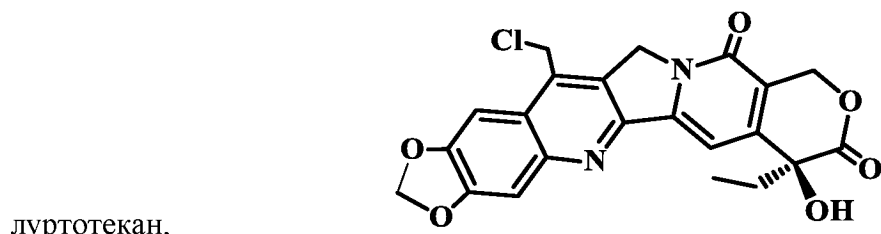
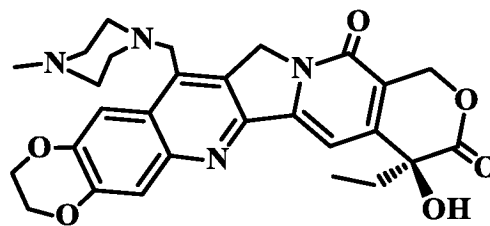


силатекан,

КОЗИТЕКАН (КАРЕНИТЕЦИН),

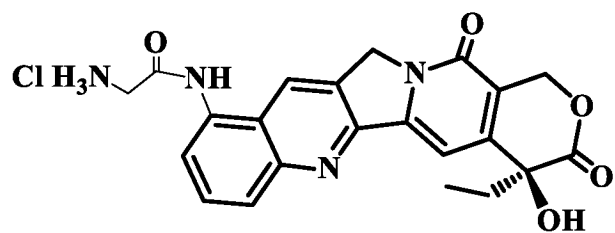


экзатекан,



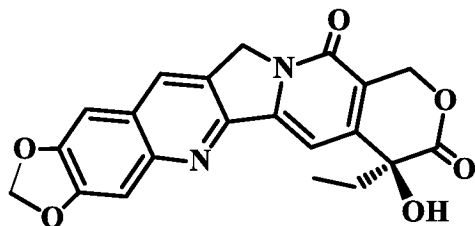
луртотекан,

GI-149893,



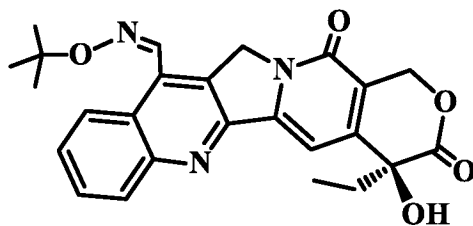
9-глицинамидокамптотедин HCl

(MLS000756803),

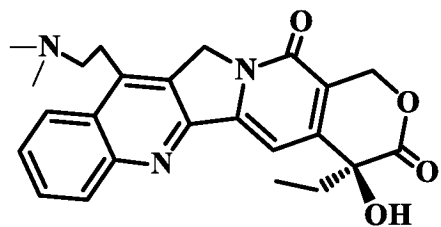


10,11-метилендиоксикамптотедин

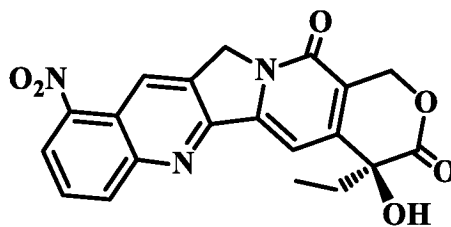
(Mdo-CPT);



гиматекан,

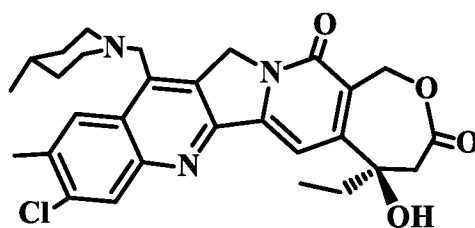


белотекан,

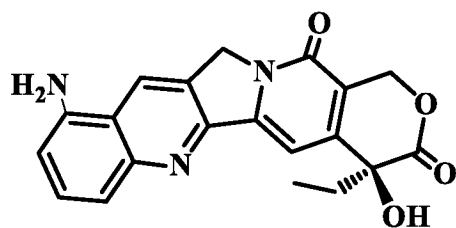


рубитекан

или аналог IDEC-132,

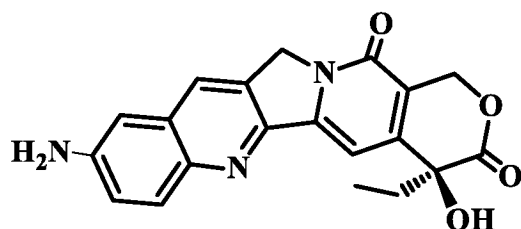


эломотекан (BN-80927),



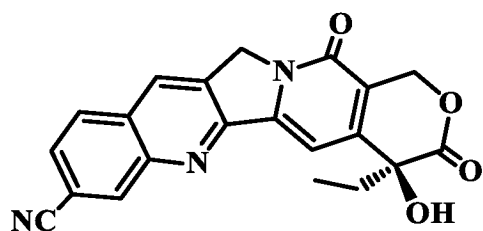
9-аминокамптотецин

(9-AC),



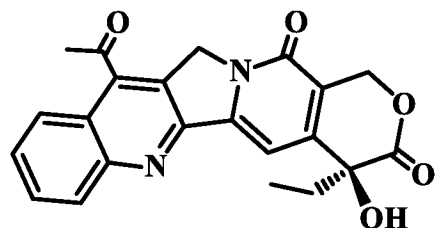
10-аминокамптотецин

(10-AC),



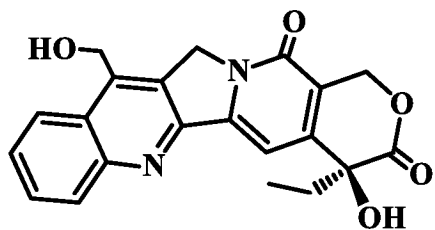
11-цианокамптотецин

(NSC609951),

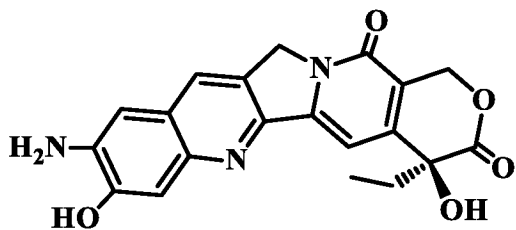


7-ацетил-камптотецин

(SCHEMBL6851483),

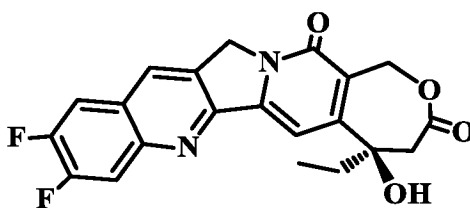


7-гидроксиметилкамптотецин,

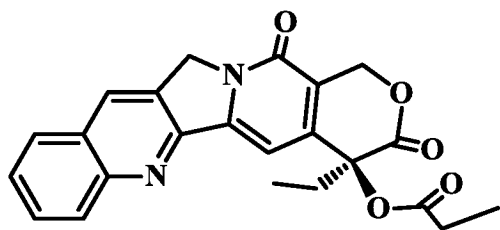


10-амино-11-гидрокси-камптотецин

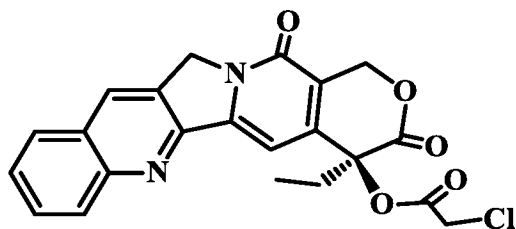
(BDBM50285230),



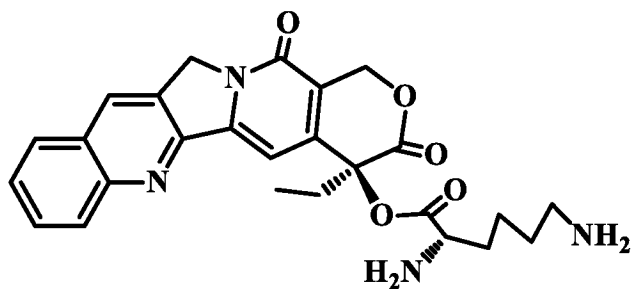
дифломотекан,



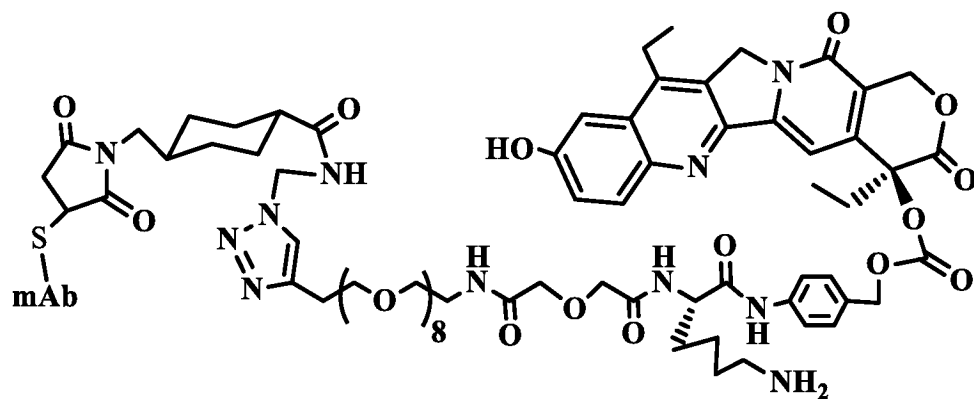
камптотецин-20-О-пропионат (CZ-48),



камптотецина хлорацетат (DL5FFZ93W4),

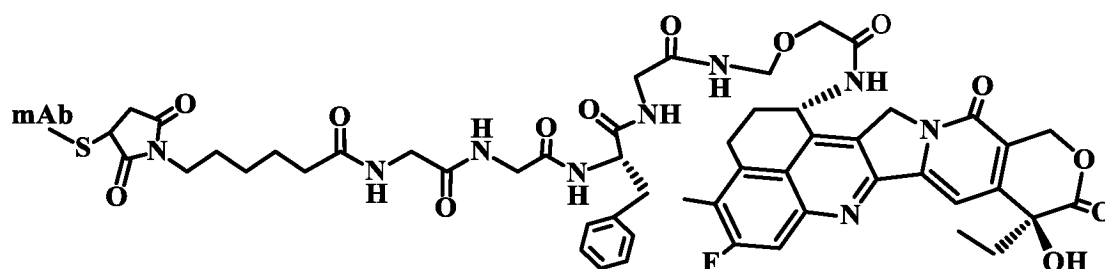


камптотецина лизинат (NSC610457),

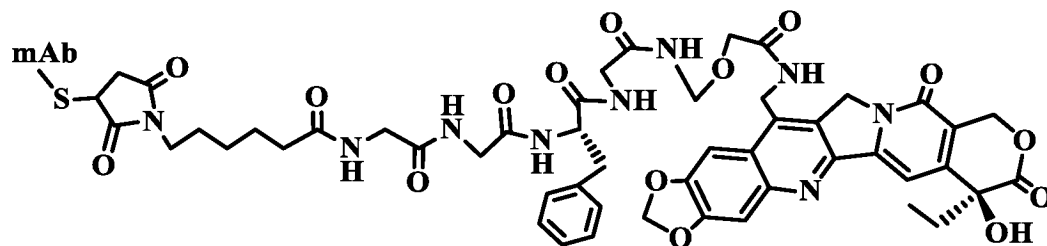


сацитумаб

говитекан (Immu-132) (здесь mAb означает моноклональное антитело к Trop2),



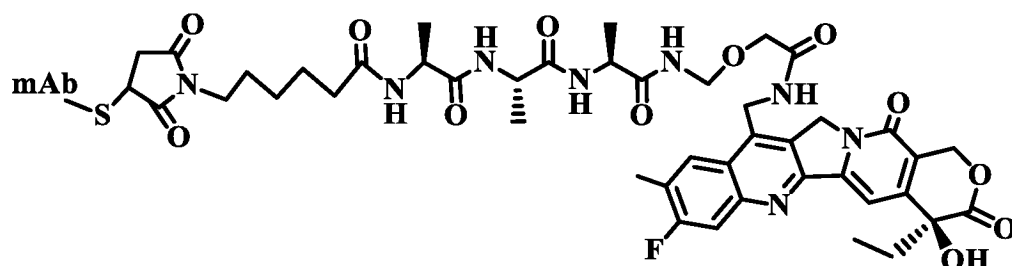
трастузумаб дерукстефан (DS-8201a) (здесь mAb представляет собой антитело к рецептору эпидермального фактора роста человека, 2 типа (Her2), трастузумаб),



(Jeffrey S., et

al.,

US2019/0343828),



(Li, W., et al.,

ACS Med. Chem. Lett., 2019, 10(10): 1386-1392).

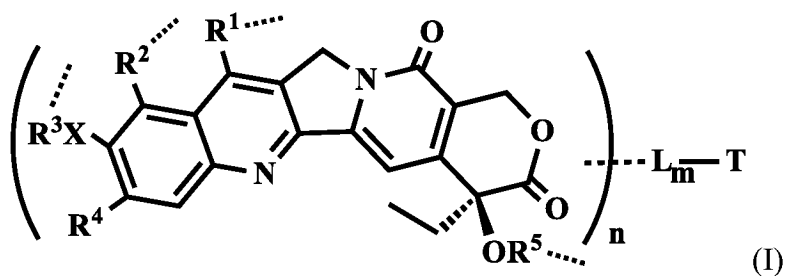
Камптотецин (CPT) и большинство его аналогов практически совсем не растворяются в физиологических условиях и демонстрируют сильную неблагоприятную реакцию на лекарственное средство в предварительных клинических испытаниях с 1970-х годов. Присутствие камптотецина в ADC вызывает агрегацию конъюгатов ADC на его основе до 80% (Burke, P., et al., *Bioconjugate Chem.*, 2009, 20, 6, 1242-1250), что может

ограничивать успехи крупномасштабного производства продукции и достижения клинических испытаний вследствие системных побочных эффектов, возникающих в результате агрегации. К настоящему времени FDA США одобрил к применению только три водорастворимых аналога СРТ, топотекан, иринотекан и белотекан, которые используются в химиотерапии рака (Palakurthi, S., Expert. Opin. Drug Deliv., 2015, 12(12): 1911-21; Shang, X. F. et al., Med. Res. Rev., 2018, 38(3): 775-828), и один ADC на основе водорастворимого аналога СРТ, энхерту (фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі или DS-8201a), в качестве средства для направленной иммунотерапии в случае Her2-несущей солидной опухоли (Modi S, et al., N. Engl. J. Med., 2020, 382(7): 610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510; Keam, S. J., Drugs, 2020 Apr; 80(5): 501-508. doi: 10.1007/s40265-020-01281-4). Авторы изобретения достаточно долго работали над созданием ADC на основе водорастворимого аналога СРТ и, чтобы расширить терапевтические окна для таких ADC, применили для ADC на основе аналога СРТ линкеры с гидрофильной боковой цепью (см. PCT/CN2019/092614). Здесь в этой заявке раскрыт ADC на основе водорастворимого аналога СРТ, при этом положение С-11 в аналоге СРТ, которое соединено с О или NH, критично для растворимости в воде, а положение С-11 соединено с электроноакцепторной группой или объемной группой для поддержания высокоэффективной цитотоксичности по сравнению с природными СРТ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно изобретению предложены конъюгаты аналога камптотецина и связывающейся с клеткой молекулы, соединения, представляющие собой аналог камптотецина-линкер, и соединения, представляющие собой аналог камптотецина, способы их получения и применения и промежуточные соединения, полезные для их получения. Конъюгаты аналогов камптотецина по настоящему изобретению являются водорастворимыми и стабильными в кровотоке, а также способны вызывать гибель клеток после высвобождения свободного соединения, представляющего собой аналог камптотецина, или метаболита соединения, представляющего собой аналог камптотецина-линкер, из конъюгата вблизи или внутри поврежденных клеток.

В одном из иллюстративных воплощений изобретения предложен конъюгат аналогов камптотецина формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где Т представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; ----- представляет собой связь, посредством которой L соединяется независимо с атомом в R¹, R², R³ или R⁵ внутри скобок; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ и R² независимо представляют собой H; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил, алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой H, C(O)NH, C(O)O, SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, C(O)R⁶, C(O)NHR⁶; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид, NH₂ или OH;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NHR⁶, N(R⁶)(R^{6''}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6''})(R^{6'''});

X представляет собой NH или O;

R⁵ представляет собой H, C(O)O, C(O)NH, R⁶C(O), линейные или разветвленные C₁-

C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R¹, R², R³ и R⁶ независимо могут отсутствовать, и R², R³, X, C-9 и C-10 могут соединяться вместе с образованием 5-, 6- или 7-членного гетероциклического кольца.

В другом воплощении линкер L в сильнодействующих конъюгатах аналог камптотецина-связывающая молекула имеет формулу: -W_w-(Aa)_г-V_v-; где: -W- представляет собой вставочное звено; w равно 0 или 1; каждый -Aa- независимо представляет собой аминокислотное звено; г независимо равно целому числу в диапазоне от 0 до 12; -V- представляет собой спейсерное звено; и v равно 0, 1 или 2. Вставочное звено W может независимо содержать саморасщепляющийся спейсер, пептидильные звенья, гидразоновую связь, дисульфидные или простые тиоэфирные связи.

В другом воплощении вид связывающейся с клеточной поверхностью молекулы T может быть любым среди связывающихся с клеткой лигандов, известных в настоящее время или известных в будущем, таких как пептиды и не являющиеся пептидами лиганды. Как правило, связывающейся с клеткой молекулой T является 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; однодоменное антитело; фрагмент однодоменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью; аднектины, которые имитируют антитела; сконструированные белки с анкириновыми повторами (DARP); лимфокин; гормон; витамин; фактор роста; колониестимулирующий фактор; или переносящая нутриенты молекула (трансферрин); связывающийся пептид или белок либо

связывающееся антитело или связывающаяся низкоаффинная молекула, присоединенная к альбумину, полимерам, дендримерам, липосомам, наночастицам, везикулам, (вирусным) капсидам. Предпочтительно, связывающейся молекулой Т является моноклональное антитело.

Согласно еще одному аспекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват используют для лечения рака, аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания у человека или животного.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 2 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 3 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 4 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 5 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 6 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 7 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 8 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 9 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 10 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 11 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 12 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 13 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый

линкер.

На Фиг. 14 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 15 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 16 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 17 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 18 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 19 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 20 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 21 показан синтез аналогов камптотецина, содержащих конъюгируемый линкер.

На Фиг. 22 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 23 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 24 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 25 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 26 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер, и его конъюгат с антителом.

На Фиг. 27 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер.

На Фиг. 28 показан синтез конъюгируемого линкера для конъюгатов на основе аналогов камптотецина.

На Фиг. 29-1 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер.

На Фиг. 29-2 показаны структуры аналогов камптотецина для использования в конъюгатах.

На Фиг. 30 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер.

На Фиг. 31 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер.

На Фиг. 32 показан синтез аналога камптотецина, содержащего конъюгируемый линкер.

На Фиг. 33 показаны структуры конъюгатов антитело-аналоги камптотецина.

На Фиг. 34 показано сравнение противоопухолевого эффекта *in vivo* конъюгатов антитело к Her2-аналог СРТ, обозначенных как С1-031, С1-238, С1-397, С1-407, С1-411, С1-414, С1-424, С1-428, с Т-DM1 при использовании модели клеток опухоли желудка N87 человека, в дозе 6 мг/кг, внутривенно (в.в.).

На Фиг. 35 показаны результаты исследования токсичности *in vivo* конъюгатов антитело к Her2-аналог СРТ, обозначенных как С1-031, С1-226, С1-238, С1-397, С1-407, С1-411, С1-414, С1-424, С1-428, в сравнении с Т-DM1 в дозе 150 мг/кг, в.в.

На Фиг. 36 показан противоопухолевый эффект *in vivo* конъюгатов антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)-аналог СРТ, обозначенных как С1-031, С1-200, С1-214, С1-226, С1-305, С1-306, С1-311, С1-362, С1-402, С-407 и С1-419, при использовании модели опухолевых клеток НСС827 немелкоклеточного рака легких (NSCLC) человека, в дозе 6 мг/кг, в.в.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

«Алкил» относится к алифатической углеводородной группе или одновалентным группам, происходящим из алкана в результате удаления одного атома или двух атомов водорода от атомов углерода. Он может быть прямым или разветвленным и иметь С₁-С₈ (от 1 до 8 атомов углерода) в цепи. «Разветвленный» означает, что к линейной алкильной цепи присоединены одна или несколько алкильных групп с меньшим числом атомов С, таких как метил, этил или пропил. 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-метил-гексил, 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. C₁-C₈алкильная группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими группами включая, но не ограничиваясь этим, -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -SR', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, -галоген, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -C₁-C₈алкила и -арила.

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

«Гетероалкил» относится к C₂-C₈алкилу, в котором от одного до четырех атомов углерода независимо заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N.

«Карбоцикл» относится к насыщенному или ненасыщенному кольцу, имеющему 3-8 атомов углерода в виде моноцикла или 7-13 атомов углерода в виде бицикла. Моноциклические карбоциклы имеют 3-6 атомов в кольце, в более типичном случае 5 или 6 атомов в кольце. Бициклические карбоциклы имеют 7-12 атомов в кольце, организованных в виде бициклической -[4,5]-, -[5,5]-, -[5,6]- или -[6,6]-системы, либо 9 или 10 атомов в кольце, организованных в виде бициклической -[5,6]- или -[6,6]-системы. Репрезентативные C₃-C₈карбоциклы включают, но не ограничиваются этим, -циклопропил, -циклобутил, -циклопентил, -циклопентадиенил, -циклогексил, -циклогексенил, -1,3-циклогексадиенил, -1,4-циклогексадиенил, -циклогептил, -1,3-циклогептадиенил, -1,3,5-циклогептатриенил, -циклооктил и -циклооктадиенил.

«C₃-C₈карбоцикл» относится к 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членному насыщенному или ненасыщенному неароматическому карбоциклическому кольцу. C₃-C₈карбоциклическая группа может быть незамещенной или может быть замещена одной или несколькими группами, включая, но не ограничиваясь этим, -C₁-C₈алкил, -O-(C₁-C₈алкил), -арил, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -OH, -галоген, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂ и -CN; где каждый R' независимо выбран из -C₁-C₈алкила и -арила.

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

«Алкинил» относится к алифатической углеводородной группе, содержащей

углерод-углеродную тройную связь, которая может быть прямой или разветвленной и иметь 2-8 атомов углерода в цепи. Типичные алкинильные группы включают этинил, пропинил, *n*-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил, 5-пентинил, *n*-пентинил, гексинил, гептенил и октинил.

«Алкилен» относится к углеводородному радикалу с насыщенной разветвленной или прямой цепью либо к циклическому углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода и имеющему два одновалентных радикальных центра, получающихся в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух разных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим: метилен (-CH₂-), 1,2-этил (-CH₂CH₂-), 1,3-пропил (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и тому подобное.

«Алкенилен» относится к углеводородному радикалу с ненасыщенной разветвленной или прямой цепью либо к циклическому углеводородному радикалу, содержащему 2-8 атомов углерода и имеющему два одновалентных радикальных центра, получающиеся в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух разных атомов углерода исходного алкена. Типичные алкениленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим: 1,2-этилен (-CH=CH-).

«Алкинилен» относится к углеводородному радикалу с ненасыщенной разветвленной или прямой цепью либо к циклическому углеводородному радикалу, содержащему 2-8 атомов углерода и имеющему два одновалентных радикальных центра, получающиеся в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же или от двух разных атомов углерода исходного алкина. Типичные алкиниленовые радикалы включают, но не ограничиваются этим: ацетилен, пропаргил и 4-пентинил.

«Арил» или Ar относится к ароматической или гетероароматической группе, составленной из одного или нескольких колец, содержащих от трех до четырнадцати атомов углерода, предпочтительно от шести до десяти атомов углерода. Термин «гетероароматическая группа» означает, что один или несколько атомов углерода в ароматической группе, предпочтительно один, два, три или четыре атома углерода, заменены 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 несколько атомов H независимо заменены на -R', -галоген, -OR' или -SR', -NR'R'', -N=NR', -N=R', -NR'R'', -NO₂, -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂OR', -OS(O)₂OR', -PR'R'', -P(O)R'R'', -P(OR')(OR''), -P(O)(OR')(OR'') или -OP(O)(OR')(OR''), где R', R'' независимо представляют собой H,

алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, арил, арилалкил, карбонил или фармацевтические соли.

«Гетероцикл» относится к кольцевой системе, в которой от одного до четырех атомов углерода в кольце независимо заменены на гетероатом, выбранный из группы O, N, S, Se, B, Si и P. Предпочтительными гетероатомами являются O, N и S. Гетероциклы также описаны в книге *The Handbook of Chemistry and Physics, 78th Edition, CRC Press, Inc., 1997-1998*, p. 225-226, описание которой тем самым включено посредством ссылки. Предпочтительные неароматические гетероциклические группы включают эпокси, азиридирил, тиранил, пирролидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксиранил, тетрагидрофуранил, диоксоланил, тетрагидропиранил, диоксанил, диоксоланил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, пиранил, имидазолинил, пирролинил, пиразолинил, тиазолидинил, тетрагидротиопиранил, дитианил, тиоморфолинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридил, дигидропиридил, тетрагидропиримидинил, дигидротиопиранил, азепанил, а также конденсированные системы, образующие в результате конденсации с фенильной группой.

Термин «гетероарил» или ароматические гетероциклы относятся к 3-14-, предпочтительно 5-10-членному ароматическому гетеро-, моно-, би- или полициклическому кольцу. 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, образующие в результате конденсации с фенильной группой.

«Алкил», «циклоалкил», «алкенил», «алкинил», «арил», «гетероарил», «гетероциклил» и тому подобное также относятся к соответствующему «алкилену», «циклоалкилену», «алкенилену», «алкинилену», «арилену», «гетероарилену», «гетероциклену» и тому подобным структурам, которые образуются в результате удаления двух атомов водорода.

«Арилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на арильный радикал. Типичные арилалкильные группы включают бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и тому подобное.

«Гетероарилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или sp^3 -атомом углерода, заменен на гетероарильный радикал. Примерами гетероарилалкильных групп являются 2-бензимидазолилметил, 2-фурилэтил.

Примеры «гидроксил-защитной группы» включают простой метоксиметиловый эфир, 2-метоксиэтоксиметиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир, бензиловый эфир, *n*-метоксибензиловый эфир, триметилсилиловый эфир, триэтилсилиловый эфир, триизопропилсилиловый эфир, *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир, трифенилметилсилиловый эфир, сложный эфир уксусной кислоты, замещенные сложные эфиры уксусной кислоты, пивалоат, бензоат, метансульфонат и *n*-толуолсульфонат.

«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 иодид), 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-гидроксибензотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, ангидридов, образованных как таковых или образованных с использованием другого ангидрида, например, из ацетилангидрида, формилангидрида; или молекулы промежуточного соединения, образованной с участием конденсирующего реагента для реакций образования пептидных связей или для реакций Мицунобу.

В данном описании могут быть использованы следующие сокращения, и они имеют указанные определения: *Woc*, *трет*-бутоксикарбонил; *Wop*, гексафторфосфат бромтриспирролидинофосфония; *CDI*, 1,1'-карбонилдиимидазол; *DCC*, дициклогексилкарбодиимид; *DCE*, дихлорэтан; *DCM*, дихлорметан; *DEAD* означает диэтилазодикарбоксилат; *DIAD*, диизопропилазодикарбоксилат; *DIBAL-H*, гидрид диизобутилалюминия; *DIPEA* или *DEA*, диизопропилэтиламин; *DEPC*, диэтилфосфо(ро)цианидат; *DMA*, N,N-диметилацетамид; *DMAP*, 4-(N,N-диметиламино)пиридин; *DMF*, N,N-диметилформамид; *DMSO*, диметилсульфоксид; *DTPA* означает диэтилентриаминпентауксусную кислоту; *DTT*, дитиотреит; *EDC*, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида; *ESI-MS*, масс-спектрометрия с

электрораспылительной ионизацией; EtOAc означает этилацетат; Fmoc означает N-(9-флуоренилметоксикарбонил); HATU, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния; HOBT, 1-гидроксibenзотриазол; HPLC, жидкостная хроматография высокого давления; NHS, N-гидроксисукцинимид; MeCN означает ацетонитрил; MeOH означает метанол; MMP, 4-метилморфолин; PAB, *para*-аминобензил; PBS, забуференный фосфатом физиологический раствор (pH 7,0-7,5); Ph означает фенил; phe означает L-фенилаланин; PyBtop означает гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония; ПЭГ, полиэтиленгликоль; SEC, гель-проникающая хроматография; TCEP, трис(2-карбоксиэтил)фосфин; TFA, трифторуксусная кислота; THF, тетрагидрофуран; Val, валин; TLC означает тонкослойную хроматографию; УФ означает ультрафиолет.

«Аминокислотой(ами)» могут быть встречающиеся в природе и/или не встречающиеся в природе аминокислоты, предпочтительно альфа-аминокислоты. Природными аминокислотами являются аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, которые представляют собой аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, тирозин, триптофан и валин. Не встречающиеся в природе аминокислоты представляют собой формы, происходящие из протеиногенных аминокислот. Примеры включают гидроксипролин, лантионин, 2-аминоизомаляновую кислоту, дегидроаланин, гамма-аминомасляную кислоту (нейромедиатор), орнитин, цитруллин, бета аланин (3-аминопропановую кислоту), гамма-карбоксиглутамат, селеноцистеин (присутствующий во многих не являющихся эукариотами организмах, а также в большинстве эукариотов, но не кодируемый непосредственно ДНК), пирролизин (обнаруженный только в некоторых археях и одной бактерии), N-формилметионин (который часто является изначальной аминокислотой у белков в бактериях, митохондриях и хлоропластах), 5-гидрокситриптофан, L-дигидроксифенилаланин, триидотиронин, L-3,4-дигидроксифенилаланин (DOPA) и O-фосфосерин. Термин «аминокислота» также включает в себя аналоги и миметики аминокислот. Аналогами являются соединения, имеющие одинаковую общую структуру $H_2N(R)CHCO_2H$ с встречающейся в природе аминокислотой, за исключением того, что группа R не обнаруживается среди встречающихся в природе аминокислот. Примеры аналогов включают гомосерин, норлейцин, 3-аминопропановую кислоту, 4-аминобутановую кислоту, 5-аминопентановую кислоту, 6-аминогексановую кислоту, 7-гептановую кислоту, метионин-сульфоксид и метионинметилсульфоний. Предпочтительно, аминокислотным миметиком является

соединение, которое имеет структуру, отличающуюся от общей химической структуры альфа-аминокислоты, но функционирует сходным с ней образом. Подразумевается, что термин «не встречающаяся в природе аминокислота» представляет стереохимическую «D»-форму, при этом природные аминокислоты имеют «L»-форму. Когда в этой патентной заявке используется цепь из 1-8 аминокислот, тогда аминокислотная последовательность предпочтительно представляет собой расщепляемую последовательность, распознаваемую протеазой. В данной области техники известно много распознаваемых расщепляемых последовательностей. 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 включены в данное описание посредством ссылки. В частности, такая 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.

«Гликозид» представляет собой молекулу, в которой группа сахара связана через свой аномерный углерод с другой группой посредством гликозидной связи. Связь в гликозидах может быть O- (O-гликозид), N- (гликозиламин), S- (тиогликозид) или C- (C-гликозид) гликозидной связью. Его основная часть описывается эмпирической формулой $C_m(H_2O)_n$ (где m может отличаться от n , и m и n меньше 36), в состав гликозида в данном случае входят глюкоза (декстроза), фруктоза (левулоза), аллоза, альтроза, манноза, гулоза, идоза, галактоза, талоза, галактозамин, глюкозамин, сиаловая кислота, N-ацетилглюкозамин, сульфохиновоза (6-дезоксиглюкопираноза), рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза, сорбит, маннит, сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза, мальтодекстрины, раффиноза, глюкуроновая кислота (глюкуронид) и стахиоза). Он может быть в D-форме или L-форме, 5-атомной циклической фуранозной форме, 6- атомной циклической пиранозной форме или ациклической форме, может быть α -изомером (когда группа -ОН аномерного углерода располагается ниже плоскости атомов углерода в проекции по Хеуорсу) или β -изомером (когда группа -ОН аномерного углерода располагается выше плоскости в проекции по Хеуорсу). В данном описании его используют в виде моносахарида, дисахарида, полиолов или олигосахаридов, содержащих 3-6 сахарных звеньев.

Термин «антитело», использованный в данном описании, относится к

полноразмерной молекуле иммуноглобулина или иммунологически активной части полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т.е. к молекуле, содержащей антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифически связывается с антигеном представляющей интерес мишени или ее части, при этом такие мишени включают, но не ограничиваясь этим, раковую клетку или клетки, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с данным аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин, описанный в данной заявке, может представлять собой молекулу иммуноглобулина любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса. Иммуноглобулины могут происходить из любого вида. Предпочтительно, однако, чтобы источником происхождения иммуноглобулина были человек, мышь или кролик. Антитела, полезные для данного изобретения, предпочтительно являются моноклональными и включают, но не ограничиваются этим, поликлональные, моноклональные, биспецифические, человеческие, гуманизированные или химерные антитела, одноцепочечные антитела, вариабельные фрагменты (Fv), антигенсвязывающие фрагменты (Fab), F(ab') фрагменты, F(ab')₂ фрагменты, фрагменты, полученные с использованием Fab-экспрессирующей библиотеки, антиидиотипические (anti-Id) антитела, фрагменты определяющих комплементарность участков (CDR) и эпитопсвязывающие фрагменты любого из упомянутых выше, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами.

Термин «моноклональное антитело», использованный в данном описании, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела обладают высокой специфичностью, при этом они направлены на один антигенный сайт. Определение «моноклональный» указывает на то, что для получения антитела используют по существу гомогенную популяцию антител, и его не следует истолковывать как требование получения антитела каким-либо конкретным способом.

«Интактное антитело» означает антитело, которое содержит антигенсвязывающую вариабельную область, а также константный домен легкой цепи (C_L) и константные домены тяжелой цепи, C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} и C_{H4}, в зависимости от класса антитела. Константными доменами могут быть константные домены с нативной последовательностью (например, константные домены с нативной последовательностью иммуноглобулина человека) или вариантом их аминокислотной последовательности.

«Фрагмент антитела» содержит часть интактного антитела, содержащую его антигенсвязывающую или переменную область. Примеры фрагментов антитела включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv, димера, тримера, тетрамера, линейные антитела, молекулы одноцепочечных (sc) антител, scFv, scFv-Fc, мультиспецифические фрагменты антител, образованные из фрагмента(ов) антител, фрагмент(ы), полученные с использованием Fab-экспрессирующей библиотеки, или эпитопсвязывающие фрагменты любого из упомянутых выше, которые иммуноспецифически связываются с антигеном-мишенью (например, антигеном раковых клеток, вирусным антигеном или микробным антигеном).

«Антиген» представляет собой структуру, с которой антитело связывается специфично.

Термины «специфическое связывание» и «связывается специфично» означают, что антитело или производное антитела будут связываться высоко селективным образом с соответствующим ему эпитопом антигена-мишени, но не с множеством других антигенов. Обычно антитело или производное антитела связывается с аффинностью, составляющей по меньшей мере примерно 1×10^{-7} М и предпочтительно от 10^{-8} М до 10^{-9} М, 10^{-10} М, 10^{-11} М или 10^{-12} М, и связывается с предварительно заданным антигеном с аффинностью, по меньшей мере в два раза превышающей его аффинность связывания с неспецифическим антигеном (например, бычьим сывороточным альбумином (BSA), казеином), отличающимся от предварительно заданного антигена или близкородственного антигена.

«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 являются идентичными), во многом так же как левая рука и правая рука являются одинаковыми, за исключением того, что они вывернуты вдоль одной оси (руки нельзя сделать выглядящими одинаково просто путем переориентирования). Единственный хиральный атом или аналогичная структурная особенность в соединении приводит к тому, что соединение должно иметь две возможные структуры, не накладывающиеся друг на друга, каждая из которых является зеркальным отображением другой. Наличие нескольких хиральных особенностей в данном соединении приводит к увеличению числа возможных геометрических форм, хотя могут существовать некоторые пары с идеальным зеркальным отображением. Энантиомерно чистые соединения относятся к образцам, имеющим, в пределах ограничений детектирования, молекулы только одной хиральности. Находясь в симметричном окружении, энантиомеры

обладают идентичными химическими и физическими свойствами за исключением своей способности вращать на равные значения, но в противоположных направлениях (+/-), плоскополяризованный свет (хотя поляризованный свет может считаться асимметричной средой). По этой причине их иногда называют оптическими изомерами. Смесь равных частей оптически активного изомера и его энантиомера называется рацемической и демонстрирует нулевое суммарное вращение плоскополяризованного света, поскольку положительному вращению каждой (+)-формы точно противодействует отрицательное вращение (-)-формы. Представители энантиомеров часто вступают в разные химические реакции с другими энантиомерными веществами. Поскольку многие биологические молекулы являются энантиомерами, иногда наблюдается заметная разница в воздействии двух энантиомеров на биологические организмы. В случае лекарственных средств, 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 вызывающим неблагоприятные эффекты. Благодаря этому изобретению, для повышения фармакологической эффективности и иногда для устранения некоторых побочных эффектов могут быть разработаны лекарственные средства, в состав которых входит только один энантиомер («энантиомерно чистые»).

Изотопы представляют собой варианты конкретного химического элемента, которые различаются числом нейтронов. Все изотопы заданного элемента имеют одинаковое количество протонов в каждом атоме. Каждый атомный номер определяет конкретный элемент, но не изотоп; число нейтронов атома заданного элемента может лежать в широком диапазоне. Число нуклонов (протонов и нейтронов вместе) в ядре называется массовым числом атома, и каждый изотоп заданного элемента имеет разное массовое число. Например, углерод-12, углерод-13 и углерод-14 представляют собой три изотопа элемента углерода с массовыми числами 12, 13 и 14, соответственно. Атомный номер углерода равен 6, и это означает, что каждый атом углерода имеет 6 протонов, поэтому количества нейтронов у этих изотопов равны 6, 7 и 8, соответственно. Атом водорода имеет три изотопа, протий (^1H), дейтерий (^2H) и тритий (^3H), при этом дейтерий имеет массу в два раза больше массы протия, а тритий в три раза больше массы протия. Изотопное замещение можно использовать для определения механизма химической реакции ввиду наличия кинетического изотопного эффекта. Изотопное замещение можно использовать для изучения того, как организм реагирует на конкретный(ое) ксенобиотик/химическое

вещество после введения посредством механизмов всасывания и распределения, а также для изучения метаболических изменений вещества в организме (например, под действием осуществляющих метаболизм ферментов, таких как ферменты семейства цитохрома P450 или глюкуронозилтрансфераза), и влияния и путей выведения метаболитов лекарственного средства. Это исследование называется фармакокинетикой (ФК). Изотопное замещение можно использовать для изучения биохимических и физиологических эффектов лекарственных средств. Эти эффекты могут включать эффекты, проявляющиеся у животных (в том числе у людей), в микроорганизмах или комбинациях организмов (например, при инфицировании). Это исследование называется фармакодинамикой (ФД). ФК и ФД вместе влияют на определение дозировки, пользы и неблагоприятных эффектов лекарственного средства. Изотопы могут содержать стабильный (нерадиоактивный) или нестабильный элемент. Терапевтическая эффективность лекарственного средства с изотопным замещением может отличаться от таковой исходного лекарственного средства. Благодаря изотопному мечению соединений по настоящему изобретению эти соединения могут быть полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Соединения, меченные тритием (^3H) и углеродом-14 (^{14}C), особенно предпочтительны ввиду простоты их получения и возможности детектирования. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и поэтому может быть предпочтительна в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, в том числе их фармацевтические соли, сложные эфиры и пролекарства, могут быть получены способами, известными в данной области техники. Преимущества также могут быть достигнуты в результате замены присутствующего в норме ^{12}C на ^{13}C .

Термины «фармацевтически» или «фармацевтически приемлемый» относятся к молекулярным субстанциям и композициям, которые не вызывают неблагоприятной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении, если необходимо, животному или человеку.

Термины «фармацевтически приемлемый сольват» или «сольват» относятся к образованию ассоциата между одной или несколькими молекулами растворителя и молекулой соединения по изобретению. Примеры растворителей, при использовании которых образуются фармацевтически приемлемые сольваты, включают, но не

ограничиваются этим, воду, изопропанол, этанол, метанол, DMSO, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает в себя любые носители, разбавители, адъюванты или наполнители, такие как консерванты или антиоксиданты, наполнители, разрыхлители, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, растворители, среды для диспергирования, вещества покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие всасывание агенты и тому подобное. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая традиционная среда или агент не совместимы с активным ингредиентом, его применение в терапевтических композициях включено. В композиции также могут быть введены дополнительные активные ингредиенты в виде подходящих терапевтических комбинаций.

Как использовано в данном описании, «фармацевтические соли» относятся к производным соединений по изобретению, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотами или с основаниями. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония, образованные с исходным соединением, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают соли, происходящие из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобные; и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, винная, лимонная, метансульфоновая, бензолсульфоновая, глюкуроновая, глутаминовая, бензойная, салициловая, толуолсульфоновая, щавелевая, фумаровая, малеиновая, молочная и тому подобные. Другие соли присоединения включают соли аммония, как например, в случае трометамин, меглумин, эполамин и т.д., соли металлов, таких как натрий, калий, кальций, цинк или магний.

Фармацевтические соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группировку, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены в результате взаимодействия этих соединений в свободных кислотных или основных формах со стехиометрическим количеством соответствующего основания или соответствующей кислоты в воде или в органическом растворителе либо в смеси их обоих. Обычно

предпочтительны неводные среды типа простого эфира, этилацетата, этанола, изопропанола или ацетонитрила. Списки подходящих солей можно найти в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, описание которой тем самым включено посредством ссылки.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству конъюгата, эффективно для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество конъюгата может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; подавлять до некоторой степени рост опухоли; и/или облегчать до некоторой степени один или более симптомов, ассоциированных с раком. В той степени, в которой лекарственное средство может подавлять рост раковых клеток и/или уничтожать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. В случае терапии рака эффективность можно измерить, например, оценивая время до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определяя коэффициент ответа (RR).

Термин «фармацевтически приемлемая форма», использованный в данном описании, относится к форме соединения по изобретению, включая, но не ограничиваясь этим, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, гидраты, сольваты, полиморфы, изомеры, пролекарства и их меченные изотопом производные. В одном из воплощений «фармацевтически приемлемая форма» включает, но не ограничивается этим, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства и их меченные изотопом производные. В некоторых воплощениях «фармацевтически приемлемая форма» включает, но не ограничивается этим, фармацевтически приемлемые изомеры и стереоизомеры, пролекарства и их меченные изотопом производные.

Термин «существенная» или «по существу» относится к большей части, т.е. более чем к 50% популяции, смеси или образца, предпочтительно более чем к 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% популяции.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, являются только теми, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин «стабильный», использованный в данном описании, относится к соединениям, которые

обладают стабильностью, достаточной для осуществления получения, и которые поддерживают целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы его можно было использовать для целей, подробно описанных в данной заявке (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту). Соединения по настоящему изобретению, после их получения, предпочтительно выделяют и очищают для приготовления композиции, содержащей их в количестве (по массе), равном или превышающем 95% («по существу чистое» соединение), которое затем используют или на основании которого готовят композицию так, как описано в данной заявке. В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению имеют чистоту более 99%.

Термин «цитотоксическая активность» относится к эффекту уничтожения клеток под действием лекарственного средства, или конъюгата на основе камптотецина, или внутриклеточного метаболита конъюгата на основе камптотецина. Цитотоксическая активность может быть выражена значением IC_{50} , которое представляет собой концентрацию (молярную или массовую) на единицу объема, при которой выживает половина клеток.

Термин «цитостатическая активность» относится к антипролиферативному действию лекарственного средства, или конъюгата на основе аналога камптотецина, или внутриклеточного метаболита конъюгата на основе аналога камптотецина.

Термин «цитотоксический агент», использованный в данном описании, относится к веществу, которое обладает цитотоксической активностью и вызывает разрушение клеток. Подразумевается, что термин включает в себя химиотерапевтические агенты и токсины, такие как низкомолекулярные токсины или ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, в том числе их синтетические аналоги и производные.

«Введение» или «способ введения» относится к любому способу переноса, доставки, введения или транспортировки фармацевтического лекарственного средства или другого агента субъекту. Такие способы включают пероральное введение, местное введение путем приведения в контакт, внутривенное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение, введение в область поражения, интраназальное, подкожное или интратекальное введение. Настоящим изобретением также охватывается использование устройства или приспособления при введении агента. В таком устройстве может быть использован активный или пассивный транспорт, и оно может представлять собой устройство доставки с медленным высвобождением или быстрым высвобождением.

В контексте рака термин «лечение» включает в себя любое или все из следующего: предотвращение роста опухолевых клеток или раковых клеток, предотвращение репликации опухолевых клеток или раковых клеток, снижение общей опухолевой нагрузки и уменьшение интенсивности одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием.

В контексте аутоиммунного заболевания термин «лечение» включает в себя любое или все из следующего: предотвращение процесса репликации клеток, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием, в том числе, но не ограничиваясь этим, клеток, способных продуцировать аутоиммунное антитело; снижение нагрузки, оказываемой аутоиммунным антителом, и уменьшение интенсивности одного или более симптомов аутоиммунного заболевания.

В контексте инфекционного заболевания термин «лечение» включает в себя любое или все из следующего: предотвращение роста, размножения или репликации патогена, который вызывает инфекционное заболевание, и уменьшение интенсивности одного или более симптомов инфекционного заболевания.

Термины «рак» и «раковый» относятся к физиологическому состоянию или описывают физиологическое состояние либо расстройство у млекопитающих, которое обычно характеризуется нерегулируемым ростом клеток. «Опухоль» содержит одну или более раковых клеток.

Термин «аутоиммунное заболевание», использованный в данном описании, относится к заболеванию или расстройству, возникающему в собственных тканях и направленному против собственных тканей и белков индивида.

Термин «пациент», использованный в данном описании, относится к субъекту, которому вводят конъюгат на основе камптотецина по настоящему изобретению. Пациент включает, но не ограничивается этим, человека, крысу, мышь, морскую свинку, не являющегося человеком примата, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и домашнюю птицу. Обычно, пациентом является крыса, мышь, собака, человек или не являющийся человеком примат, в более типичном случае человек.

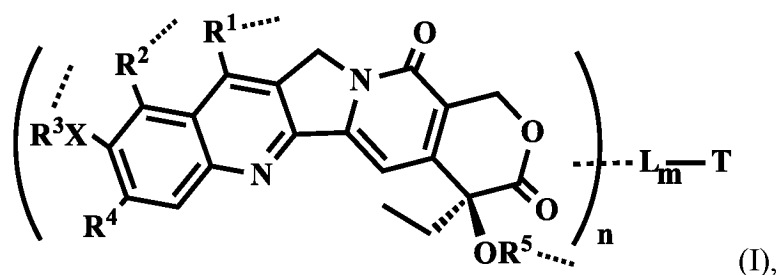
Примеры «млекопитающего» или «животного» включают, но не ограничиваются этим, человека, крысу, мышь, морскую свинку, обезьяну, свинью, козу, корову, лошадь, собаку, кошку, птицу и домашнюю птицу.

Термины «лечить» или «лечение», если не указано иное согласно контексту, относятся к терапевтическому лечению и профилактике, при которых у объекта должно

быть подавлено или ослаблено (облегчено) нежелательное физиологическое изменение или расстройство, такое как развитие или распространение рака. Для задач данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, снижение степени заболевания, стабилизированное (т.е. без ухудшения) состояние заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности симптомов или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (будь то частичную или полную), как детектируемую, так и недетектируемую. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью в отсутствие получения лечения. Нуждающиеся в таком лечении включают субъектов, уже имеющих данное состояние или расстройство, а также тех, кто предрасположен к данному состоянию или расстройству.

КОНЬЮГАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО-ЛИНКЕР-СВЯЗЫВАЮЩИЙСЯ ЛИГАНД

Как указано выше, согласно данному изобретению предложен конъюгат, содержащий связывающуюся с клеточной поверхностью молекулу и аналог камптотецина формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; ----- представляет собой связь, посредством которой L соединяется независимо с атомом в R¹, R², R³ или R⁵ внутри скобок; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ и R² независимо представляют собой H, линейный или разветвленный C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил, алкилкарбоновая кислота или

карбонил; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, аминокциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминокциклоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксилалкиламид, аминокциклоалкил, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой H, C(O)NH, C(O)O, SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, C(O)R⁶, C(O)NHR⁶; линейный или разветвленный C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид, NH₂ или OH;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NHR⁶, N(R⁶)(R^{6''}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6''})(R^{6'''});

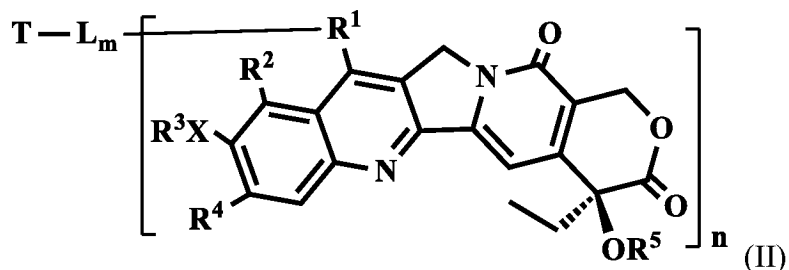
X представляет собой NH или O;

R⁵ представляет собой H, C(O)O, C(O)NH, R⁶C(O), линейный или разветвленный C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокциклоалкил;

R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокциклоалкил; или фармацевтические соли;

дополнительно, R¹, R², R³ и R⁶ независимо могут отсутствовать, и R², R³, X, C-10 и C-9 вместе могут образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

В одном конкретном воплощении конъюгаты на основе аналогов камптотецина имеют формулу (II)



или представляют собой их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где Т представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ представляет собой линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH или O;

R² представляет собой H, линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкиловый спирт, аминоалкиламин, оксилалкиловый спирт, оксилалкиламин, аминоалкил, оксилалкил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой H, R⁶NHC(O), R⁶OC(O), SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, R⁶C(O), C(O)NR⁶R^{6'}; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил,

алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NHR⁶, N(R⁶)(R^{6''}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6''})(R^{6'''});

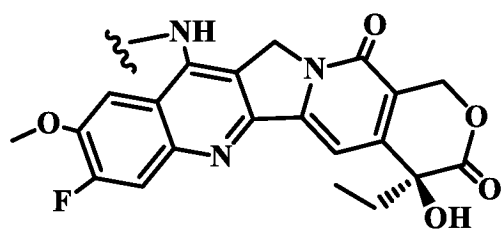
X представляет собой NH или O;

R⁵ представляет собой H, C(O)OR⁶, C(O)NHR⁶, R⁶C(O), линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

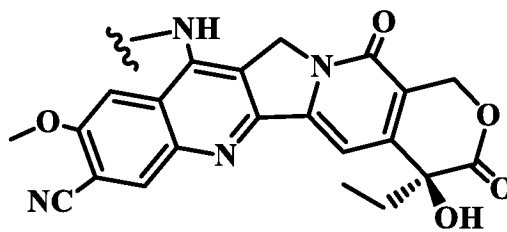
R⁶, R^{6''} и R^{6'''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R¹ может отсутствовать, и C-7 непосредственно связывается с L, и R², R³, X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

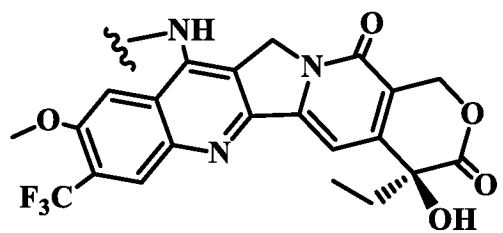
Иллюстративные соединения, приведенные внутри скобок в формулах (II), имеют структуры:



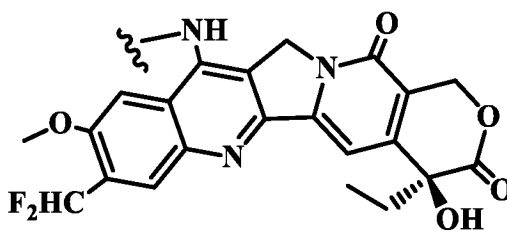
II-01,



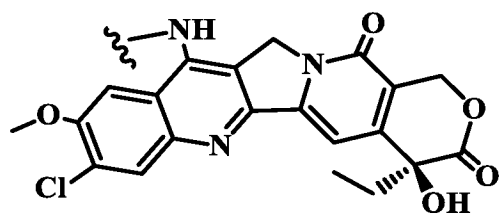
II-02,



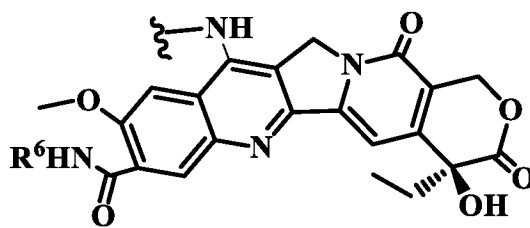
II-03,



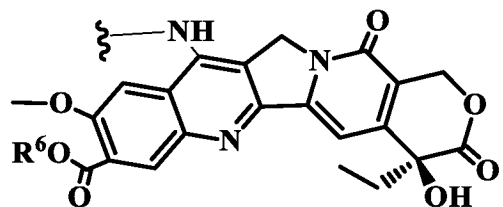
II-04,



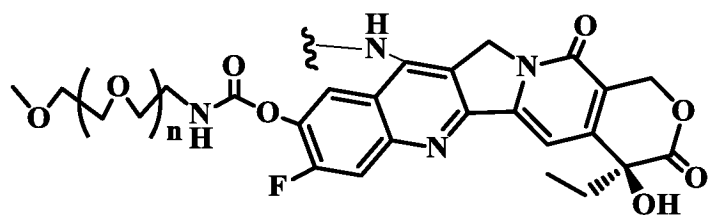
II-05,



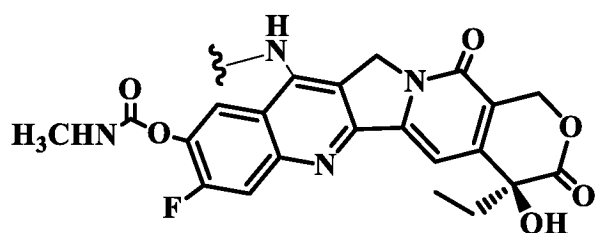
II-06,



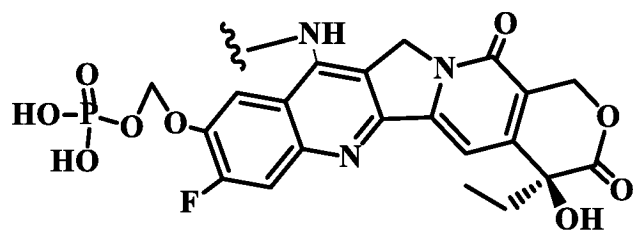
II-07,



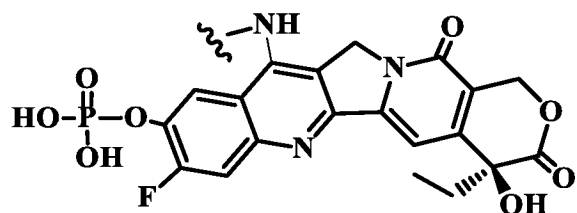
II-08,



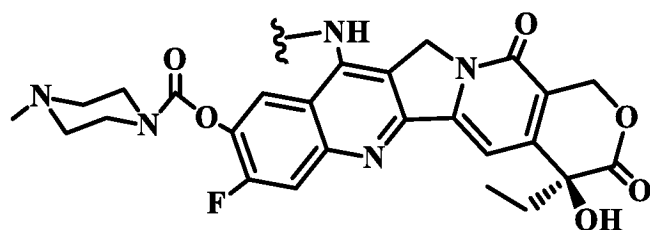
II-09,



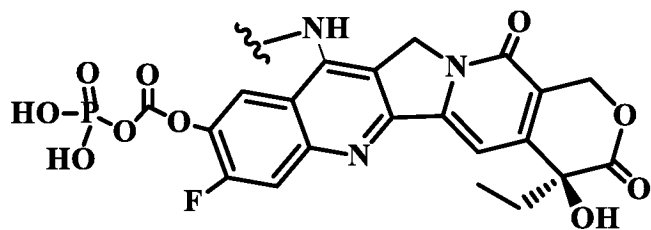
II-10,



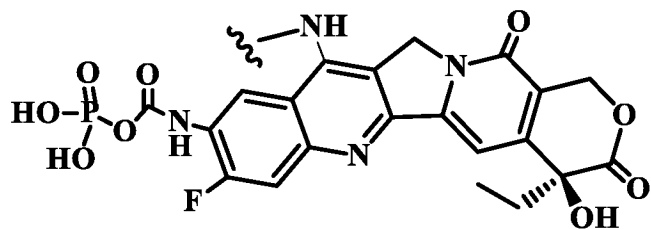
II-11,



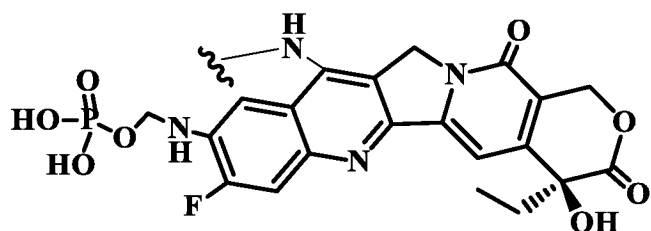
II-12,



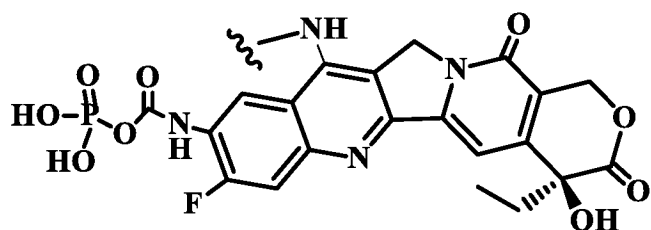
II-13,



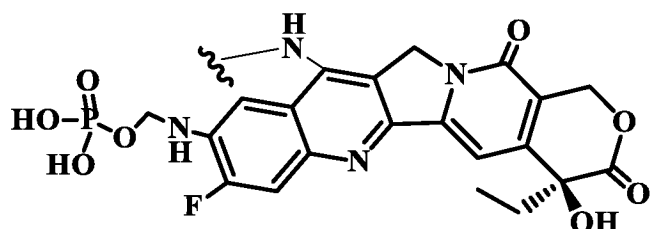
II-14,



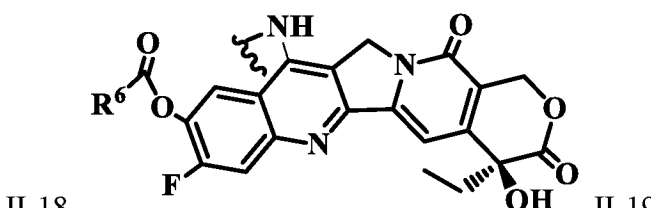
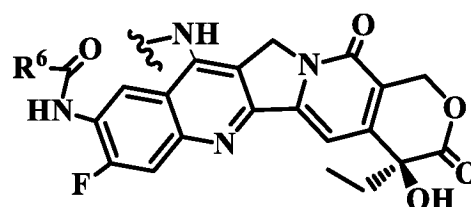
II-15,



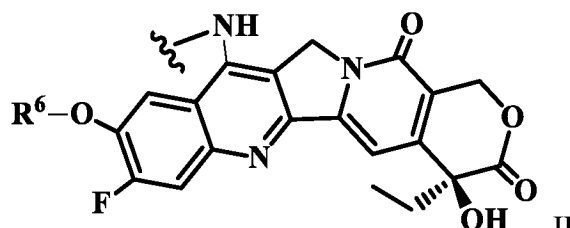
II-16,



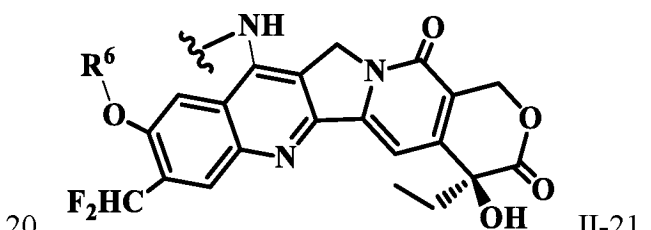
II-17,



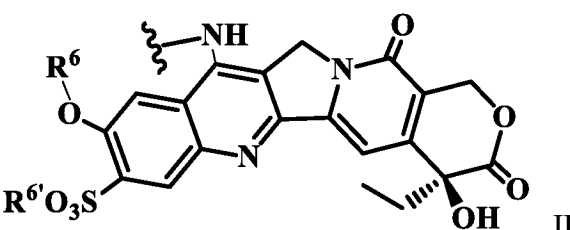
II-18,



II-

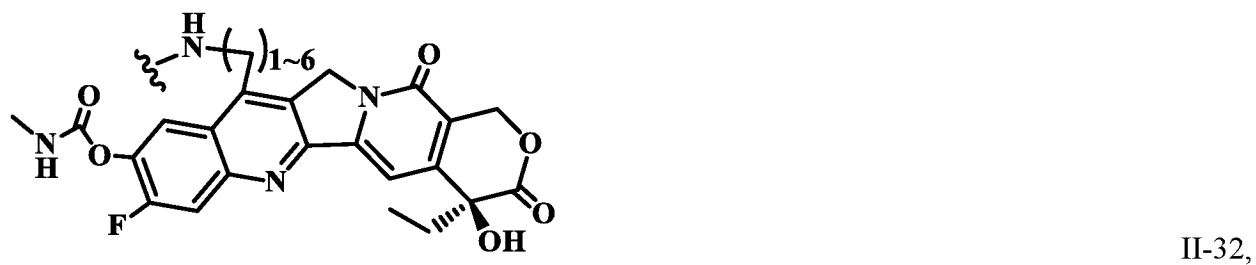
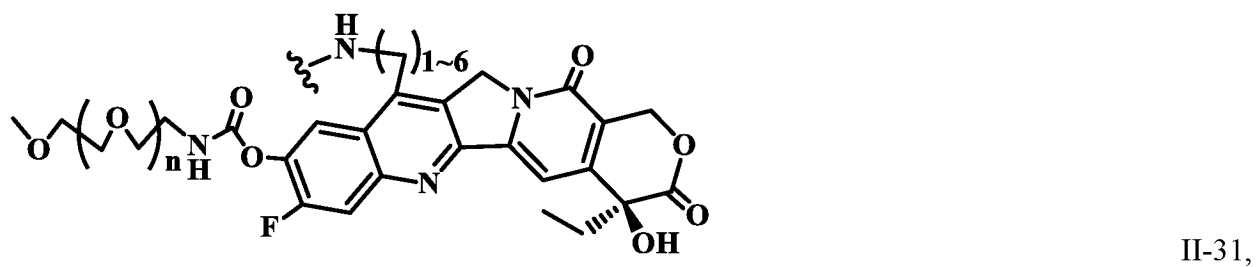
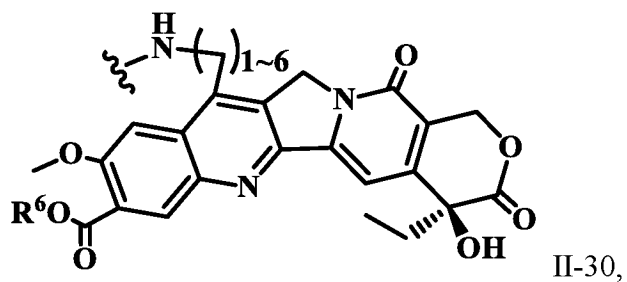
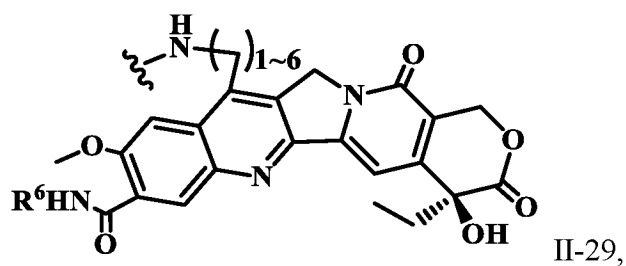
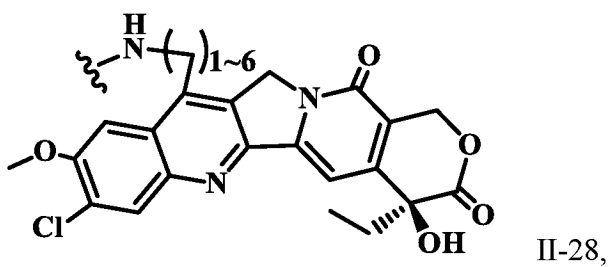
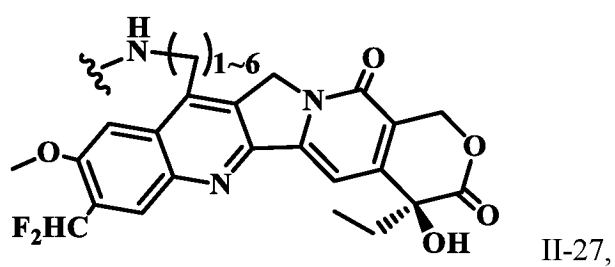
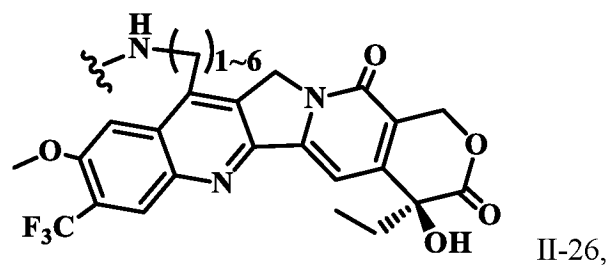
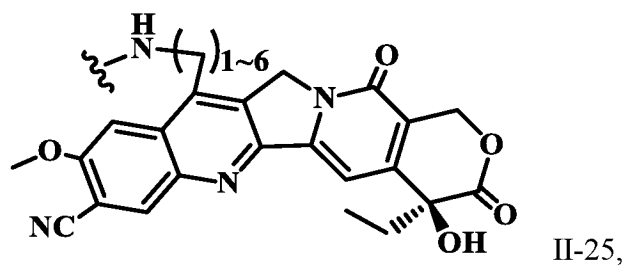
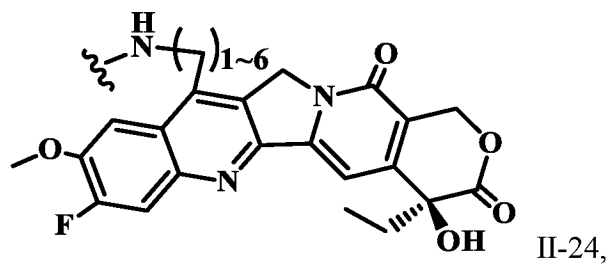
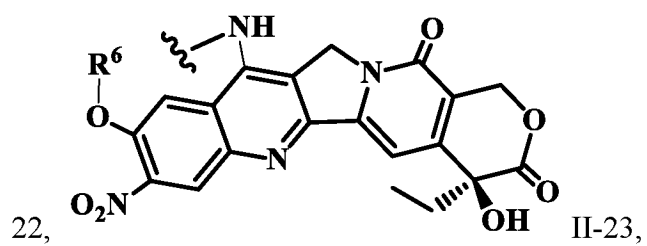


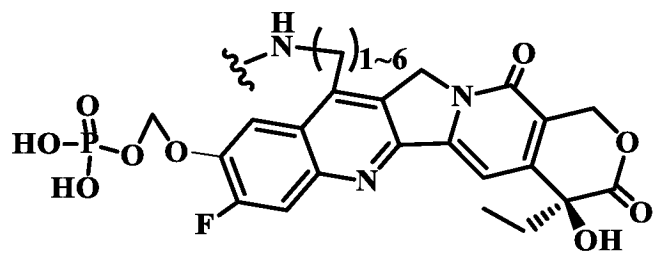
20,



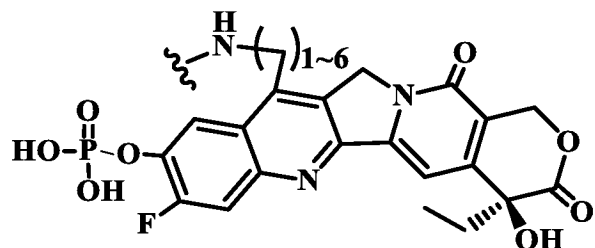
II-21,

II-

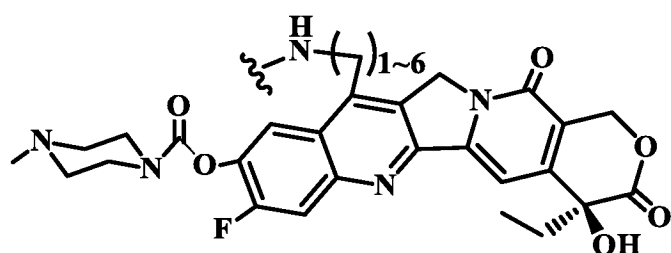




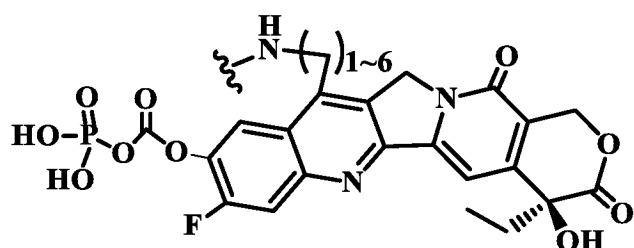
II-33,



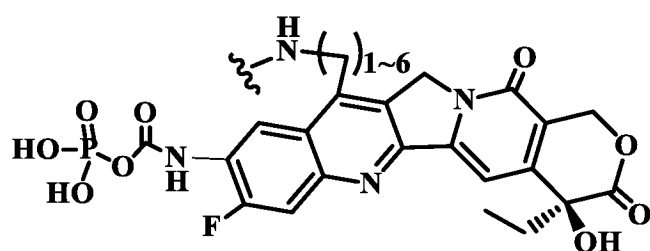
II-34,



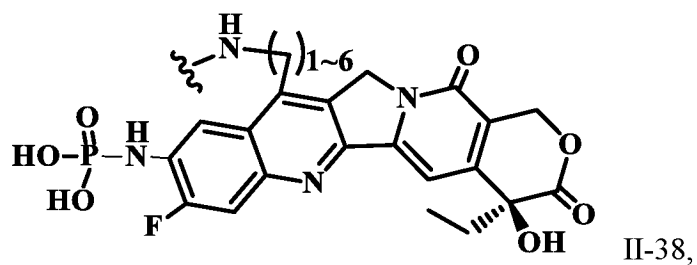
II-35,



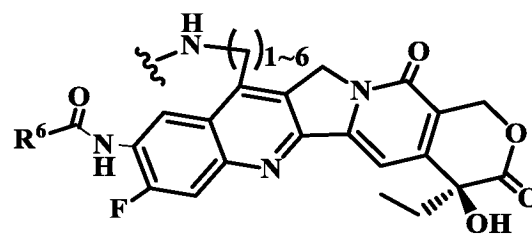
II-36,

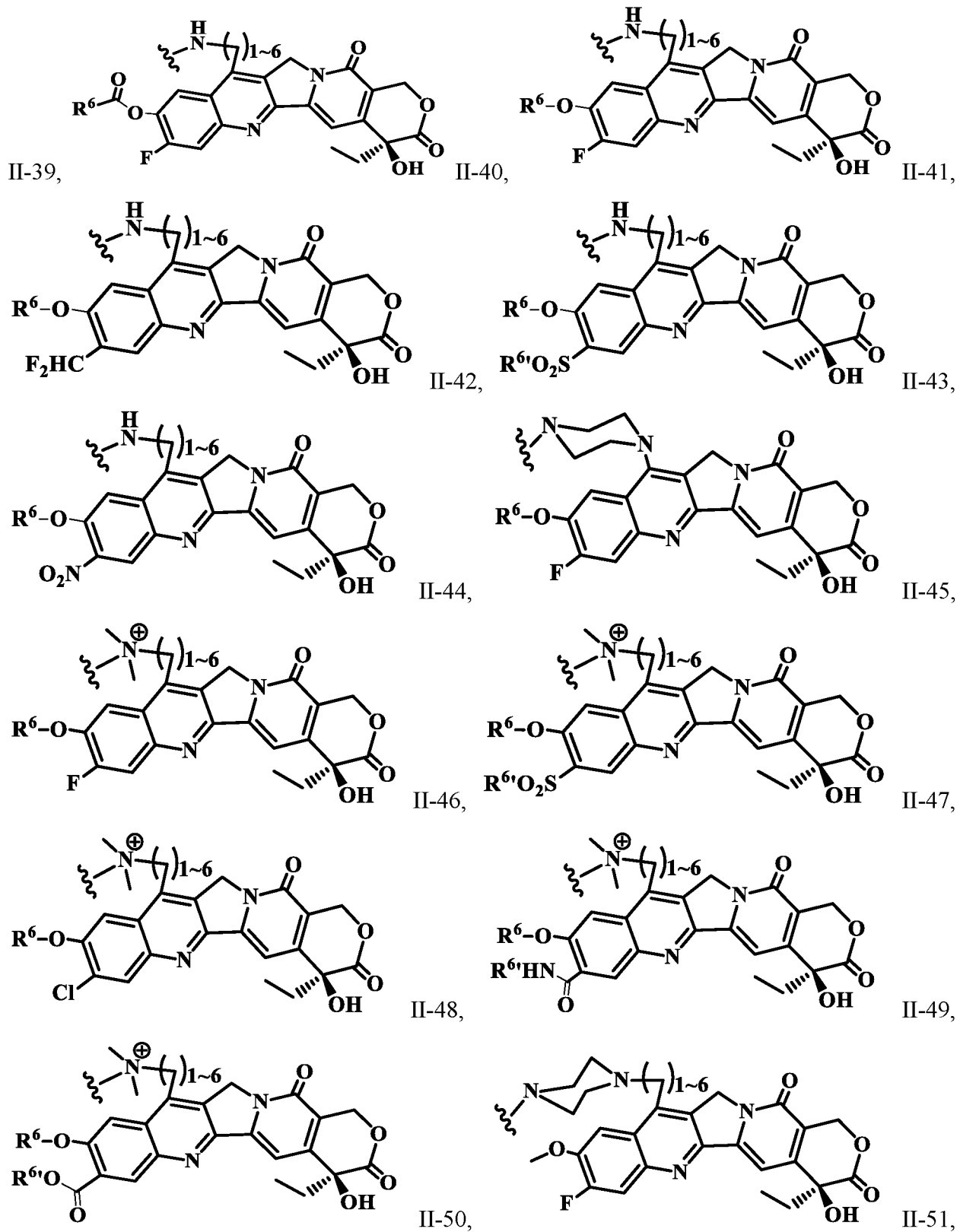


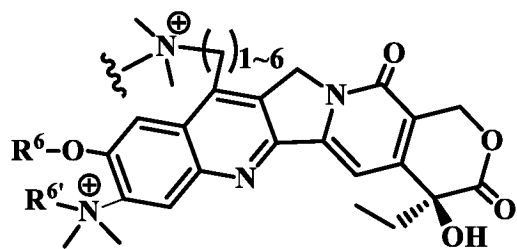
II-37,



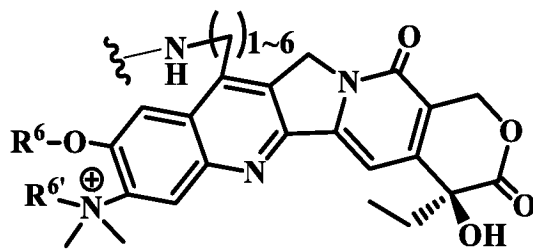
II-38,



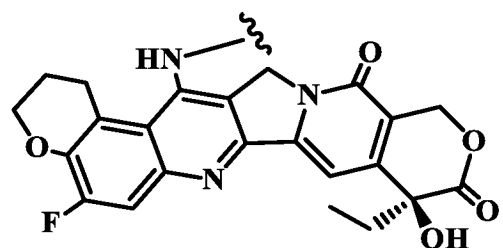




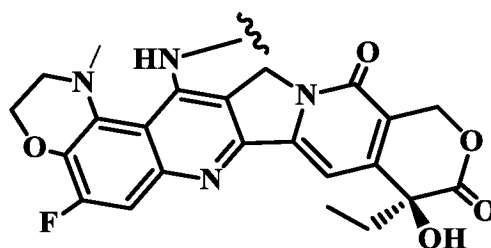
II-52,



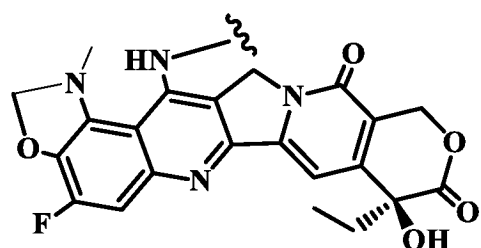
II-53,



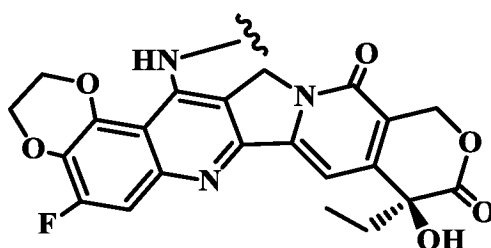
II-54,



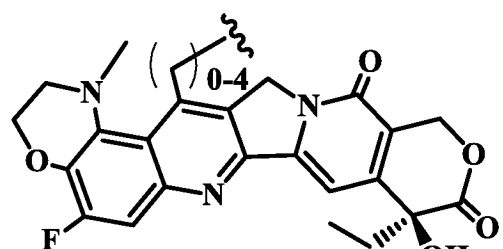
II-55,



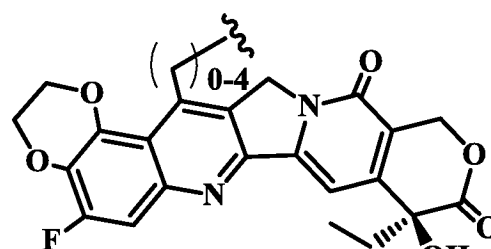
II-56,



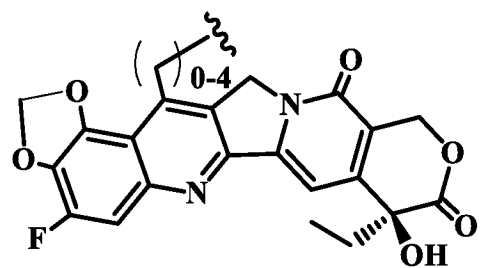
II-57,



II-58,



II-60,



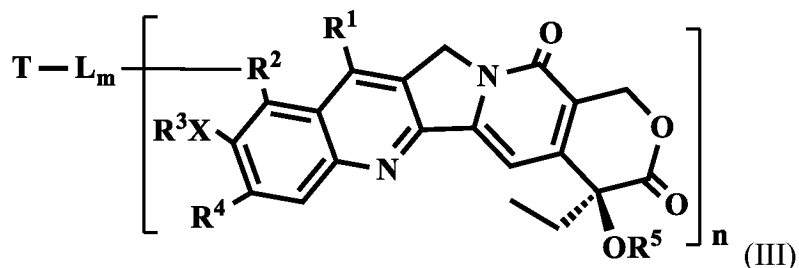
II-61,

или представляют собой их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где R^6 и $R^{6'}$ являются такими же, как определено выше;

где « ζ » представляет собой место присоединения к линкеру L формулы (II).

В другом конкретном воплощении конъюгат связывающаяся с клеткой молекула-аналог камптотецина имеет формулу (III):



или представляет собой его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где Т представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ представляет собой линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH или O;

R² представляет собой NH, NR⁶, -N⁺R⁶R^{6'}-, O, S, линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкиловый спирт, аминоалкиламин, оксилалкиловый спирт, оксилалкиламин, аминоалкил, оксилалкил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид;

R³ независимо представляет собой H, R⁶NHC(O), R⁶OC(O), SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, R⁶C(O), C(O)NR⁶R^{6'}; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый

спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NHR⁶, N(R⁶)(R^{6'}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6'})(R^{6''});

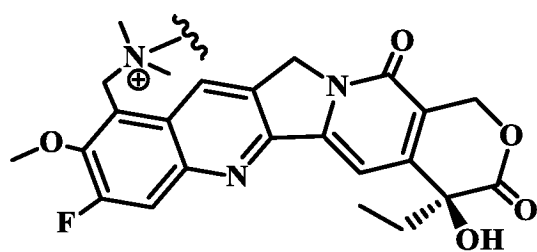
X представляет собой NH или O;

R⁵ представляет собой H, C(O)OR⁶, C(O)NHR⁶, R⁶C(O), линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

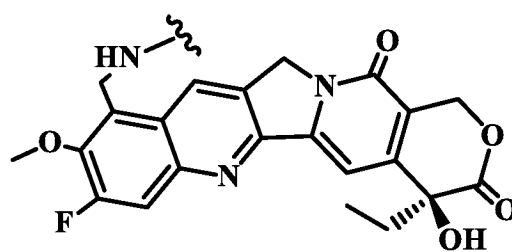
R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R² может отсутствовать, и C-9 непосредственно связывается с L, и R², R³, X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

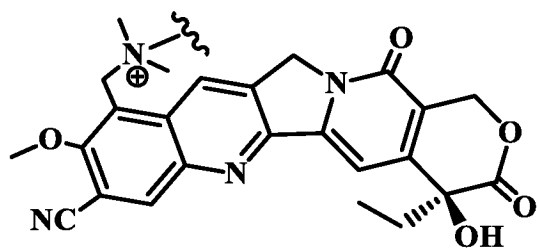
Иллюстративные соединения, приведенные внутри скобок в формулах (III), имеют структуры:



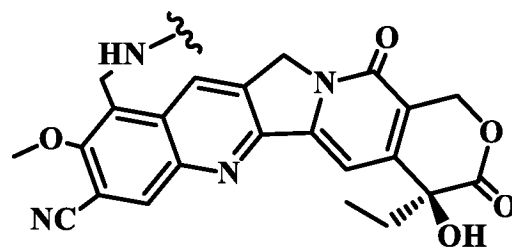
III-1,



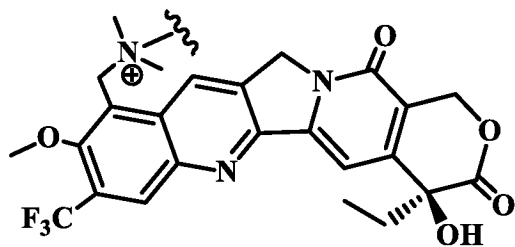
III-2,



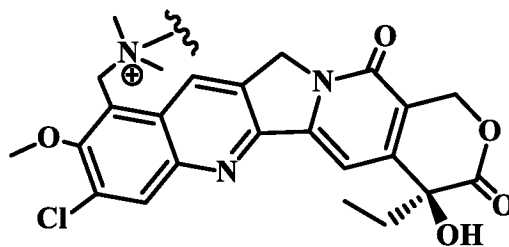
III-3,



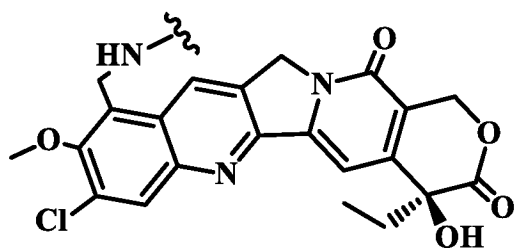
III-4,



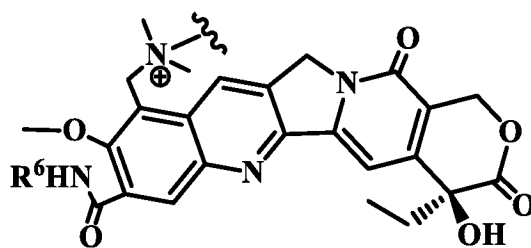
III-5,



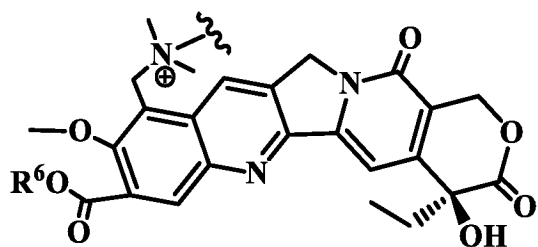
III-6,



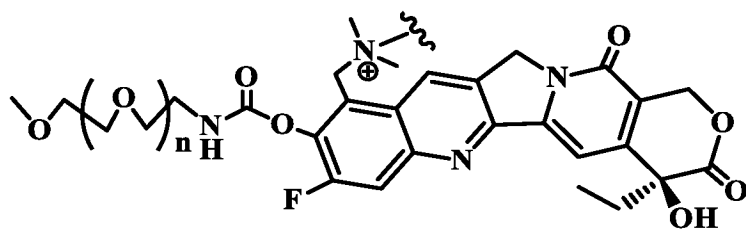
III-7,



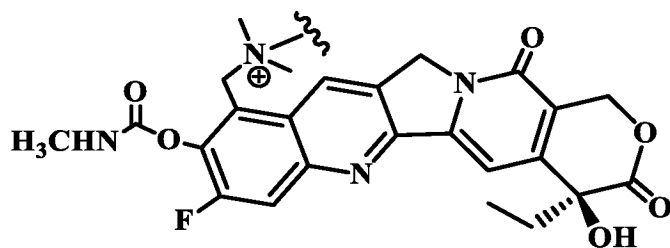
III-8,



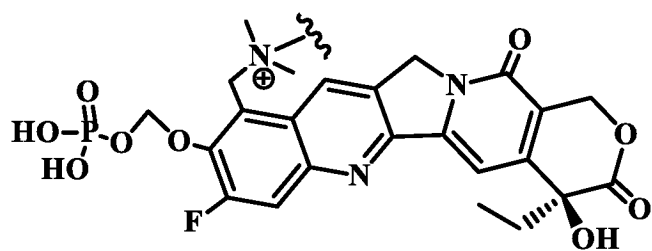
III-9,



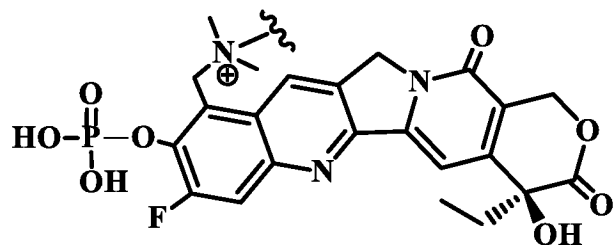
III-10,



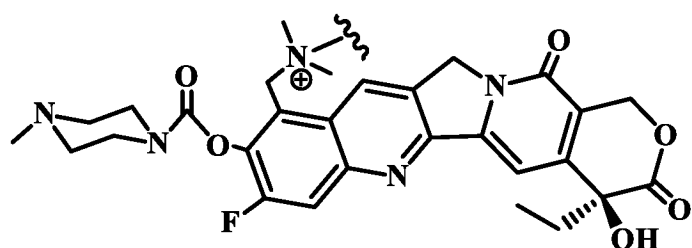
III-11,



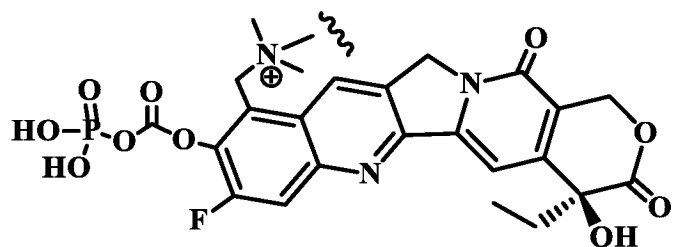
III-12,



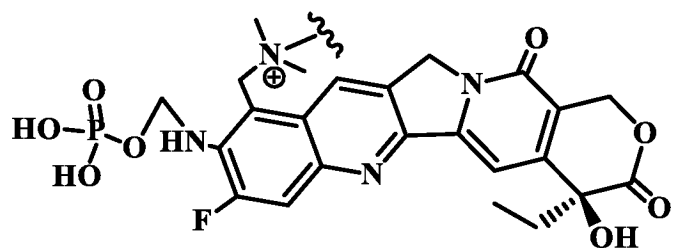
III-13,



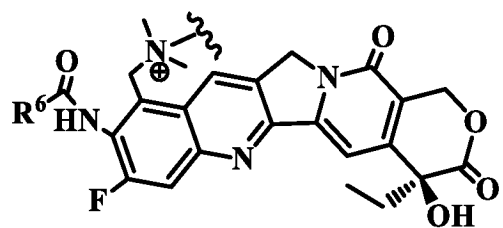
III-14,



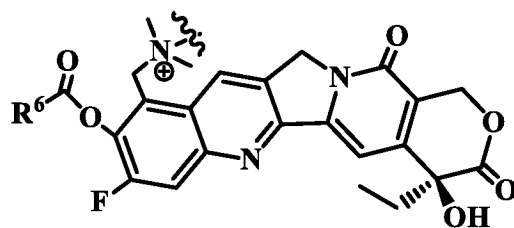
III-15,



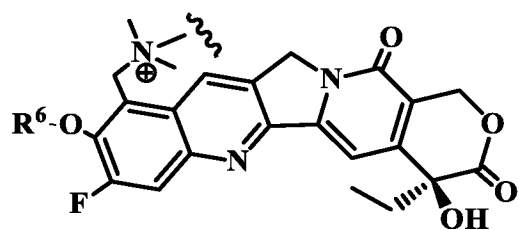
III-16,



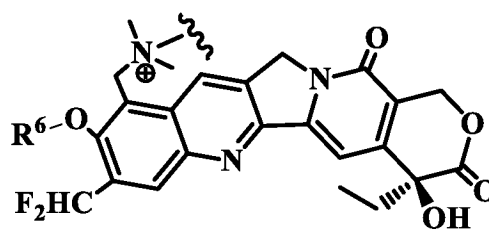
III-17,



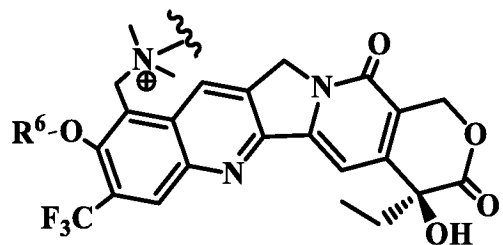
III-18,



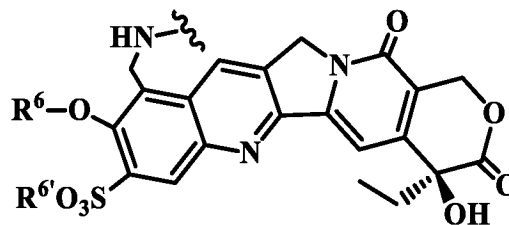
III-19,



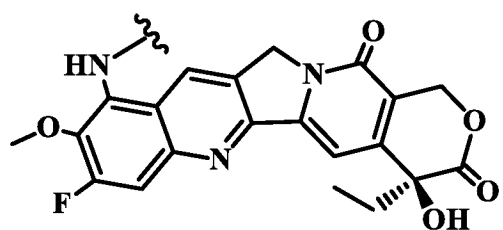
III-20,



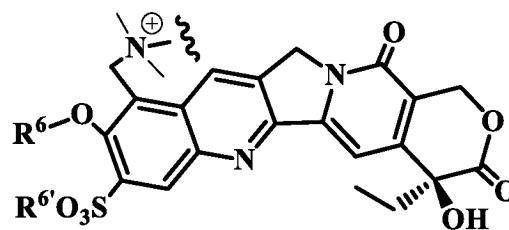
III-21,



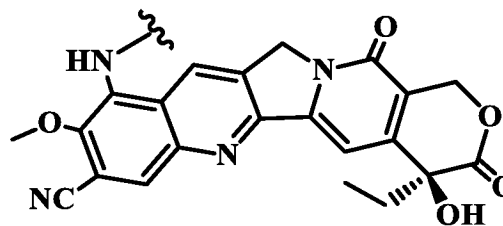
III-22,



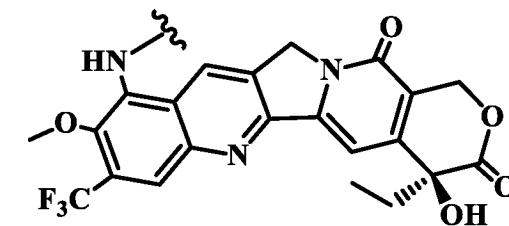
III-23,



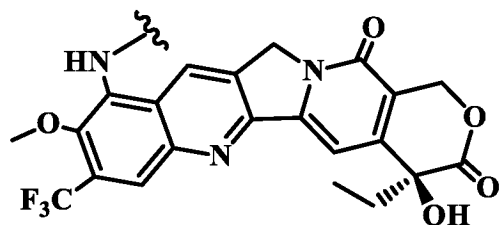
III-24,



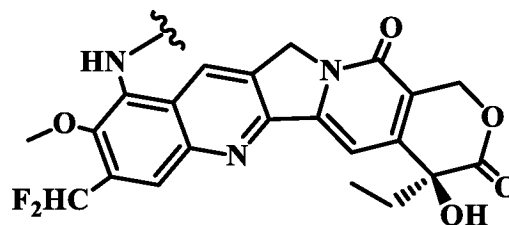
III-25,



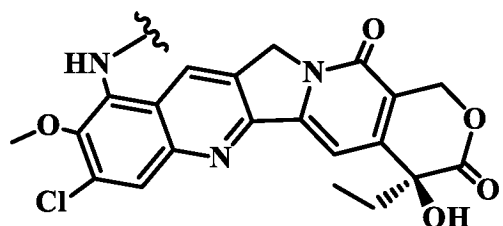
III-26,



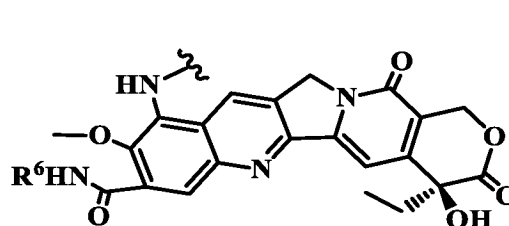
III-27,



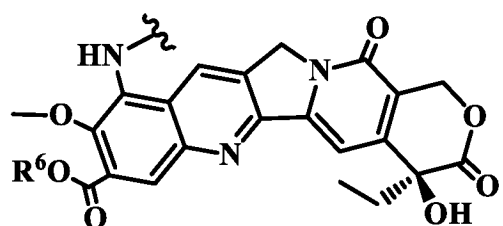
III-28,



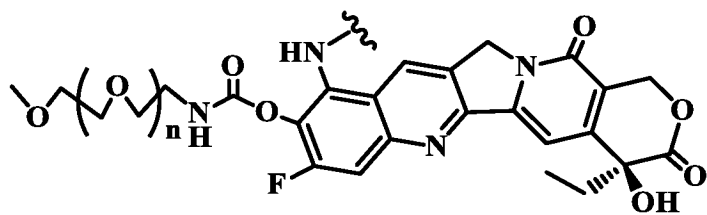
III-29,



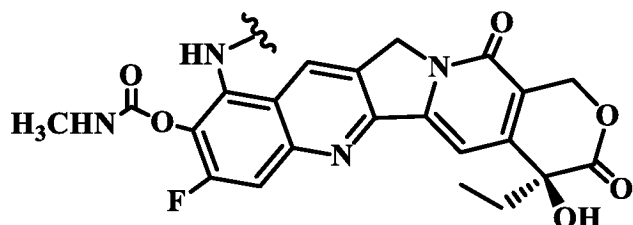
III-30,



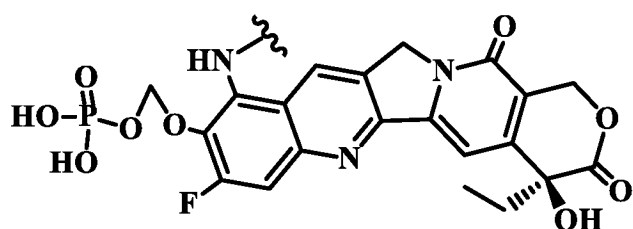
III-31,



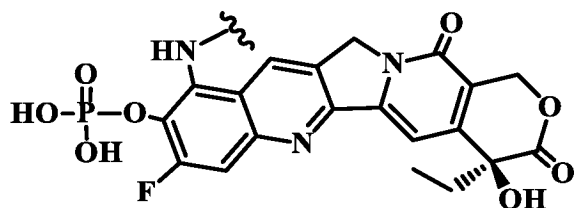
III-32,



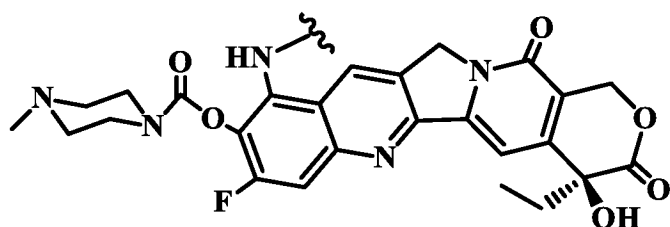
III-33,



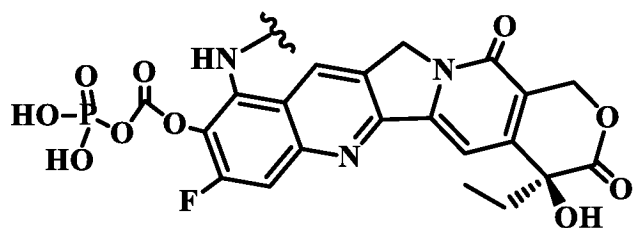
III-34,



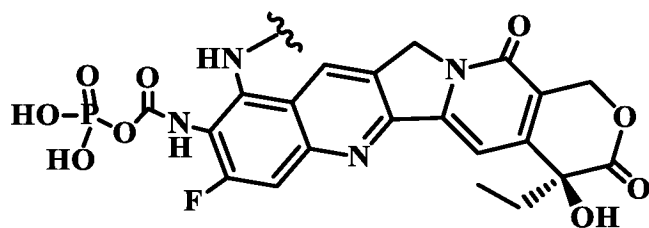
III-35,



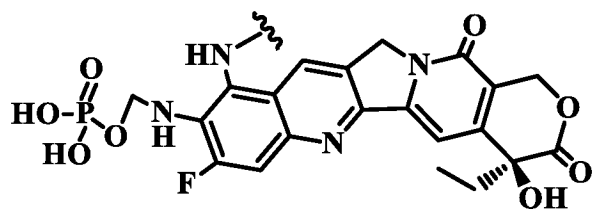
III-36,



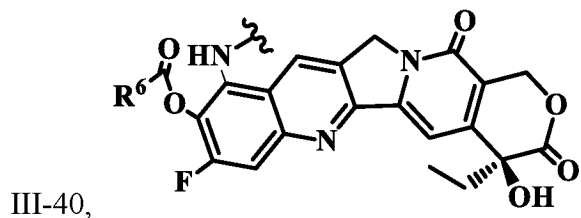
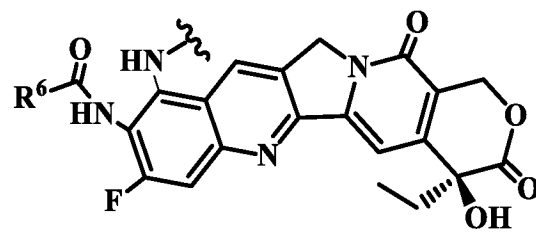
III-37,



III-38,

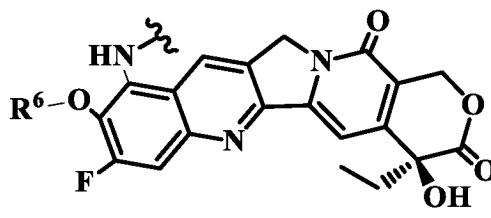


III-39,

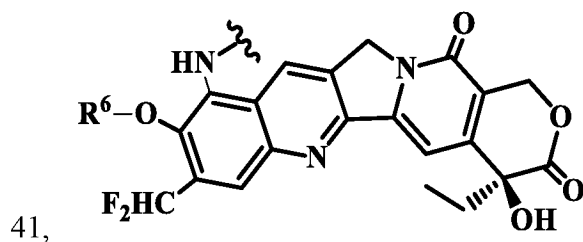


III-40,

III-41,



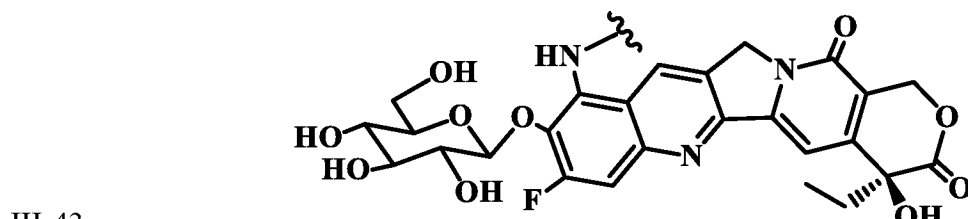
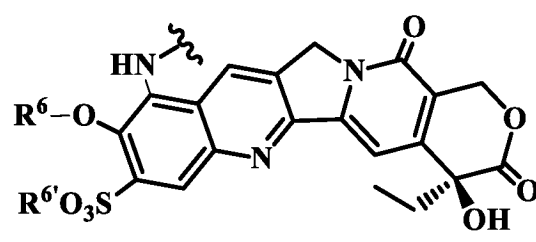
III-



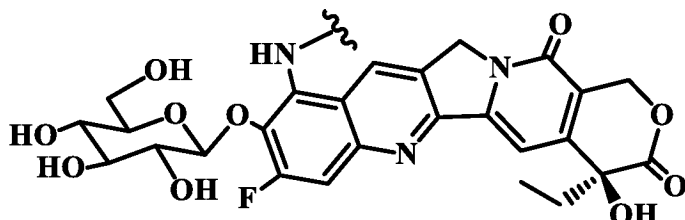
41,



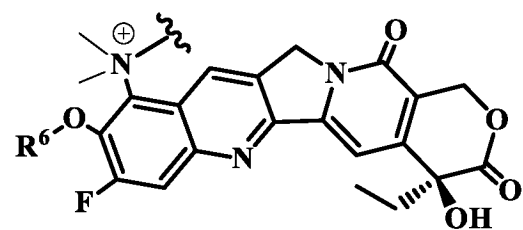
III-42,



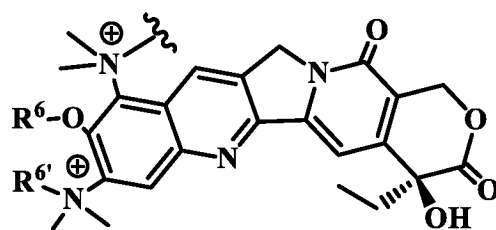
III-43,



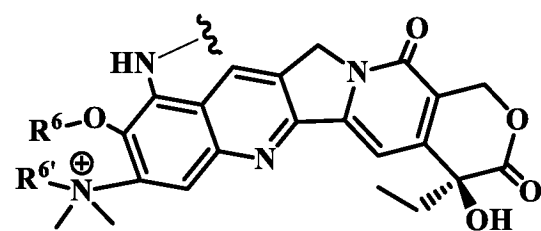
III-44,



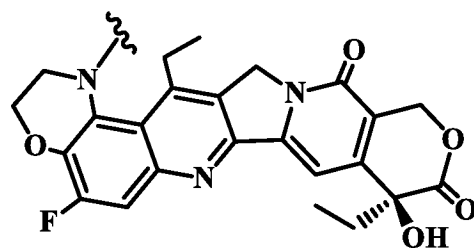
III-45,



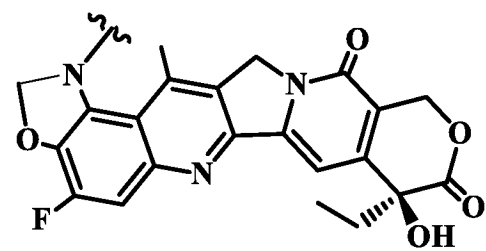
III-46,



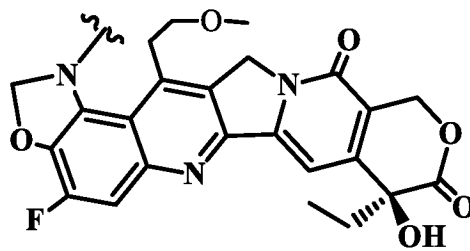
III-47,



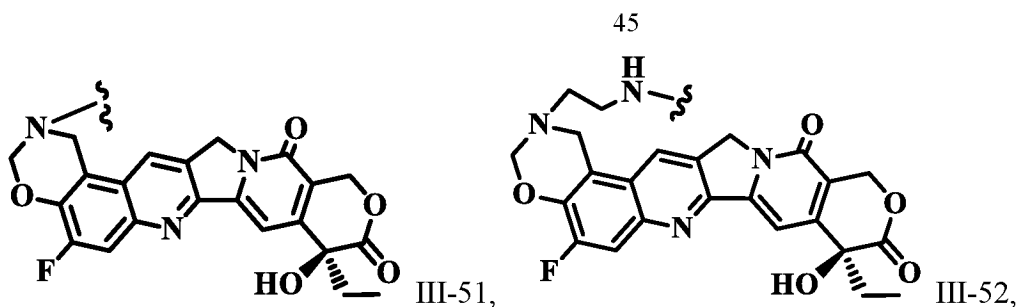
III-48,



III-49,



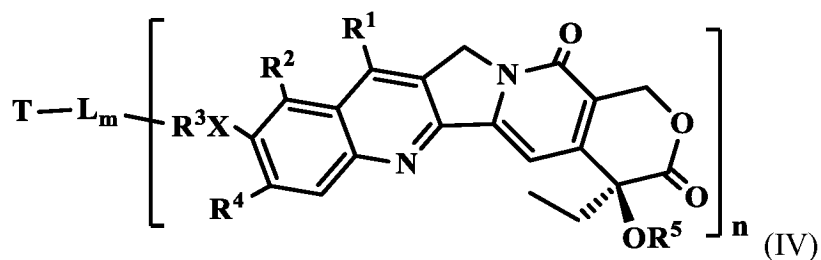
III-50,



или представляют собой их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где R^6 и $R^{6'}$ независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклический, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли.

В другом конкретном воплощении конъюгат связывающаяся с клеткой молекула-аналог камптотецина имеет формулу (IV):



или представляет собой его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, $NR^6R^{6'}$, $-N^+R^6R^{6'}R^{6''}$, OH, SH, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклический,

оксилциклоалкил, аминциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH_2 или OH ;

R^3 независимо представляет собой $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$, $\text{R}^6\text{NHC(O)}$, $\text{R}^6\text{OC(O)}$, SO_2R^6 , SO_3R^6 , PR^6R^6 , POR^6R^6 , $\text{CH}_2\text{OP(O)(OR}^6)_2$, $\text{C(O)OP(O)(OR}^6)_2$, $\text{PO(OR}^6)(\text{OR}^6)$, $\text{P(O)(OR}^6)\text{OP(O)(OR}^6)_2$, $\text{R}^6\text{C(O)}$, $\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$; линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим;

R^4 представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO_2 , SO_3H , OR^6 , SR^6 , $\text{S(O}_2)\text{R}^6$, $\text{NH(R}^6)\text{S(O}_2)\text{R}^6$, $\text{N(R}^6)(\text{R}^6)$, C(O)XR^6 , $\text{N}^+(\text{R}^6)(\text{R}^6)(\text{R}^6)$;

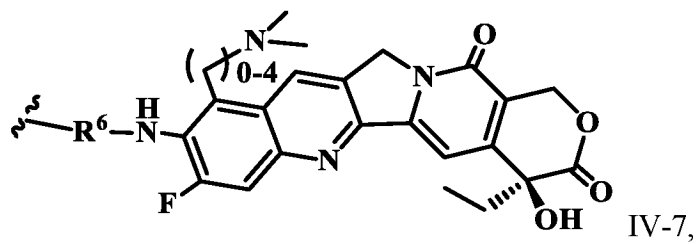
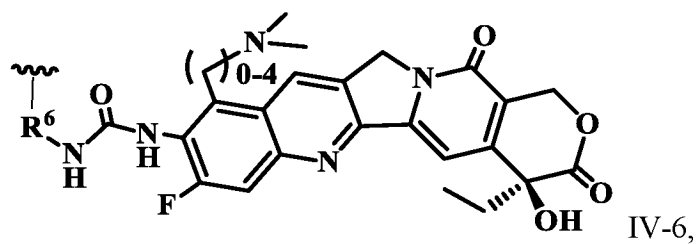
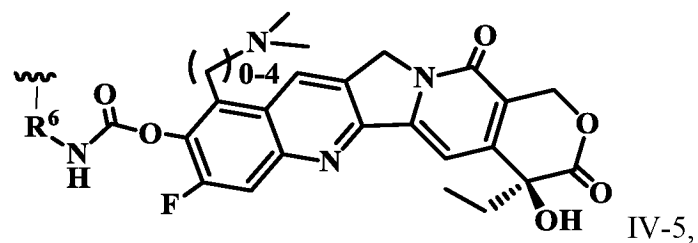
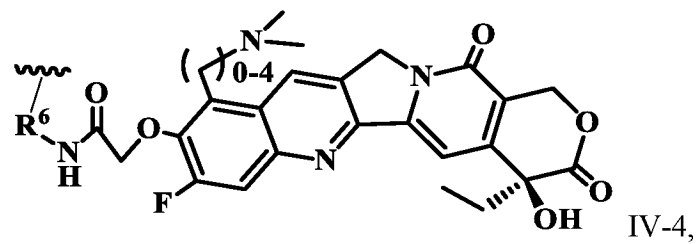
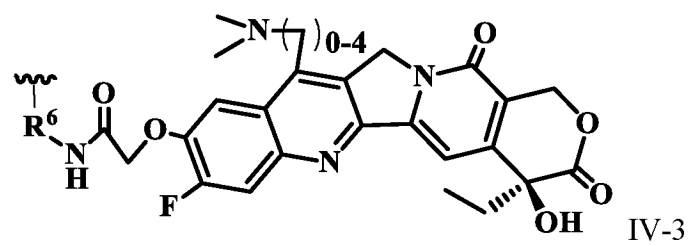
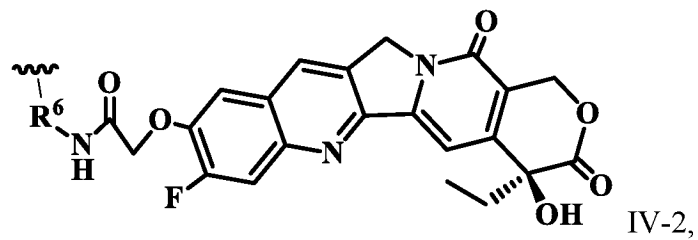
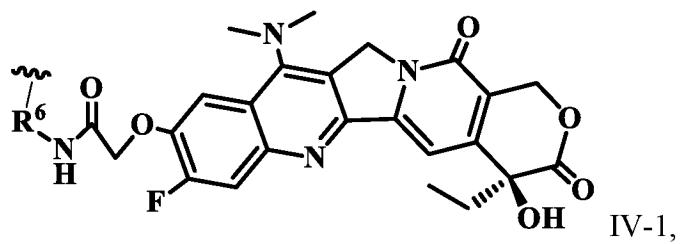
X представляет собой NH или O;

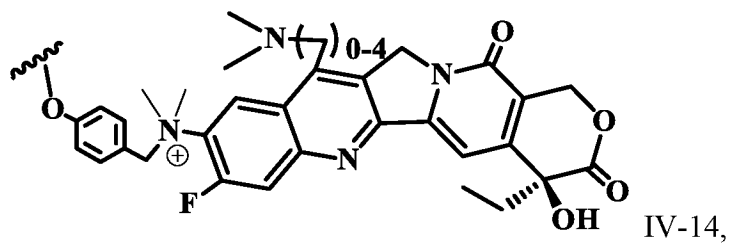
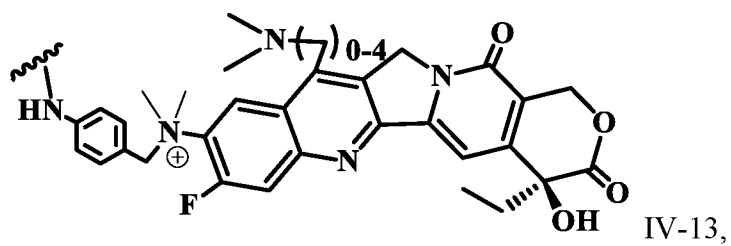
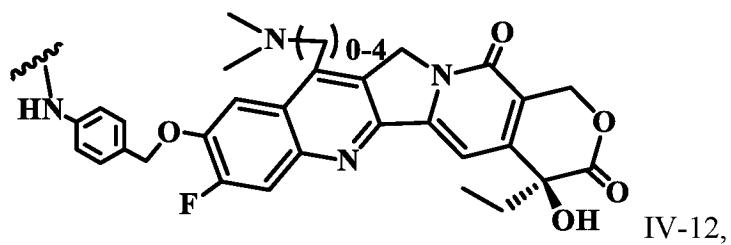
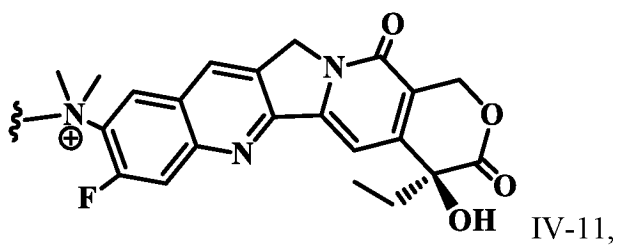
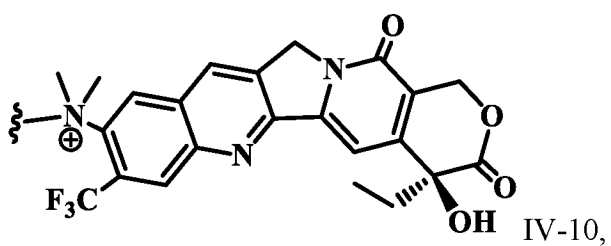
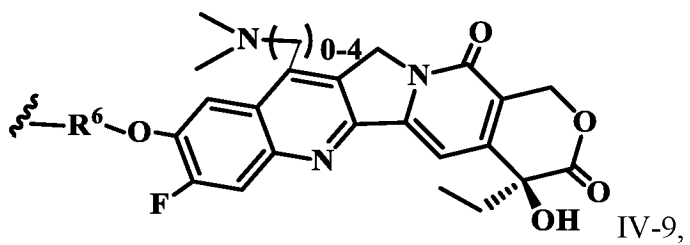
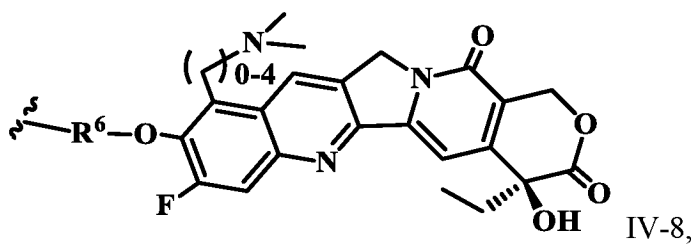
R^5 представляет собой H, C(O)OR^6 , C(O)NHR^6 , $\text{R}^6\text{C(O)}$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

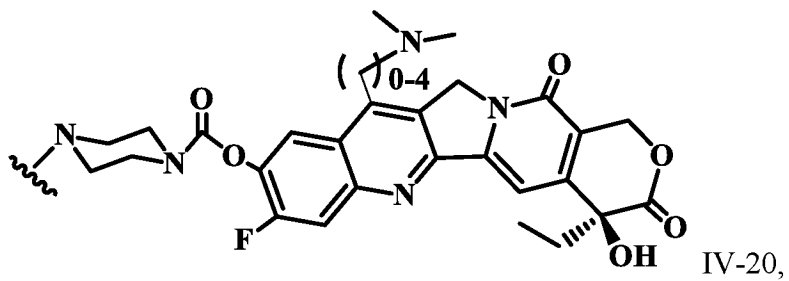
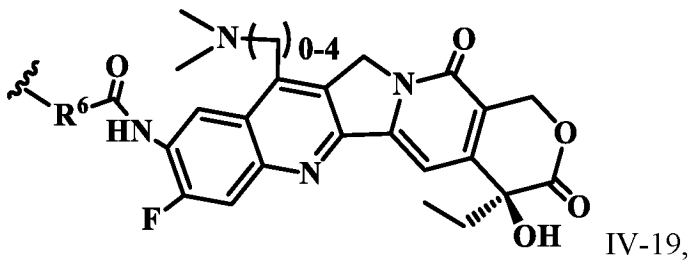
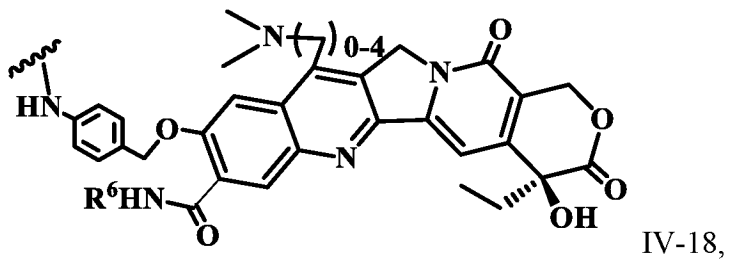
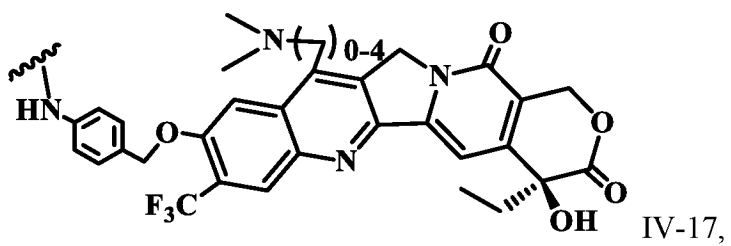
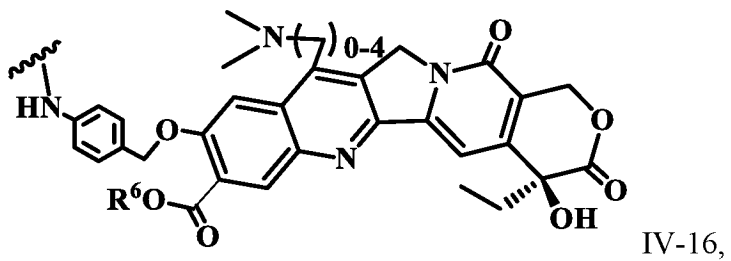
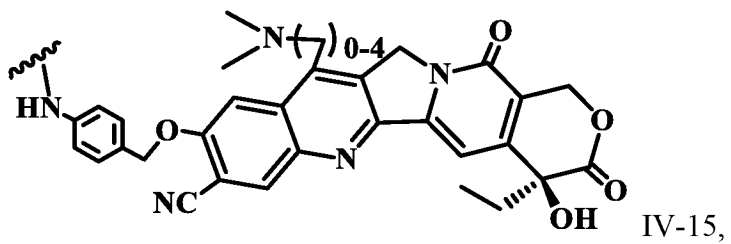
R^6 , R^6 и R^6 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

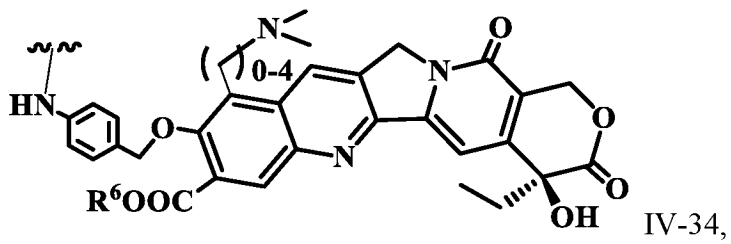
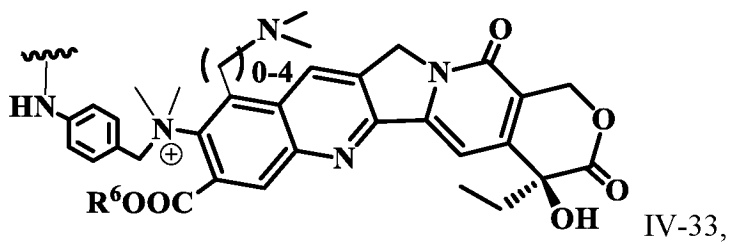
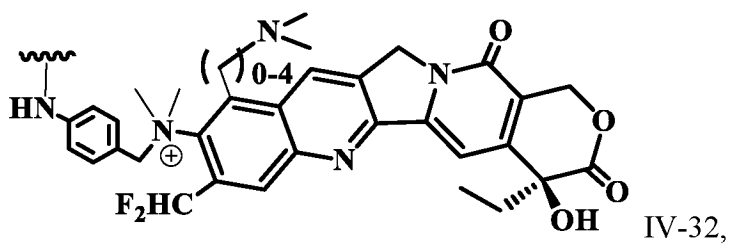
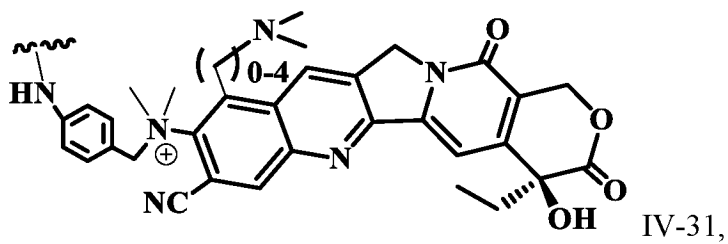
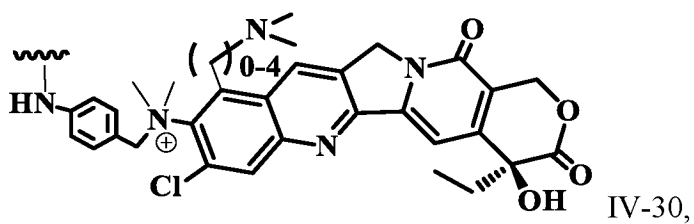
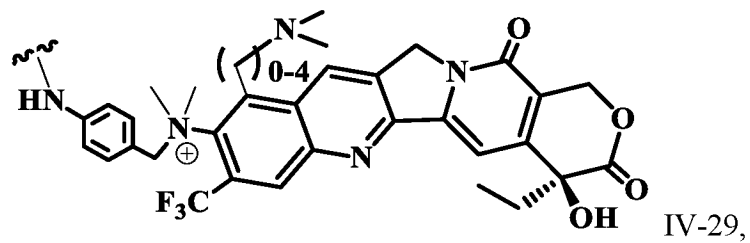
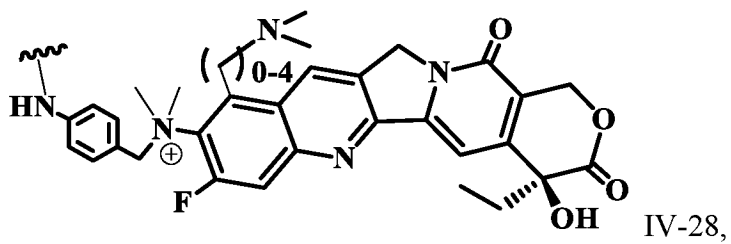
дополнительно, R^3 может отсутствовать, и X при C-10 непосредственно связывается с L, и R^2 , R^3 , X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

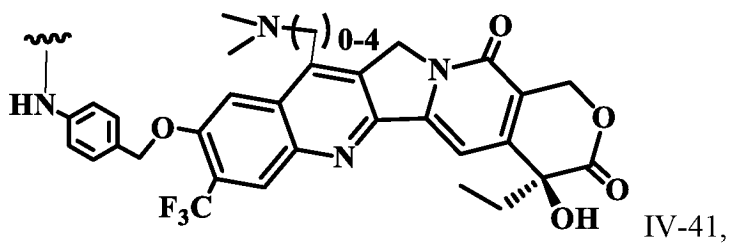
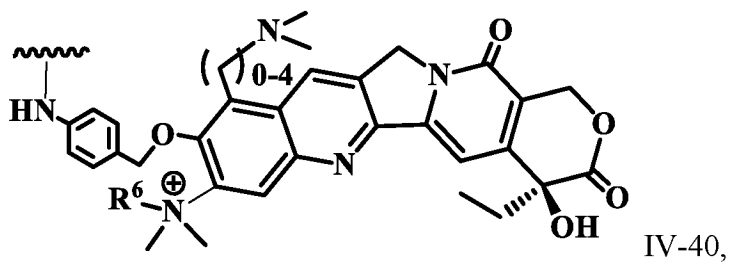
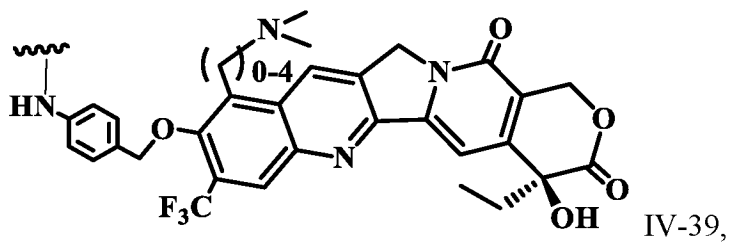
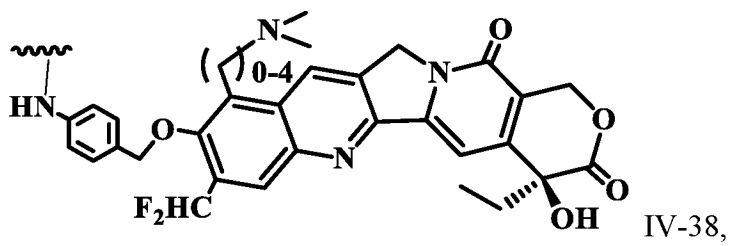
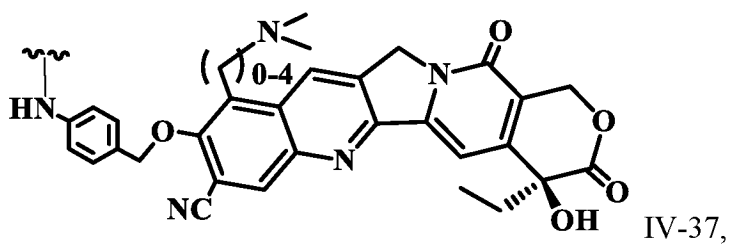
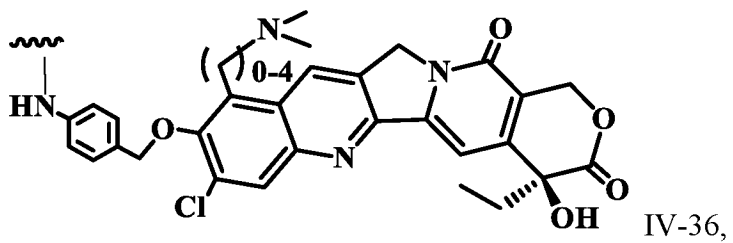
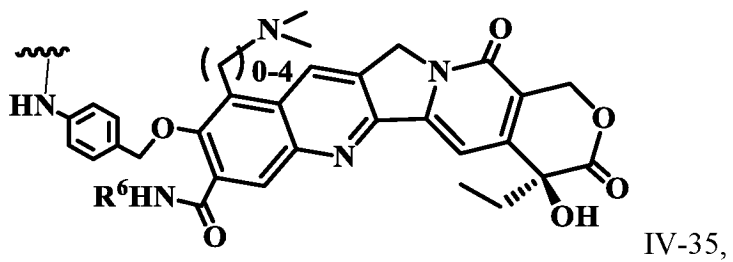
Иллюстративные соединения, приведенные внутри скобок в формулах (IV), имеют структуры:

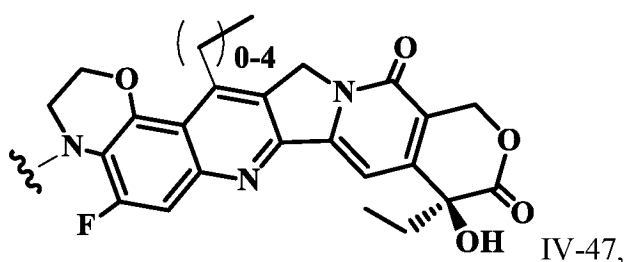
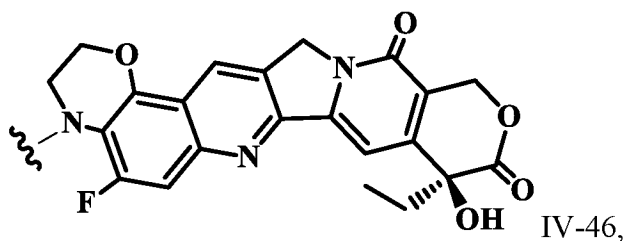
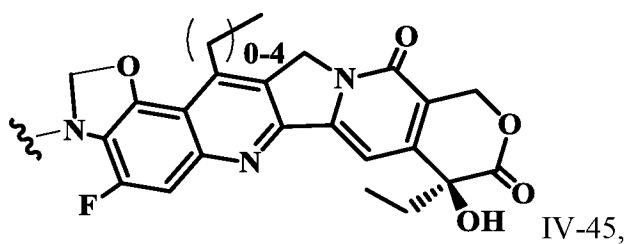
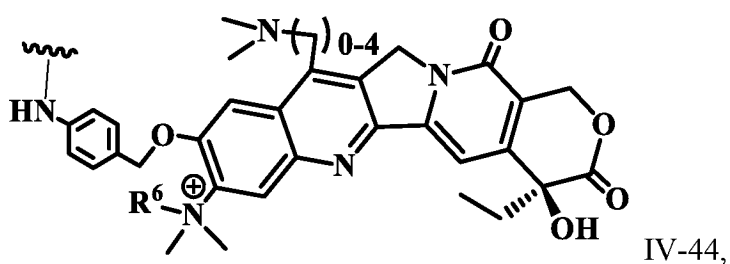
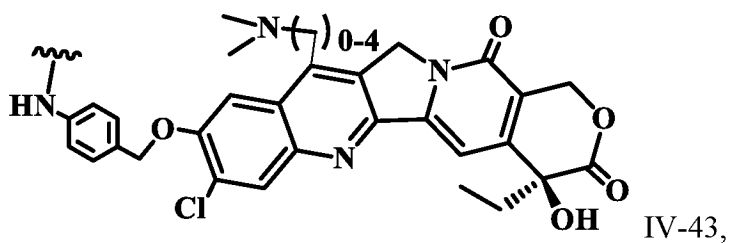
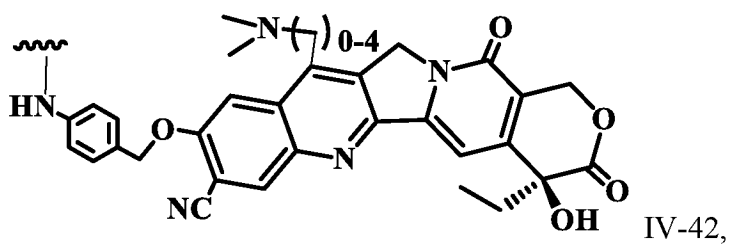








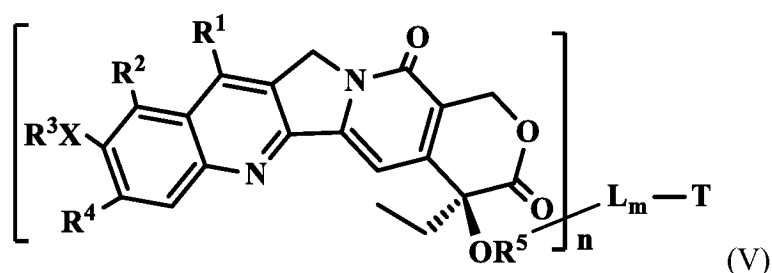




или представляют собой их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где « ζ », R^6 и $R^{6'}$ являются такими же, как определено выше.

В другом конкретном воплощении конъюгат связывающаяся с клеткой молекула-

аналог камптотецина имеет формулу (V):



или представляет собой его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ и R² независимо представляют собой H, NR⁶R^{6'}, -N⁺R⁶R^{6'}R^{6''}, OH, SH, линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой R⁶NHC(O)-, R⁶C(O)-, R⁶SO₂, -SO₂NHR⁶, R⁶OC(O), R^{6'}SO₂R⁶-, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, R⁶C(O), C(O)NR⁶R^{6'}; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NH(R⁶)S(O₂)R^{6'}, N(R⁶)(R^{6''}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6''})(R^{6'''});

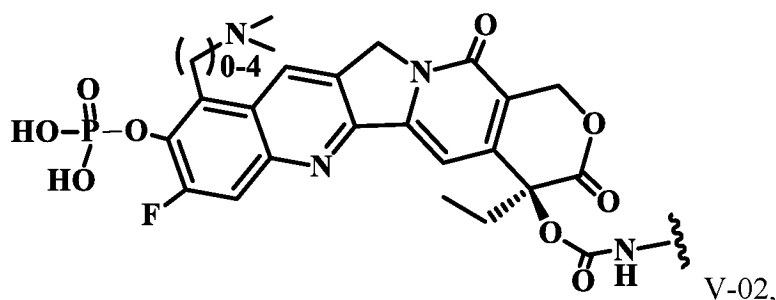
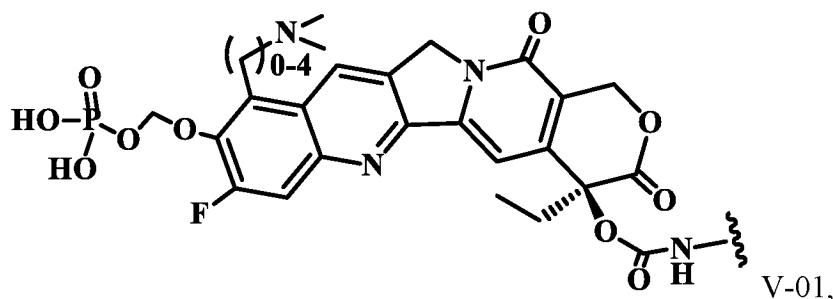
X представляет собой NH или O;

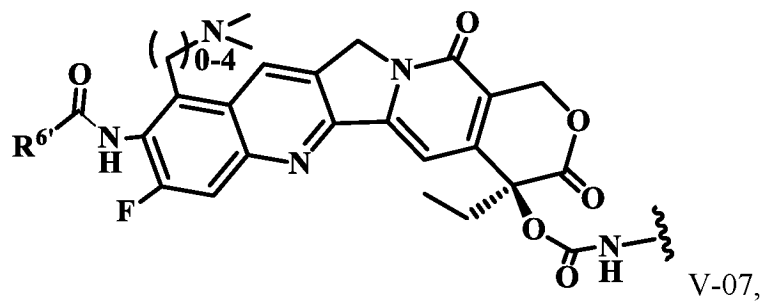
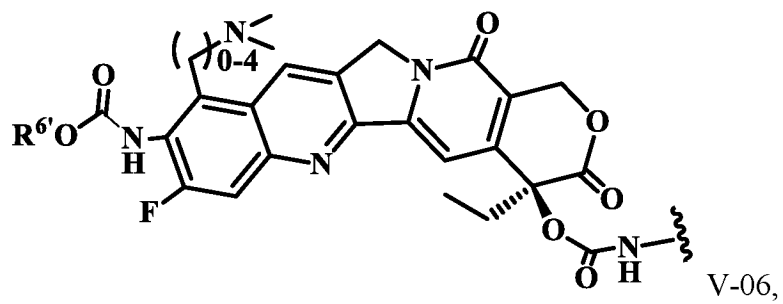
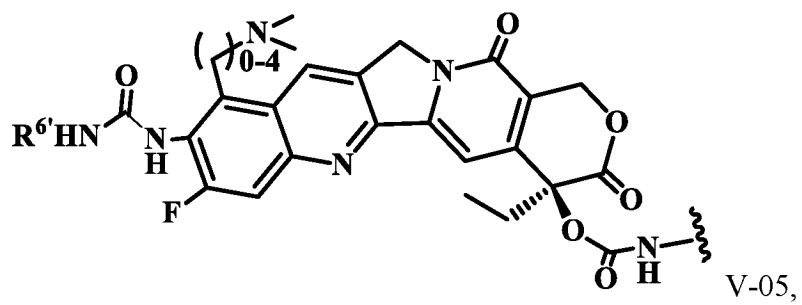
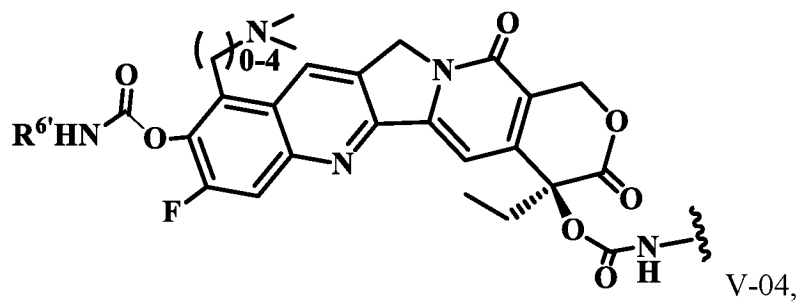
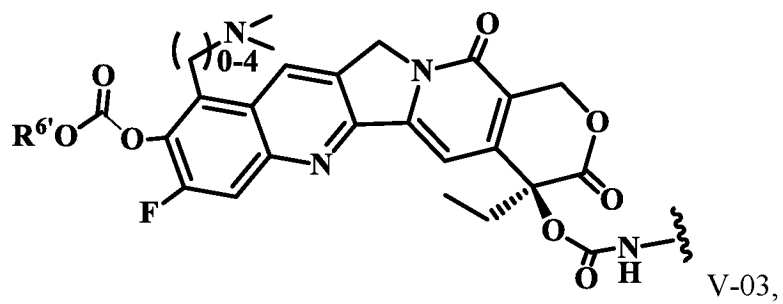
R^5 представляет собой $C(O)O$, $C(O)NH$, $R^6C(O)$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

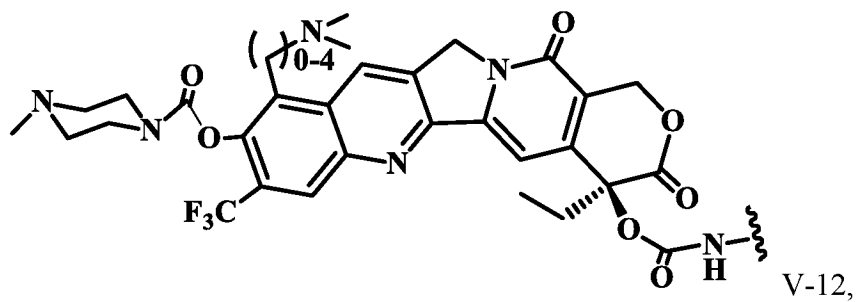
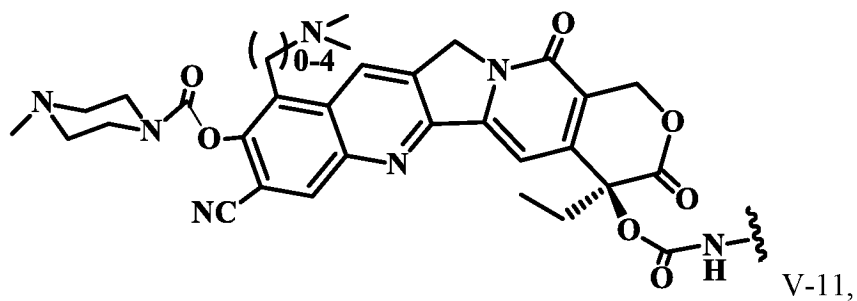
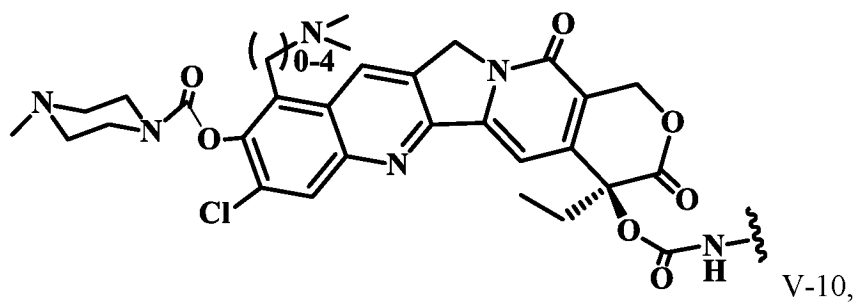
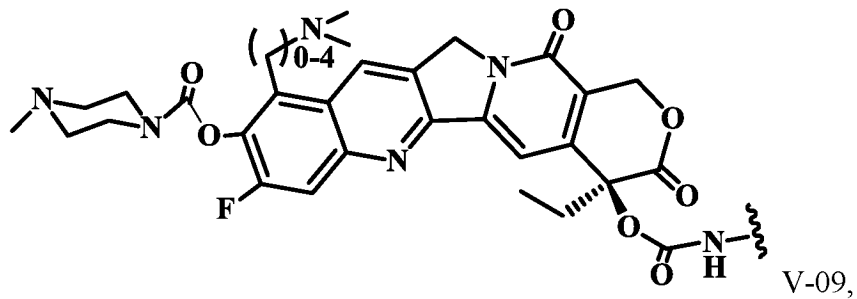
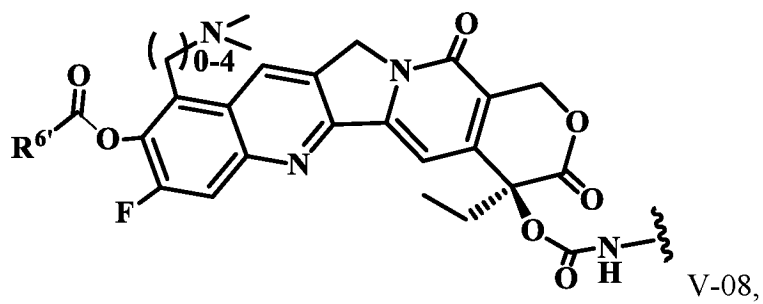
R^6 , $R^{6'}$ и $R^{6''}$ независимо представляют собой H , C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

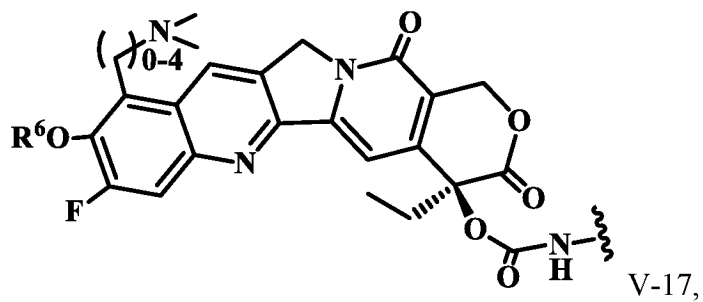
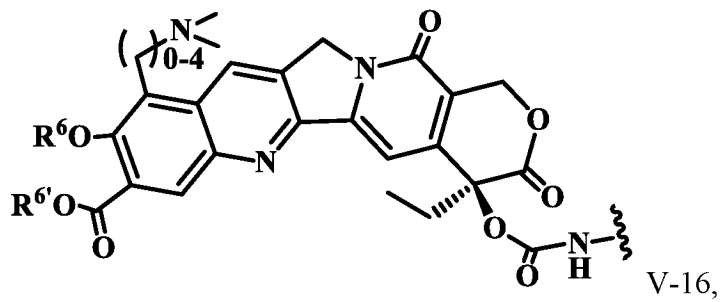
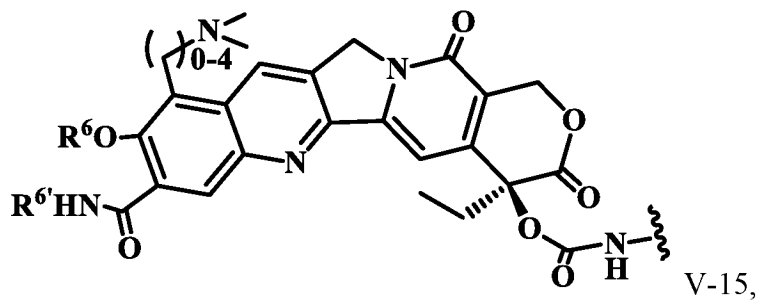
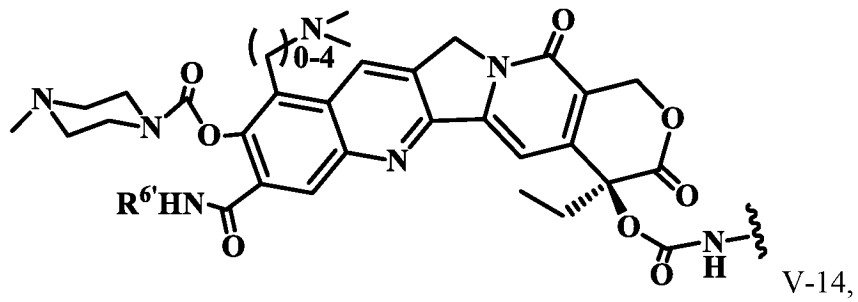
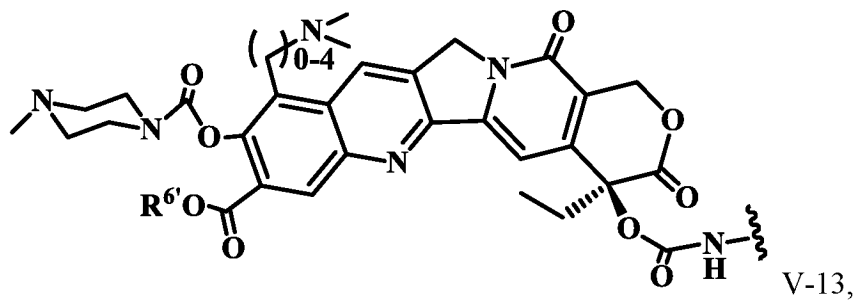
дополнительно, R^5 может отсутствовать, и O при $C-20$ непосредственно связывается с L , и R^2 , R^3 , X , $C-10$ и $C-9$ могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

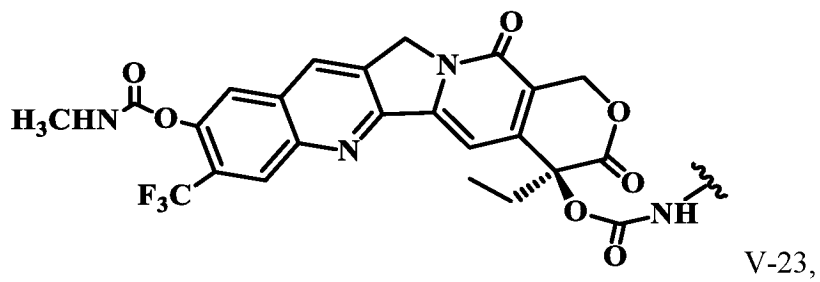
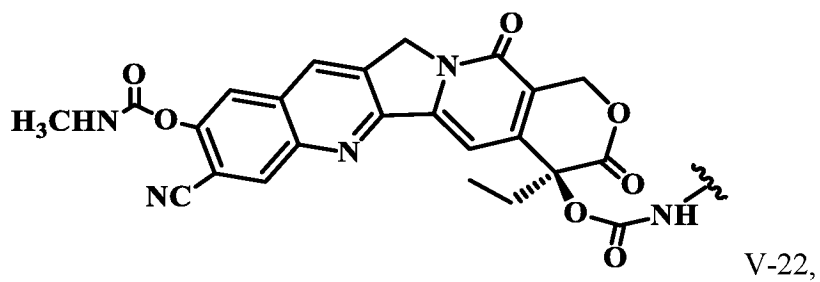
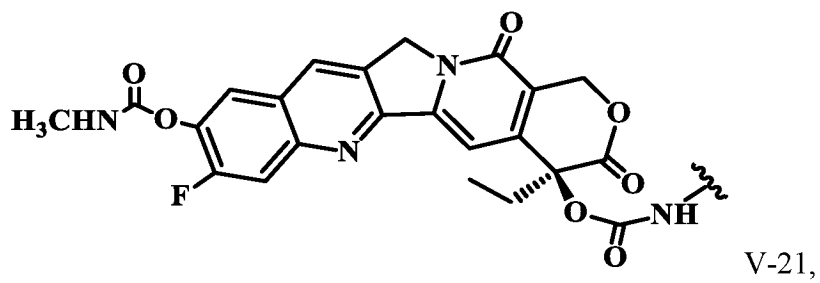
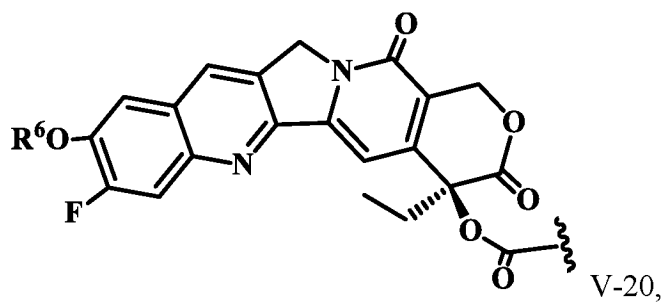
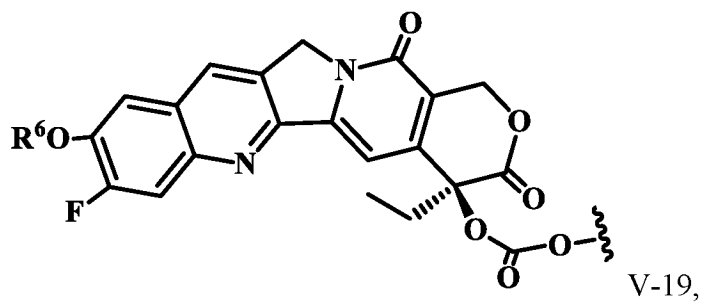
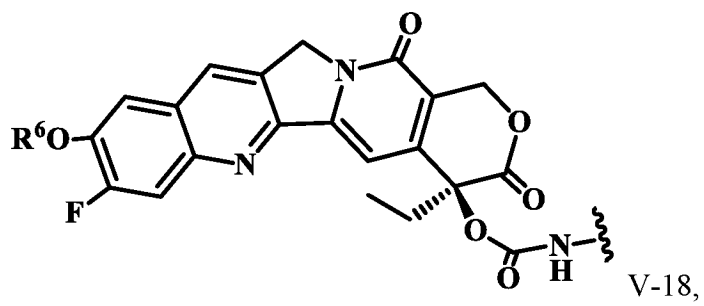
Иллюстративные соединения, приведенные внутри скобок в формулах (V), имеют структуры:

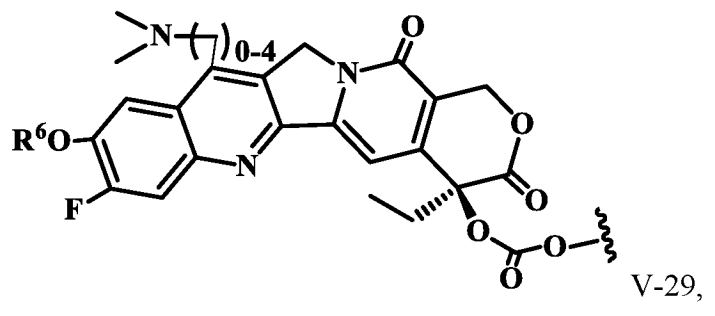
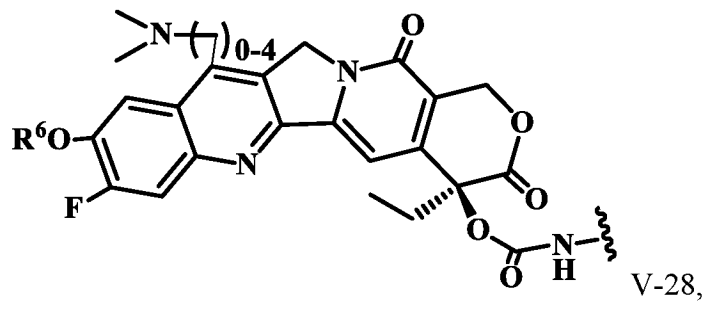
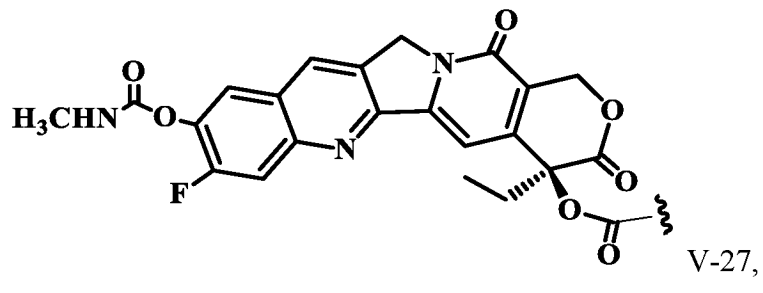
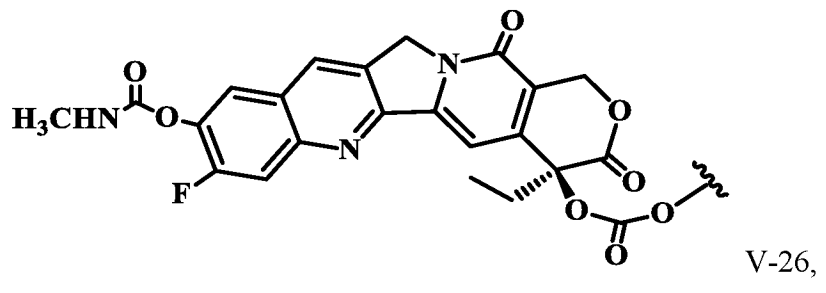
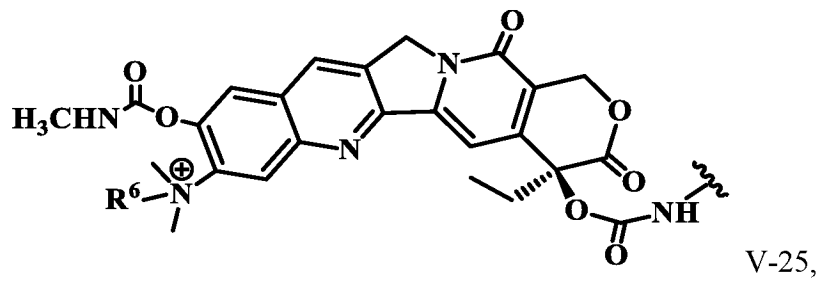
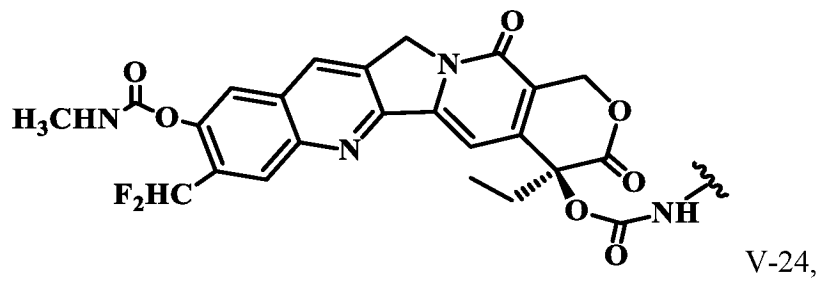


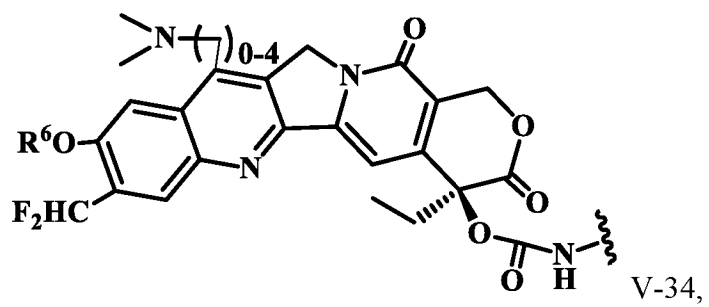
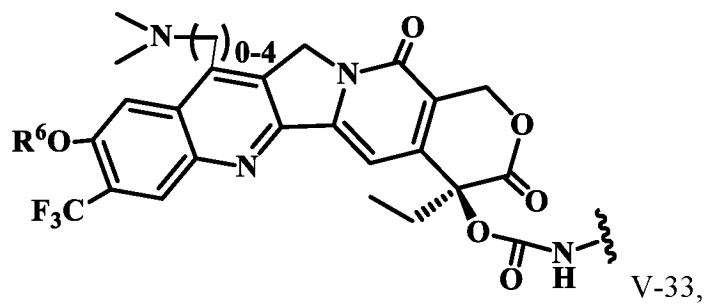
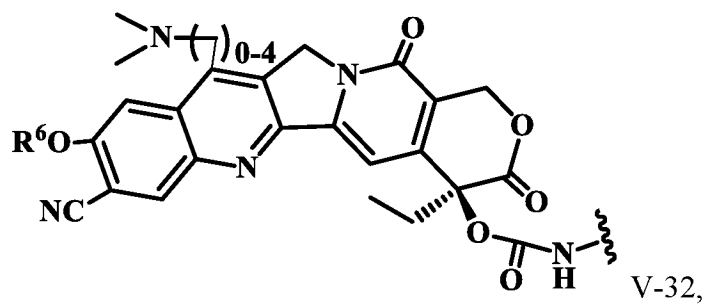
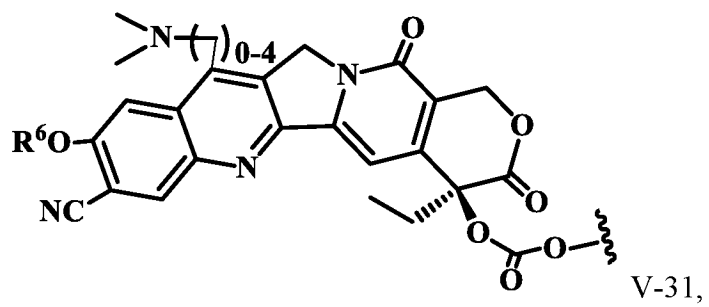
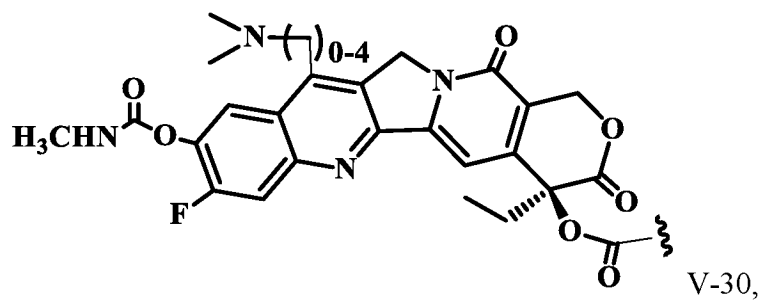


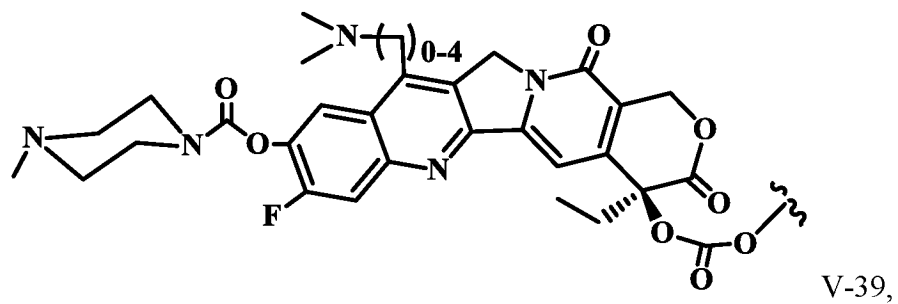
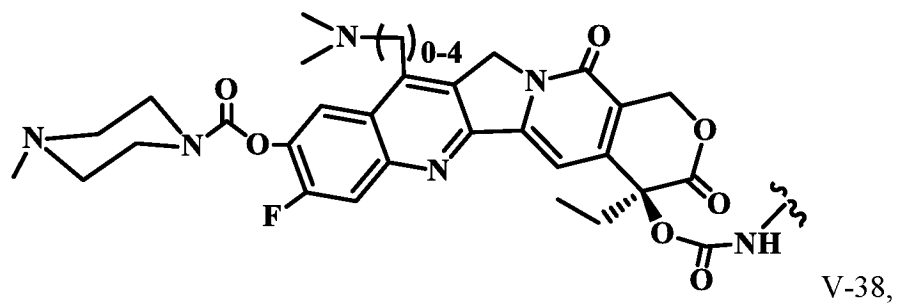
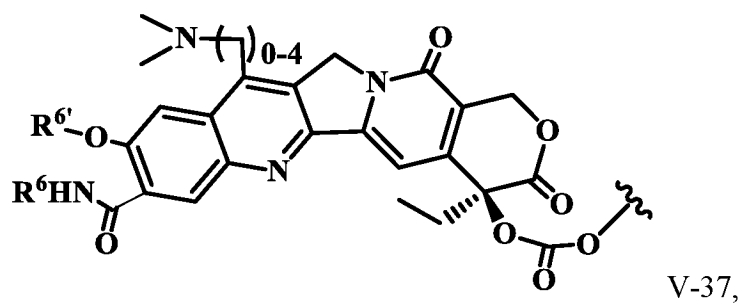
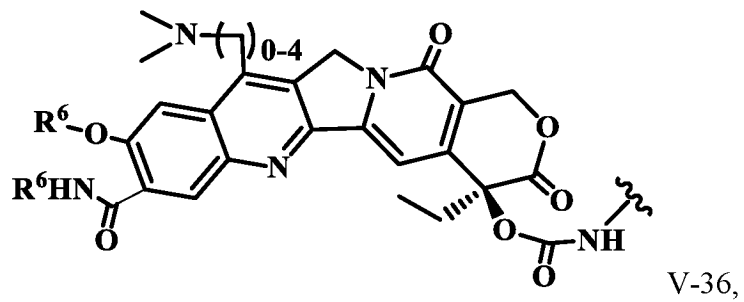
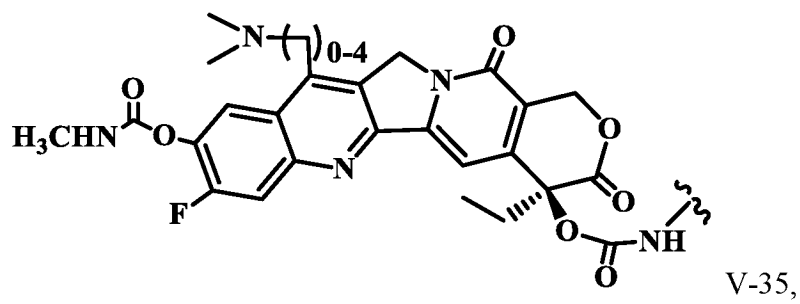


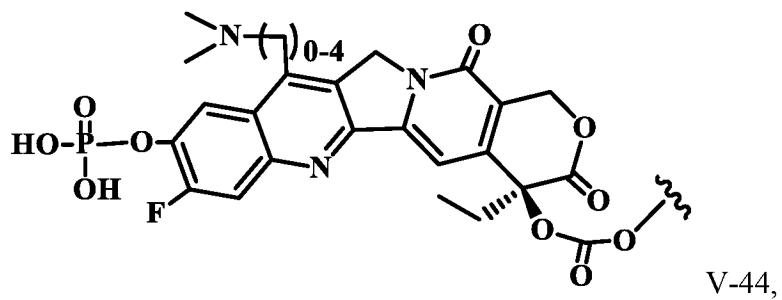
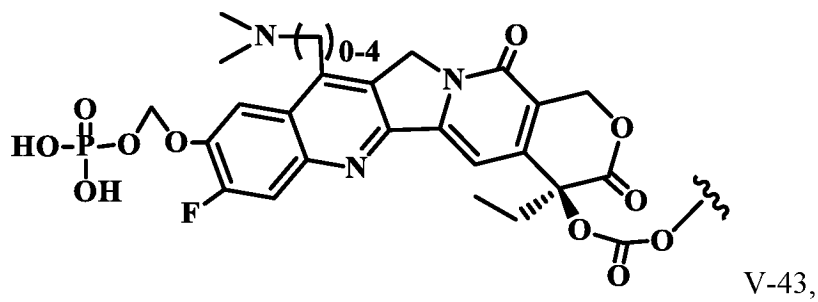
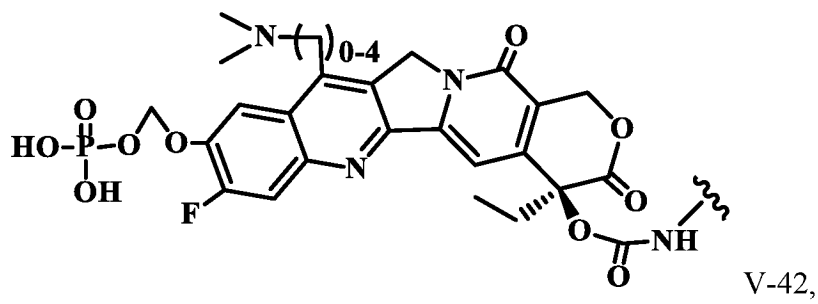
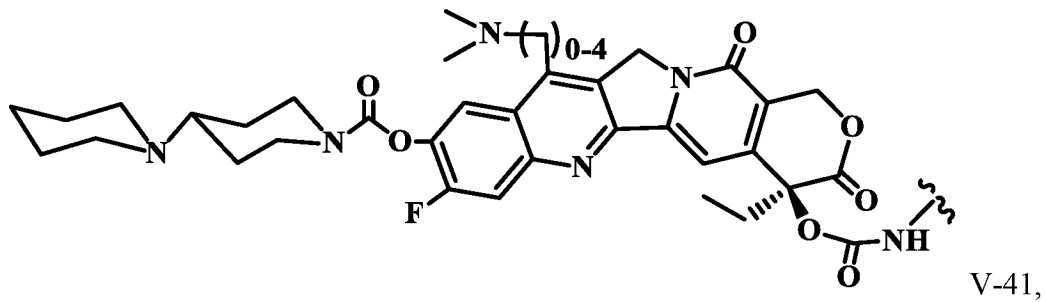
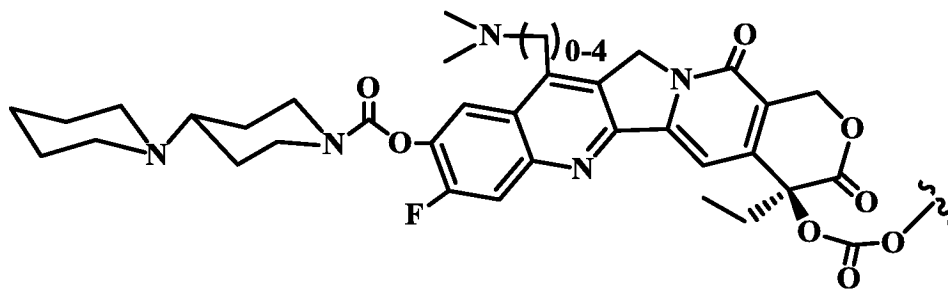


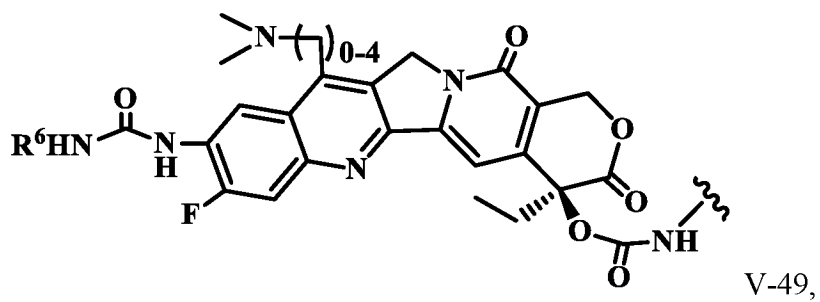
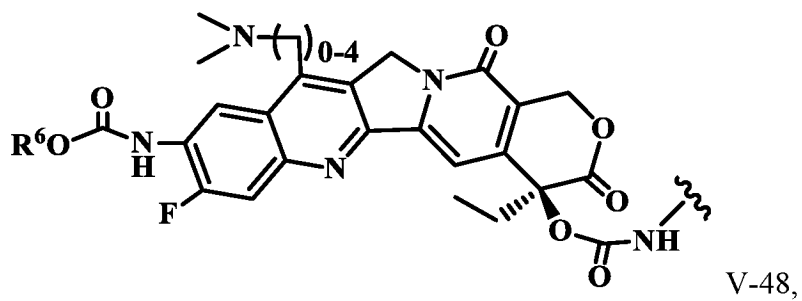
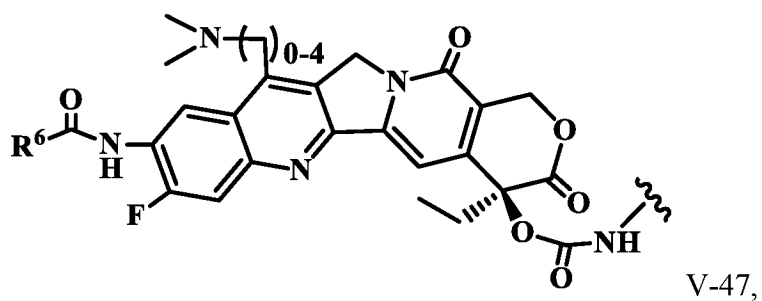
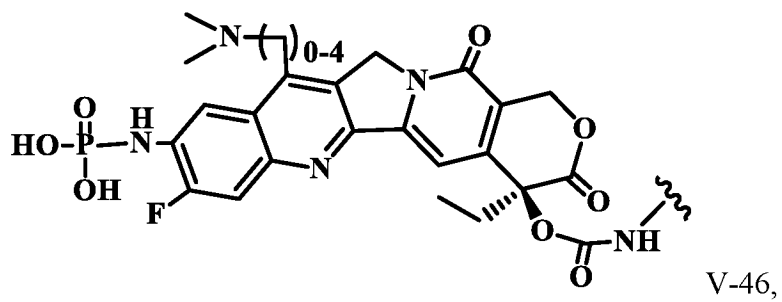
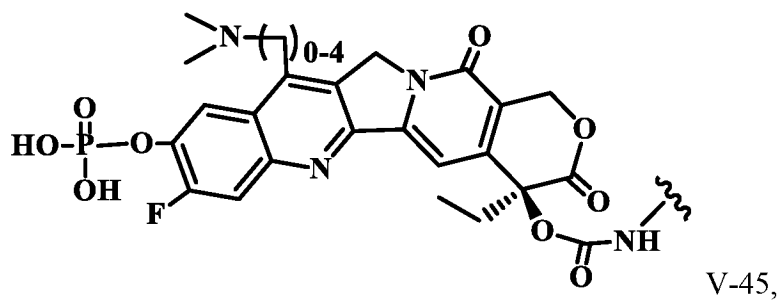


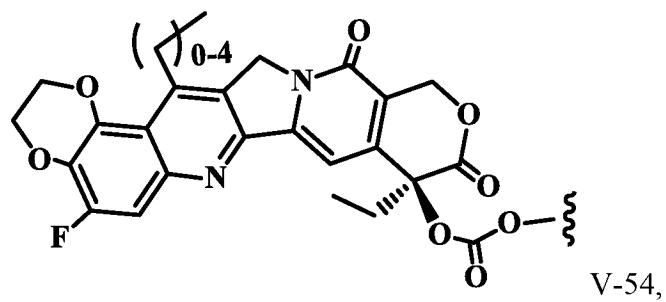
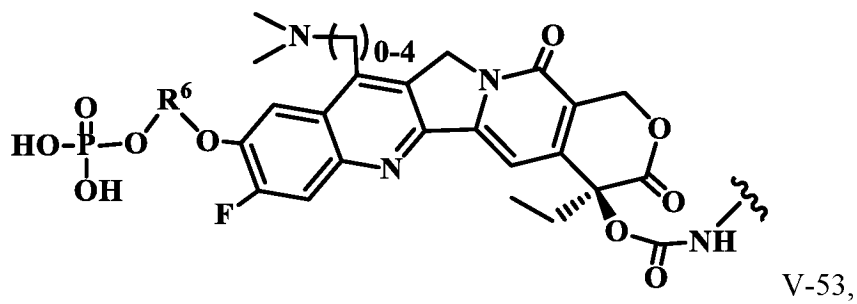
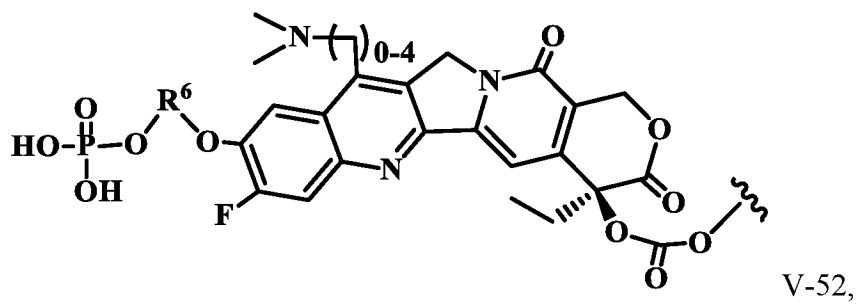
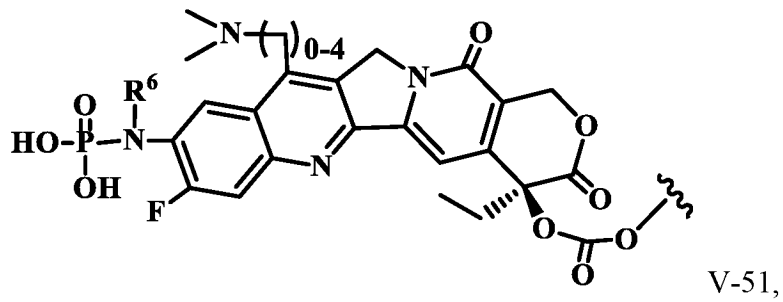
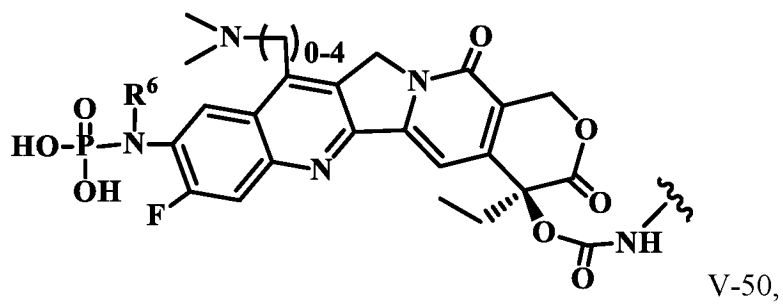


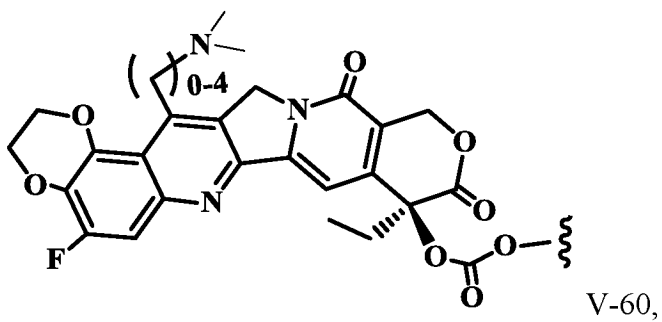
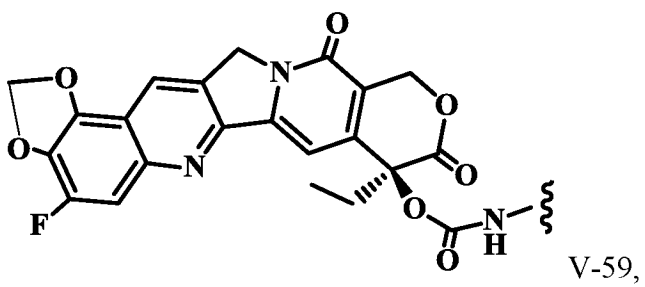
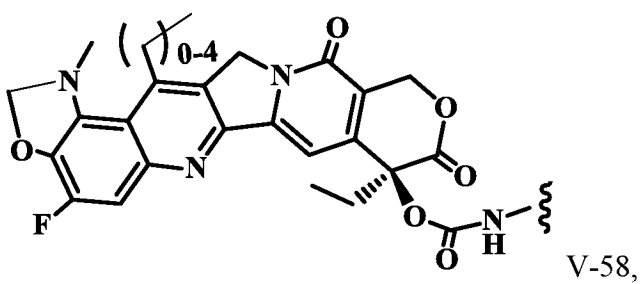
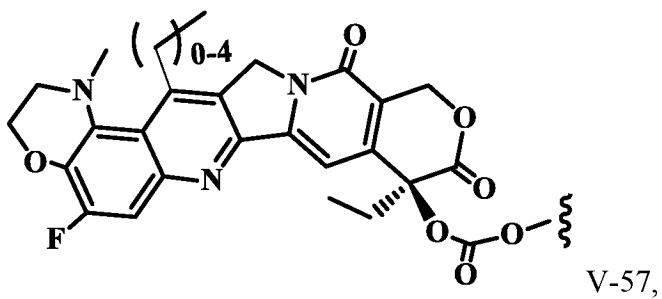
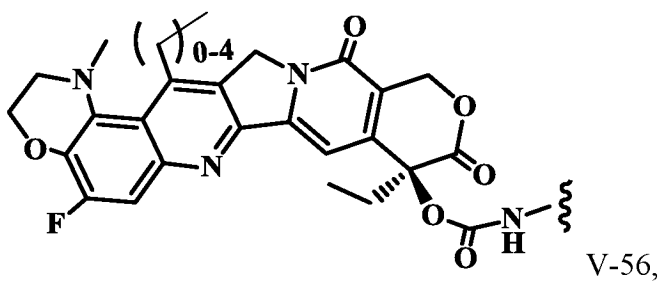
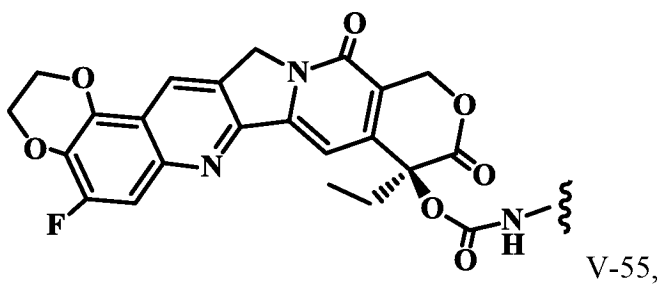


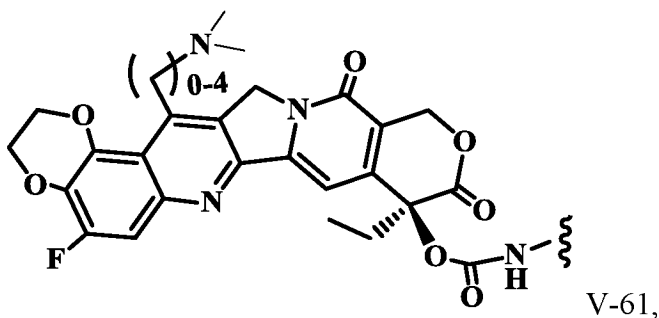












или представляет собой их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры; где « ζ », R^6 и R^6' являются такими же, как определено выше.

В другом воплощении пути синтеза для получения аналогов камптотецина и конъюгирования их с молекулами связывающихся с клеточной поверхностью рецепторов по настоящему изобретению приведены в качестве примеров, но без ограничения ими, которые показаны на Фиг. 1-32.

В другом воплощении высвобождаемый линкер (L) представляет собой цепь из атомов, выбранных из C, N, O, S, Si и P, которая ковалентно соединяет связывающийся с клеточной поверхностью лиганд (T) и сильнодействующие аналоги камптотецина. Линкер может характеризоваться большим разнообразием по длине, например, в диапазоне от примерно 2 до примерно 100 атомов. Атомы, используемые для образования линкера, могут быть объединены всеми химически релевантными способами, такими как образование алкилена, алкенилена и алкинилена, простых эфиров, полиоксиалкилена, сложных эфиров, аминов, иминов, полиаминов, гидразинов, гидразонов, амидов, мочевины, семикарбазидов, карбазидов, алкоксиаминов, алкоксиламинов, уретанов, аминокислот, ацилоксиламинов, гидроксамовых кислот и многих других веществ. Помимо этого, следует понимать, что атомы, образующие высвобождаемый линкер (L), могут быть в линкере соединены либо насыщенными, либо ненасыщенными связями, или могут представлять собой радикалы, или могут быть циклизованы друг с другом с образованием двухвалентных циклических структур, включая циклоалканы, простые циклические эфиры, циклические амины, арилены, гетероарилены и тому подобное.

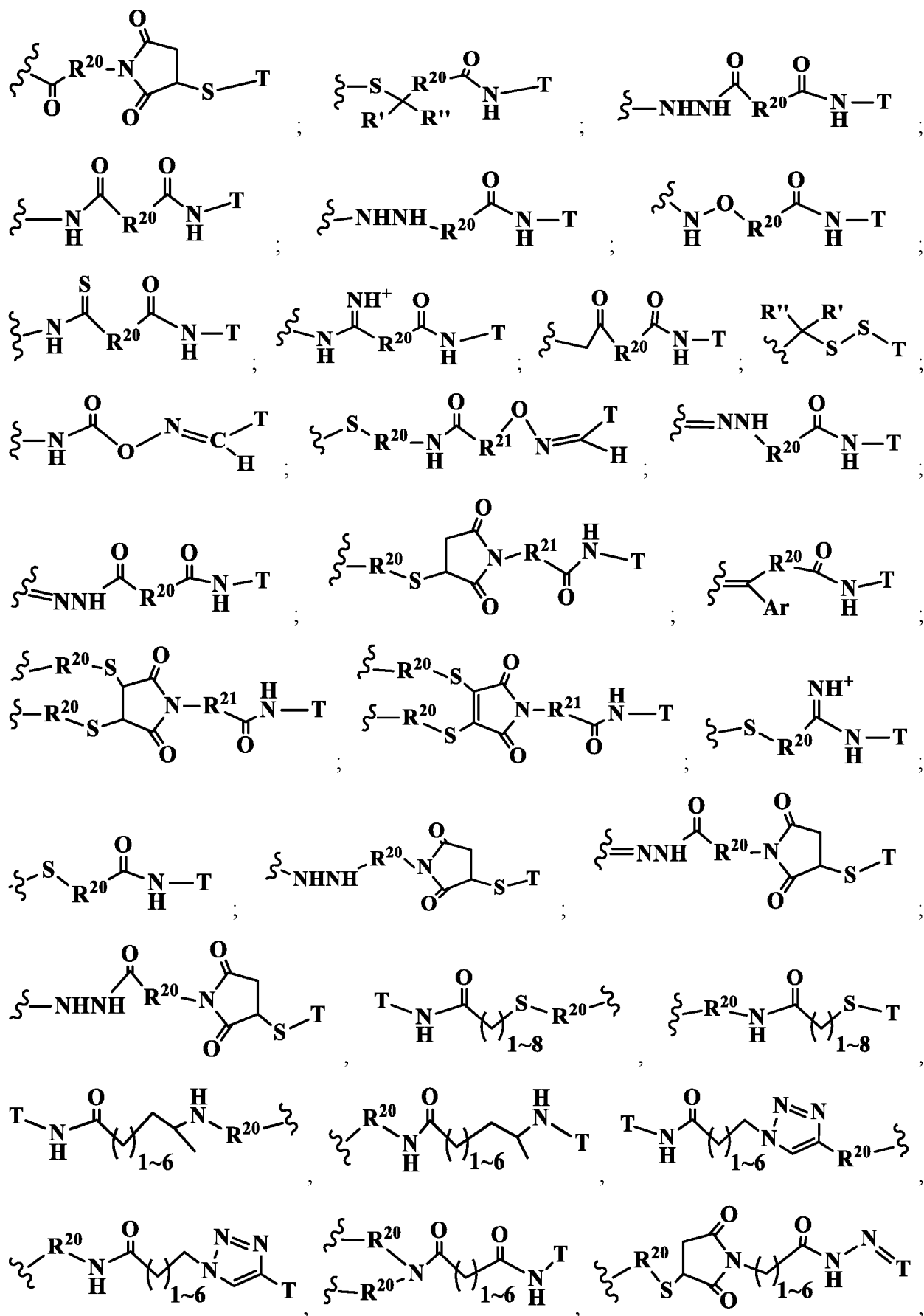
Термин «высвобождаемый линкер» относится к линкеру, содержащему по меньшей мере одну связь, которая может быть разорвана в физиологических условиях, такую как чувствительная к изменению pH, чувствительная к кислотам, чувствительная к щелочам, неустойчивая к окислению, метаболически нестабильная, биохимически нестабильная или

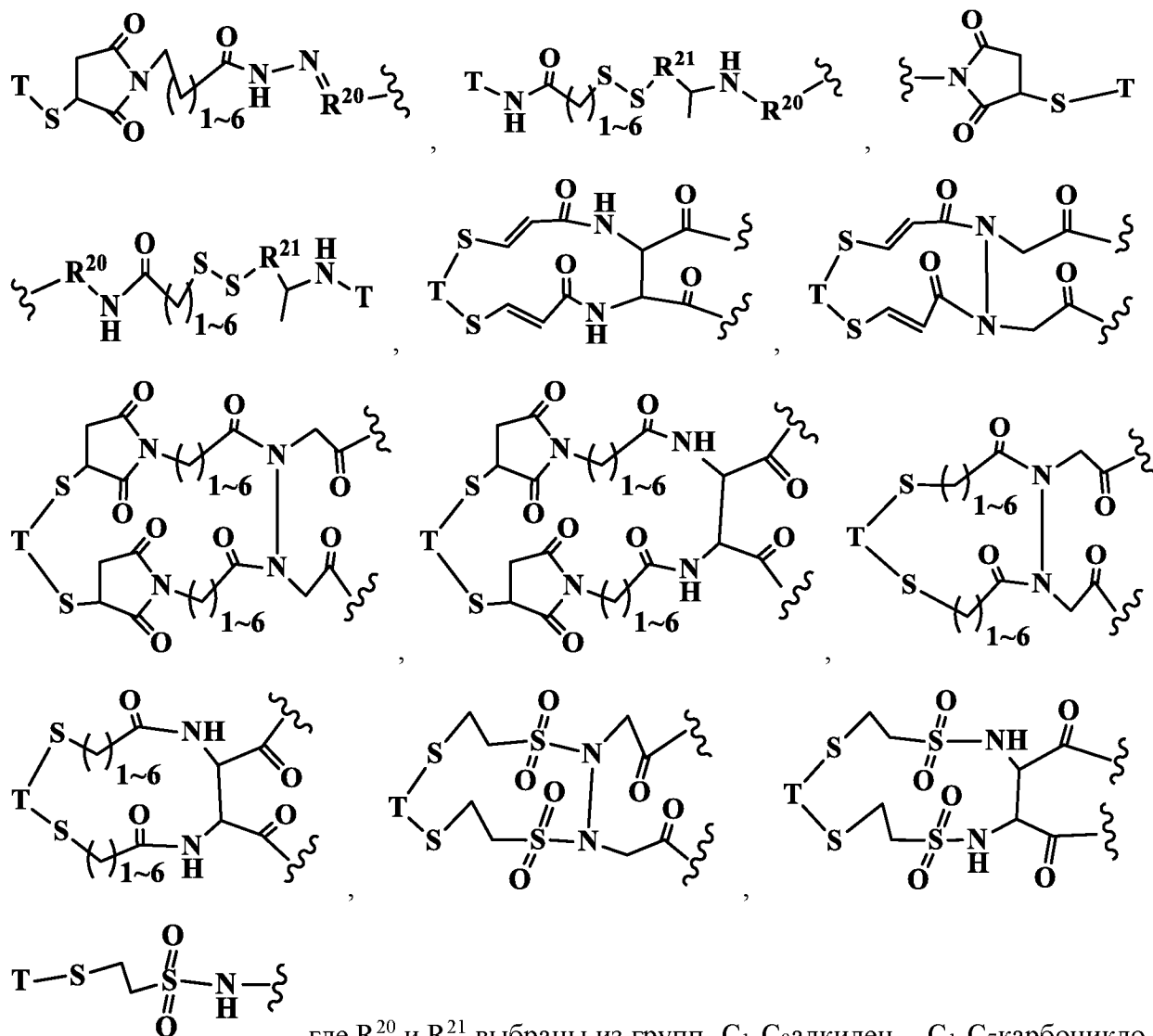
чувствительная к действию ферментов связь. Очевидно, что такие физиологические условия, приводящие к разрыву связей, не обязательно включают биологический или метаболический процесс, а вместо этого могут включать стандартную химическую реакцию, такую как реакция гидролиза или замещения, например, в эндосоме, имеющей более низкое значение pH, чем цитозольный pH, и/или реакцию дисульфидного обмена с внутриклеточным тиолом, как например, при избытке глутатиона внутри злокачественных клеток в миллимолярном диапазоне.

Высвобождаемый линкер L в конъюгатах может иметь формулу: $-W_w-(Aa)_r-V_v-$, где: -W- представляет собой вставочное звено; w равно 0 или 1; каждый остаток -Aa- независимо представляет собой аминокислотное звено; r независимо равно целому числу в диапазоне от 0 до 12; -V- представляет собой спейсерное звено; и v равно 0, 1 или 2.

Вставочное звено (-W-), в случае присутствия, соединяет звено направляющей или связывающейся молекулы (T) с аминокислотным звеном (-Aa-) или соединяет с V в случае отсутствия Aa. Вставочное звено W может независимо содержать саморасщепляющийся спейсер, пептидные звенья, гидразоновую связь, дисульфидную или простую тиоэфирную связь. С этой точки зрения связывающаяся молекула (T) имеет функциональную группу, которая может образовывать связь с функциональной группой вставки. Полезные функциональные группы, которые могут присутствовать в связывающейся молекуле либо естественным путем, либо с помощью химической манипуляции, включают, но не ограничиваются этим, сульфгидрильную (-SH), амина, гидроксильную, карбонильную, аномерную гидроксильную группу углевода и карбоксильную. Предпочтительными функциональными группами являются сульфгидрильная, карбокси и амина. Сульфгидрильные группы могут быть созданы в результате восстановления внутримолекулярной дисульфидной связи в лиганде. Альтернативно, сульфгидрильные группы можно создавать путем взаимодействия аминогруппы группировки лизина в связывающейся молекуле, используя 2-иминотиолан (реагент Трота) или тиолактон либо другой сульфгидрил-образующий реагент, такой, который модифицирует T линкером, способным к образованию дисульфидной связи, или сложным тиоловым эфиром, с последующим восстановлением или гидролизом, соответственно.

Иллюстративные примеры W в соединении с T включают структуры:

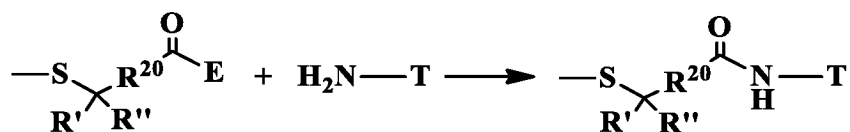


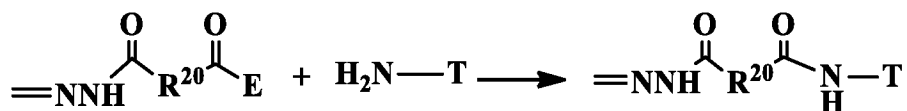


, где R^{20} и R^{21} выбраны из групп $-C_1-C_9$ алкилен-, $-C_1-C_7$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_8$ алкил)-, -арилен-, $-C_1-C_9$ алкилен-арилен-, $-C_1-C_9$ алкилен-, $-C_1-C_9$ алкилен- $(C_1-C_8$ карбоцикло)-, $-(C_3-C_7$ карбоцикло)- C_1-C_9 алкилен-, $-C_3-C_8$ гетероцикло-, $-C_1-C_{10}$ алкилен- $(C_3-C_8$ гетероцикло)-, $-(C_3-C_8$ гетероцикло)- C_1-C_9 алкилен-, $-(CH_2CH_2O)_k$ -, $-(CH(CH_3)CH_2O)_k$ - и $-(CH_2CH_2O)_k-CH_2$ -; k равно целому числу в диапазоне 1-20; R' и R'' независимо представляют собой H или CH_3 .

В другом воплощении конъюгирование W с T с образованием ковалентной связи, как показано выше, может быть осуществлено посредством различных химических реакций, представляющих собой типичные методологии конъюгирования.

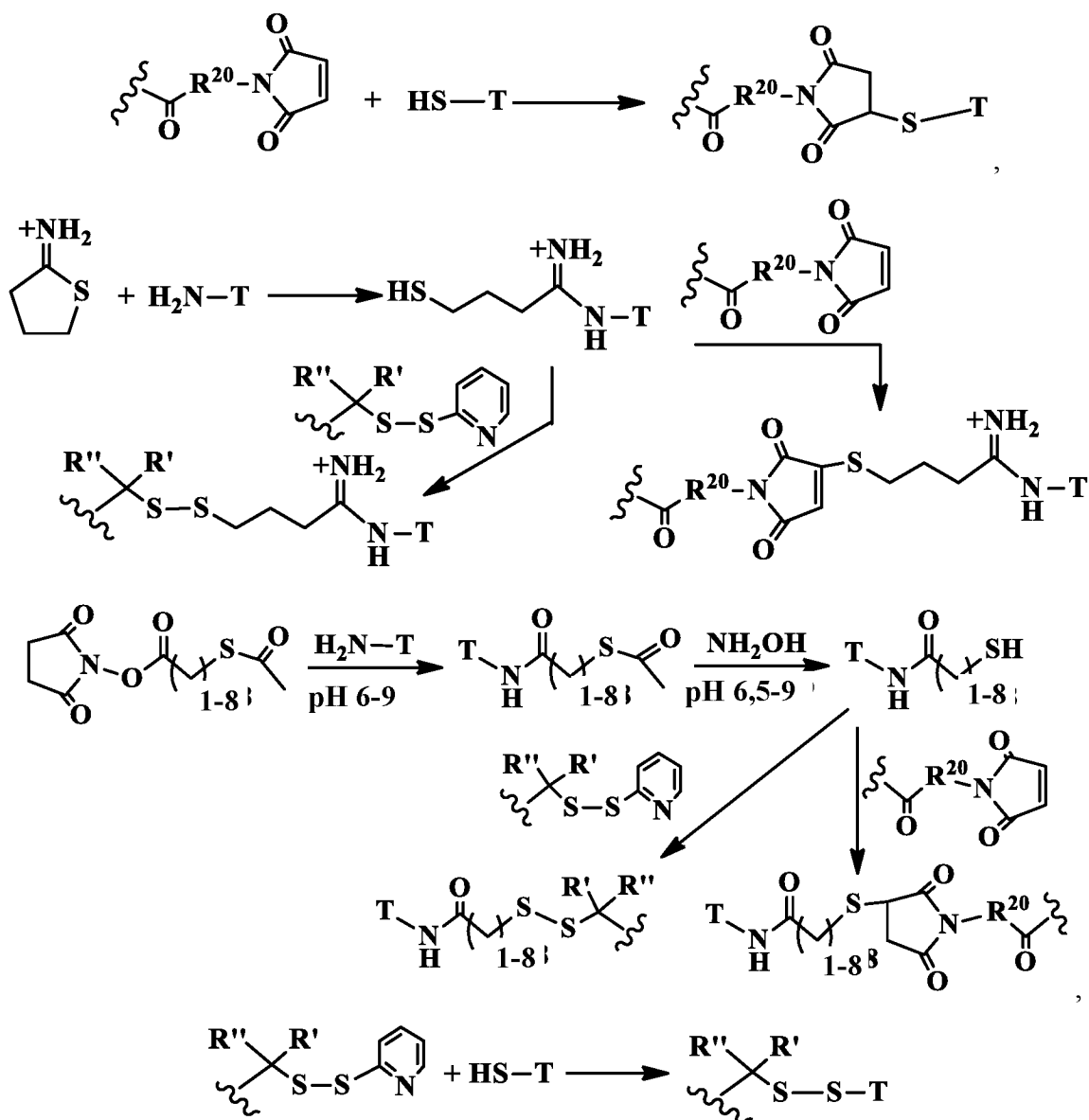
Примеры образования амидных связей в конъюгатах:





где вставочное звено содержит реакционноспособный сайт в E, который может образовывать амидную связь с первичной или вторичной аминогруппой лиганда. Пример реакционноспособной структуры E, включает, но не ограничивается этим, такие структуры, как сложные гидроксисукцинимидиловые эфиры (NHS, сульфо-NHS и т.д.), 4-нитрофениловые эфиры, пентафторфениловые эфиры, тетрафторфениловые (в том числе сульфо-тетрафторфениловые) эфиры, ангидриды, хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты.

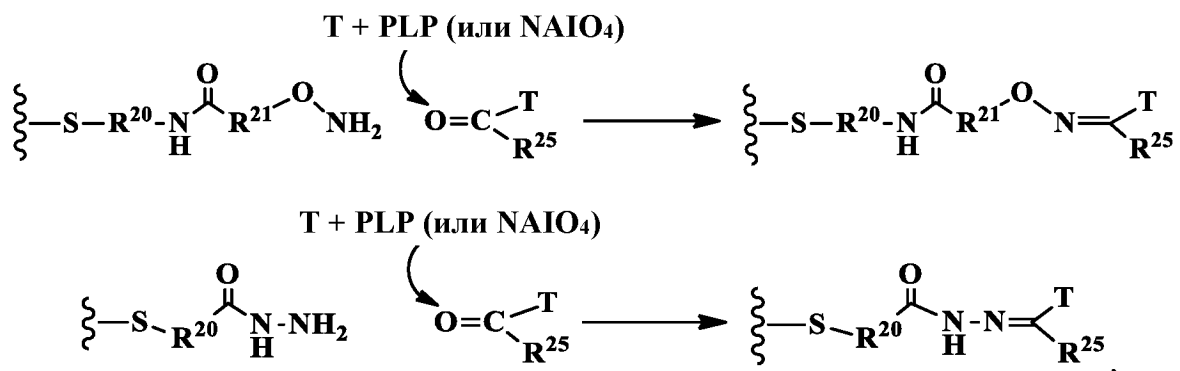
Примеры образования конъюгатов с использованием простых тиоэфирных или дисульфидных связей:



при этом вставочное звено имеет сульфгидрил-содержащий реакционноспособный сайт, который может образовывать простую тиозфирную или дисульфидную связь с тиоловой группой, образующейся в результате восстановления внутримолекулярной дисульфидной связи связывающегося лиганда Т или образующейся в результате химической модификации связывающегося лиганда Т, как показано на приведенной выше фигуре.

Согласно еще одному аспекту изобретения реакционноспособная группа вставки содержит реакционноспособный сайт с возможностью взаимодействия с группой альдегида (-CHO) или кетона (-C(=O)R), которая может быть химически модифицирована в связывающейся молекуле Т. Например, углевод в связывающейся молекуле Т можно окислить в мягких условиях, используя такой реагент, как периодат натрия, чтобы создать группу альдегида или кетона (-C(=O)R); или группу амина в аминокислоте на N-концах антител (или белков либо пептидов) можно привести во взаимодействие с пиридоксаль-5'-фосфатом (PLP) в буферном растворе, чтобы ввести группы кетона (Scheck & Francis, ACS Chem. Biol., 2007, 2, 247-251). Полученную группу (-C=O) можно сконденсировать со вставкой, которая содержит такую функциональную группировку, как гидразид, оксим, первичный или вторичный амин, гидразин, тиосемикарбазон, гидразинкарбоксилат и арилгидразид.

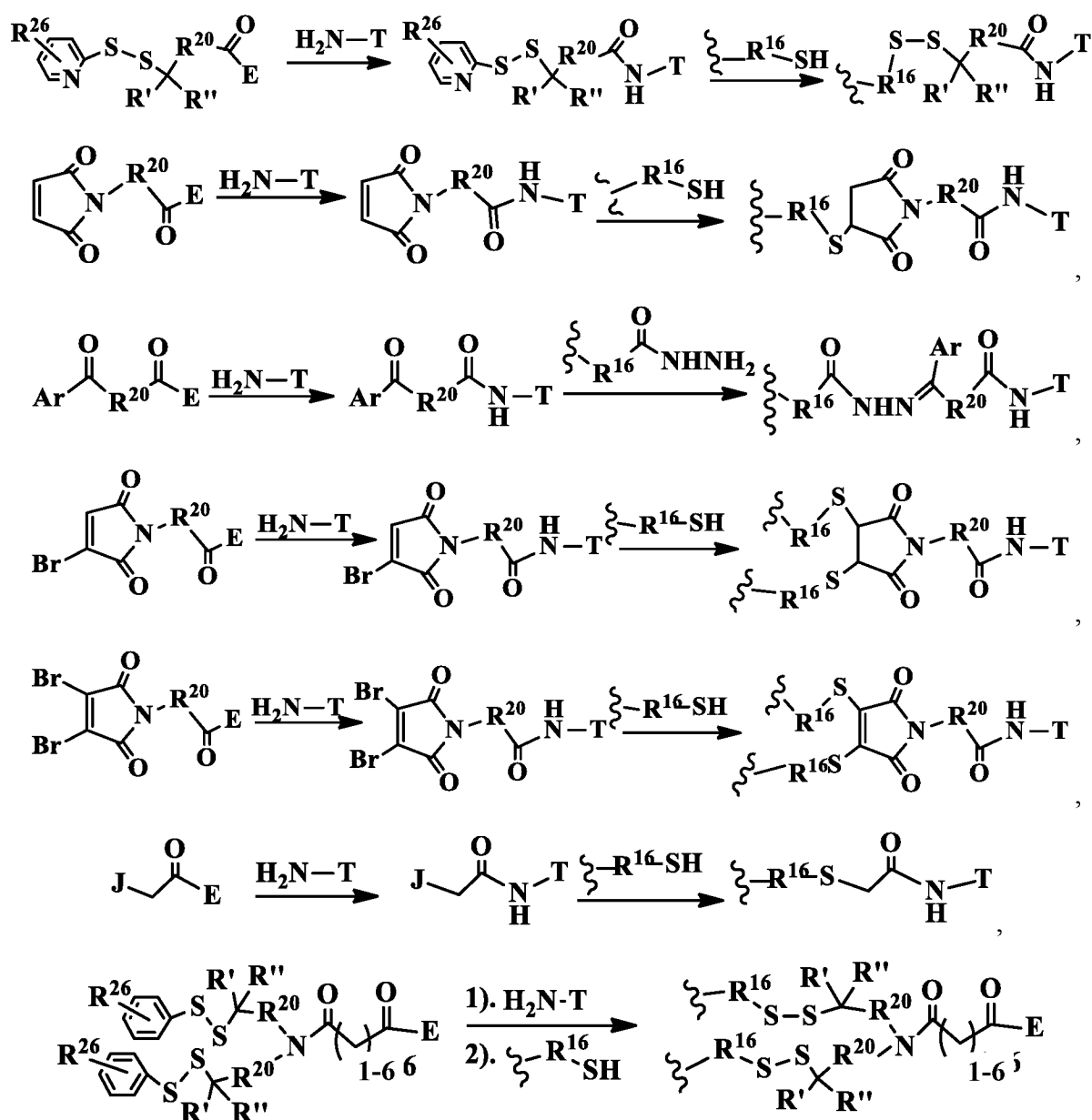
Примеры конъюгирования с гидразон-, или оксим-, или имин-содержащими структурами:



где R²⁰ и R²¹ описаны выше, R²⁵ представляет собой органический заместитель аминокислоты.

Согласно другому аспекту изобретения можно присоединить вставки (которые могут содержать спейсер V и/или аминокислоту) к связывающимся молекулам (Т), затем провести конъюгирование сильнодействующего аналога камптотецина с группировкой связывающаяся молекула-вставка в водном забуференном растворе. Примеры таких типов реакций двухстадийного конъюгирования (лекарственное средство, присоединенное к R¹⁶,

здесь опущено):

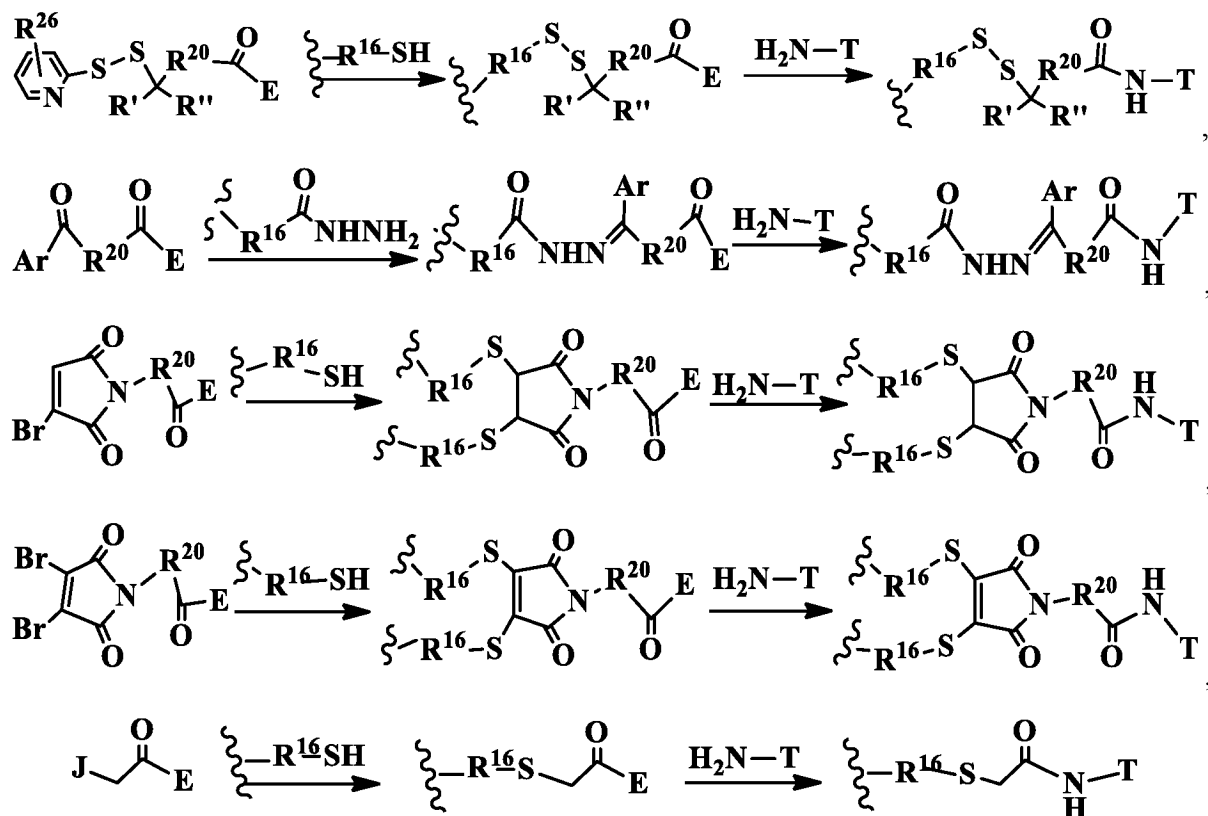


при этом E включает, но не ограничивается этим, такие структуры, как сложные гидроксисукцинимидиловые эфиры (NHS, сульфо-NHS и т.д.), 4-нитрофениловые эфиры, пентафторфениловые эфиры, тетрафторфениловые (в том числе сульфо-тетрафторфениловые) эфиры, ангидриды, хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты; R' и R'' независимо представляют собой H или CH₃; R²⁰, R¹⁶ и Ar определены в различных воплощениях по всему данному изобретению; R²⁶ независимо представляет собой H, или F, или NO₂; J представляет собой F, Cl, Br, I, тозилат (TsO) или

мезилат (MsO) независимо, и при этом S-R^{16} несет по меньшей мере один аналог камптотецина/одно лекарственное средство, что показано как

(Лекарственное средство)_n — ζ -R¹⁶

Согласно другому аспекту изобретения сначала можно присоединить вставки к сильнодействующему аналогу камптотецина, затем провести конъюгирование со связывающимися молекулами (Т) в водном, с рН 3-10 (предпочтительно с рН 5-8,5), забуференном растворе, содержащем до 50% включительно органических соразтворителей. Примеры таких типов реакций двухстадийного конъюгирования:



при этом E включает, но не ограничивается этим, такие структуры, как сложные гидроксисукцинимидиловые эфиры (NHS, сульфо-NHS и т.д.), 4-нитрофениловые эфиры, пентафторфениловые эфиры, тетрафторфениловые (в том числе сульфо-тетрафторфениловые) эфиры, ангидриды, хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты. R' и R'' независимо представляют собой H или CH₃; R¹⁶, R²⁰ и Ar определены в различных воплощениях по всему данному изобретению; R²⁶ независимо представляет собой H, или F, или NO₂; J представляет собой F, Cl, Br, I, тозилат (TsO) или мезилат (MsO) независимо, и при этом ζ -R¹⁶ несет по меньшей мере один аналог камптотецина/одно лекарственное средство.

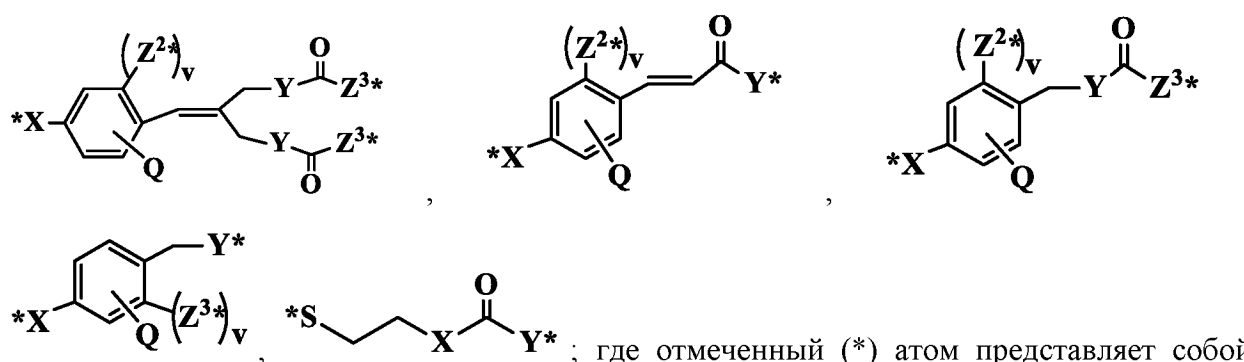
Аминокислотное звено (-Aa-), в случае присутствия, соединяет вставочное звено со

спейсерным звеном, если спейсерное звено присутствует, соединяет вставочное звено со звеном аналога камптотецина, если спейсерное звено отсутствует, и соединяет звено связывающейся молекулы (Т) со звеном аналога камптотецина, если вставочное звено и спейсерное звено отсутствуют. $-(Aa)_n-$ представляет собой встречающуюся или не встречающуюся в природе аминокислоту, дипептидную, трипептидную, тетрапептидную, пентапептидную, гексапептидную, гептапептидную, октапептидную, нонапептидную, декапептидную, ундекапептидную или додекапептидную цепь с одинаковыми или разными последовательностями аминокислот, и n равно целому числу в диапазоне от 0 до 12. Термин «аминокислота», использованный в данном описании, обычно относится к аминокилкарбоксилату, в котором алкильный радикал возможно замещен, как например, алкилом, ацилом, гидроксилалкилом, сульфгидрилалкилом, аминокиллом, карбоксиалкилом и тому подобным. Структуры встречающихся в природе и не встречающихся в природе аминокислот и пептидов описаны в книге: G. C. Barrett and D. T. Elmore, "Amino Acid and Peptide", Cambridge University Press, 2004. Кроме того, термин «аминокислота» относится к бета-, гамма- и более длинным аминокислотам с внутренней цепью, содержащей, метил, бензил, гидроксиметил, тиометил, карбоксил, карбоксилметил, гуанидинопропил и тому подобное. Более предпочтительно аминокислота выбрана из аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глицина, глутаминовой кислоты, лизина, глутамина, аргинина, серина, орнитина, треонина и тому подобного.

Аминокислотное звено по изобретению может подвергаться ферментативному расщеплению под действием одного или более ферментов, включая опухолеассоциированную протеазу, для высвобождения аналога камптотецина, который в одном из воплощений после высвобождения *in vivo* протонируется с образованием протонированного аналога камптотецина.

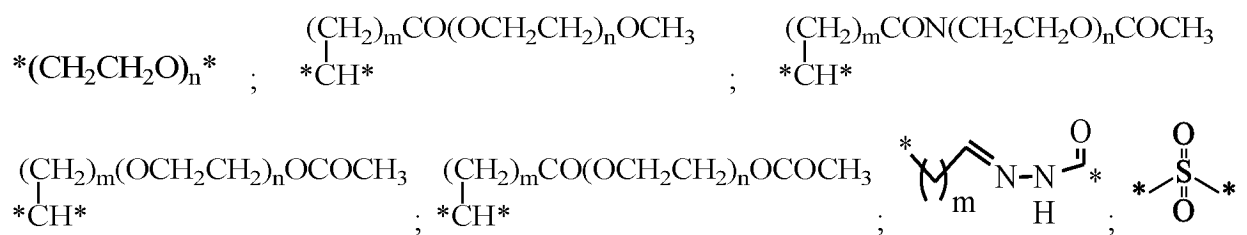
Спейсерное звено (-V-), в случае присутствия, соединяет аминокислотное звено с аналогом камптотецина, когда аминокислотное звено присутствует. Альтернативно, когда аминокислотное звено отсутствует, то спейсерное звено соединяет вставочное звено с аналогом камптотецина. Спейсерное звено также соединяется с аналогом камптотецина и со связывающейся молекулой (Т), когда отсутствуют как аминокислотное звено, так и вставочное звено. Спейсерные линкеры могут содержать функциональные группы, которые существенно повышают растворимость в воде, биологический транспорт, предпочтительно почечный клиренс, всасывание, абсорбцию, биораспределение и/или биодоступность конъюгата, описанного в данной заявке. Спейсерные звенья бывают двух общих типов:

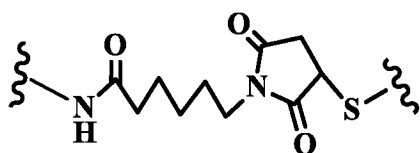
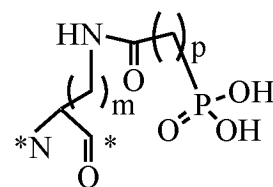
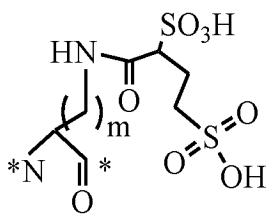
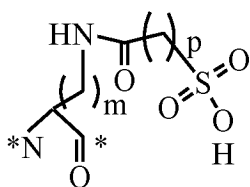
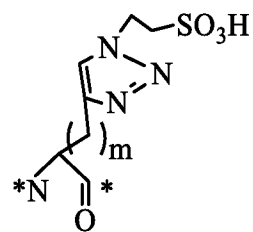
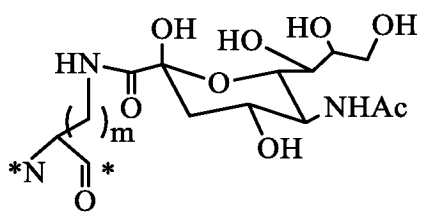
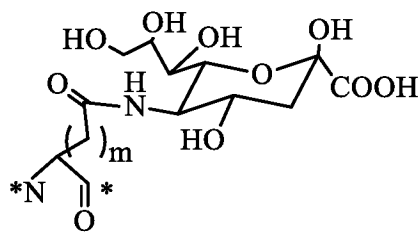
саморасщепляющиеся и самонерасщепляющиеся. Самонерасщепляющееся спейсерное звено представляет собой такое звено, когда часть спейсерного звена или все спейсерное звено остается связанным с аналогом камптотецина после отщепления, в частности, ферментативного, аминокислотного звена от конъюгата аналог камптотецина-линкер-связывающаяся молекула или от соединения, представляющего собой аналог камптотецина-линкер. Саморасщепляющееся звено включает ароматические соединения, электронная плотность которых сходна с таковой у *пара*-аминобензилкарбамоильных (РАВ) групп, производных 2-аминоимидазол-5-метанола, гетероциклических РАВ-содержащих аналогов, бета-глюкуронида и *орто*- или *пара*-аминобензилацеталей; или одну из следующих структур:



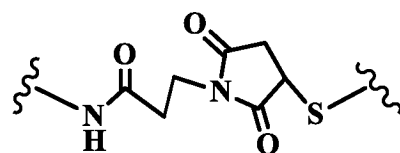
; где отмеченный (*) атом представляет собой место присоединения дополнительных спейсерных или высвобождаемых линкерных звеньев, аминокислот (Aa)_r, аналога камптотецина и/или связывающейся молекулы (Т); X, Y и Z³ независимо представляют собой NH, O или S; Z² независимо представляет собой H, NH, O или S; v равно 0 или 1; Q независимо представляет собой H, OH, C₁-C₆алкил, (OCH₂CH₂)_n, F, Cl, Br, I, OR¹⁷ или SR¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, N=NR¹⁷, N=R¹⁷, NR¹⁷R¹⁸, NO₂, SOR¹⁷R¹⁸, SO₂R¹⁷, SO₃R¹⁷, OSO₃R¹⁷, PR¹⁷R¹⁸, POR¹⁷R¹⁸, PO₂R¹⁷R¹⁸, OPO(OR¹⁷)(OR¹⁸) или OCH₂PO(OR¹⁷)(OR¹⁸), где R¹⁷, R¹⁸ независимо представляют собой H, C₁-C₈-содержащий алкил; C₂-C₈-содержащие алкенил, алкинил, гетероалкил; C₃-C₈-содержащие арил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероаралкил, алкилкарбонил; или фармацевтические катионные соли; v равно целому числу в диапазоне 1-20;

примеры самонерасщепляющихся спейсерных или линкерных звеньев (-V-) включают:

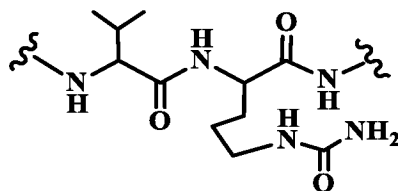




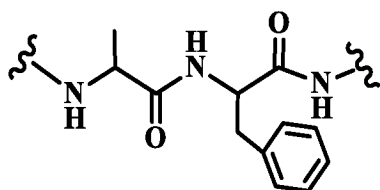
6-малеимидокапроил (MC),



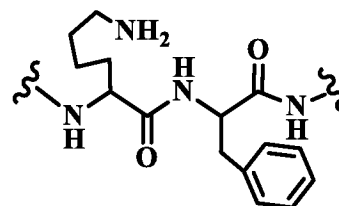
малеимидопропаноил (MP),



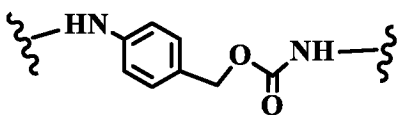
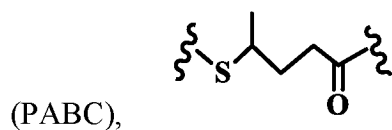
валин-цитруллин (val-cit),



аланин-фенилаланин (ala-phe),

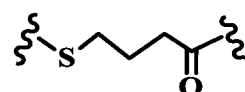


лизин-фенилаланин (lys-phe),

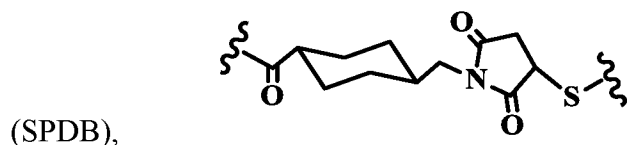
*n*-аминобензилоксикарбонил

(PABC),

4-тио-пентаноат (SPP),

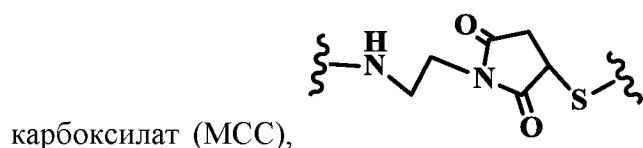


4-тио-бутират



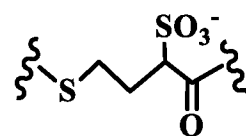
(SPDB),

4-(N-малеимидометил)цикло-гексан-1-



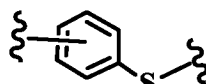
карбоксилат (MCC),

малеимидоэтил (ME),

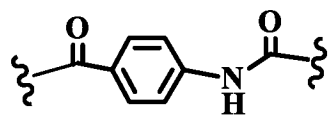


4-

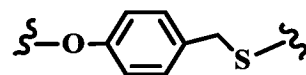
тио-2-гидросульфонил-бутират (2-сульфо-SPDB),



арил-тиол (PySS),

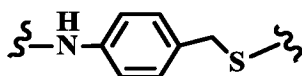


(4-ацетил)аминобензоат (SIAB),

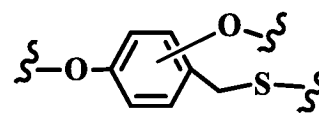


этиленокси

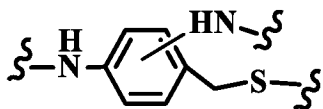
оксилбензилтио,



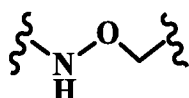
аминобензилтио,



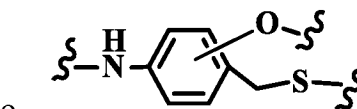
диоксилбензилтио,



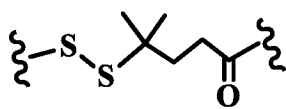
амино-оксилбензилтио,



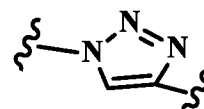
алкоксиамино (AOA),



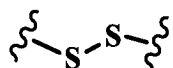
(EO),



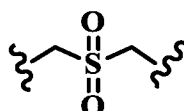
4-метил-4-дитио-пентановую кислоту (MPDP),



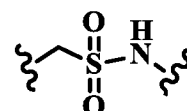
триазол,



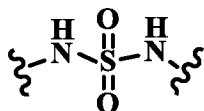
дитио,



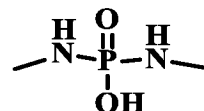
алкилсульфонил,



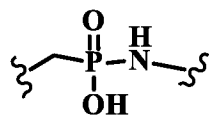
алкилсульфонамид,



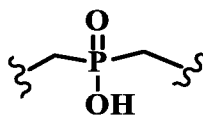
сульфон-бисамид,



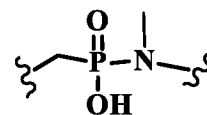
фосфондиамид,



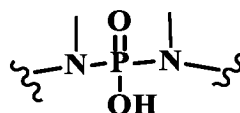
алкилфосфонамид,



фосфиновую кислоту,

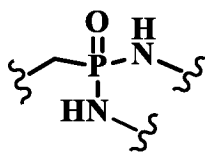


N-метилфосфонамидную кислоту,

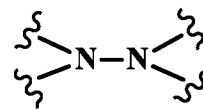


N,N'-диметилфосфонамидную

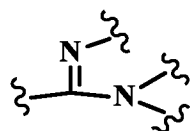
кислоту,



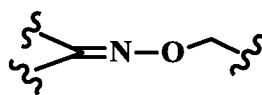
N,N'-диметилфосфондиамид,



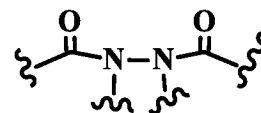
гидразин,



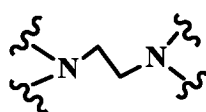
ацетимидамид;



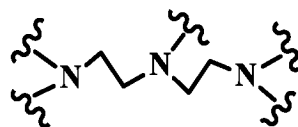
оксим,



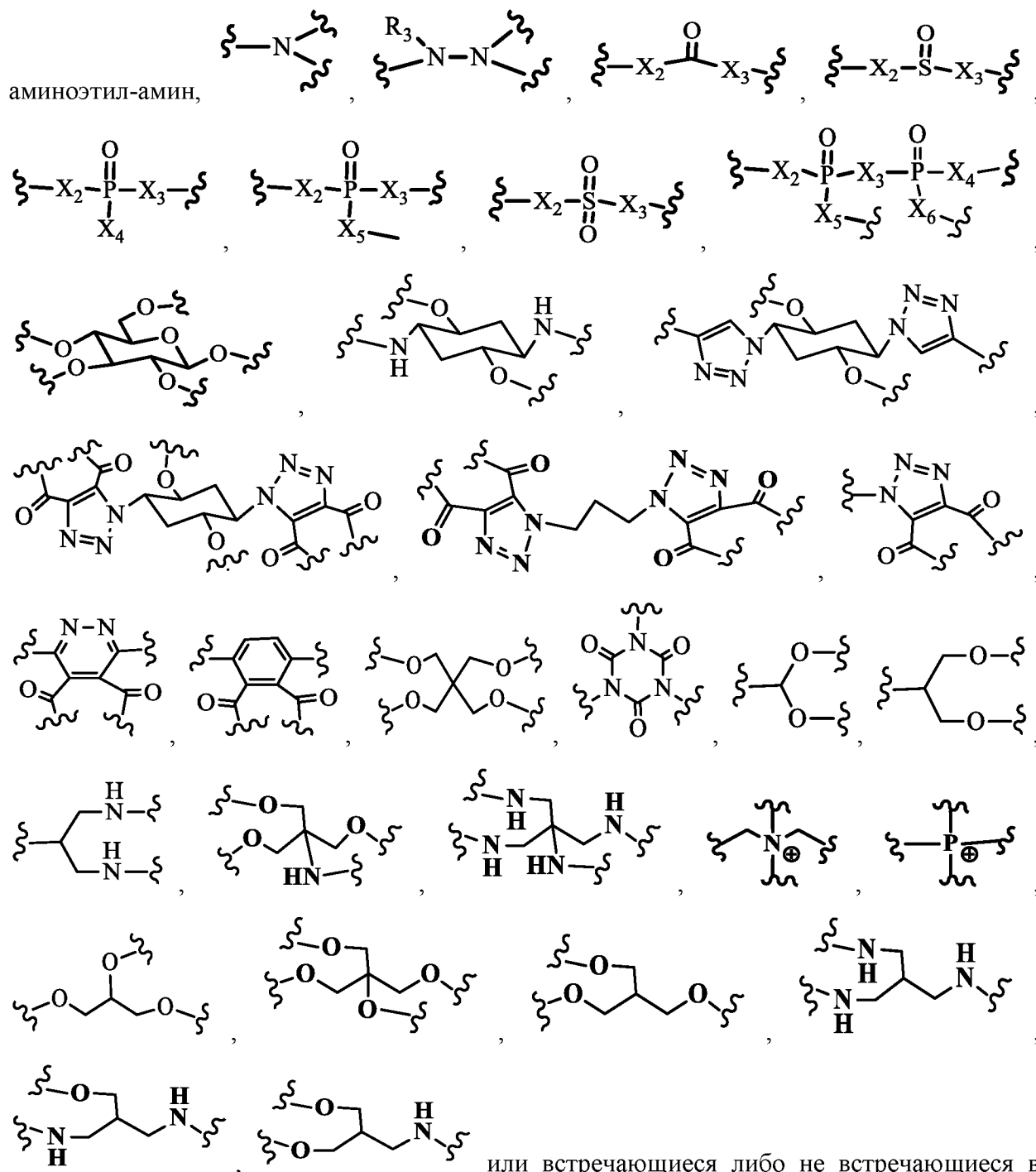
ацетилацетогидразид,



аминоэтил-амин,



аминоэтил-



при этом атомы, отмеченные «*» и « ζ », представляют собой место присоединения дополнительных спейсерных или высвобождаемых линкеров, аналогов камптотецина и/или связывающихся молекул; m равно 1-10; n равно 1-20; X₂, X₃, X₄, X₅ или X₆ независимо выбраны из NH; NHNH; N(R₁₂); N(R₁₂)N(R₁₂); O; S; C₁-C₆-содержащего алкила; C₂-C₆-содержащих гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила; C₃-C₈-содержащих арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила,

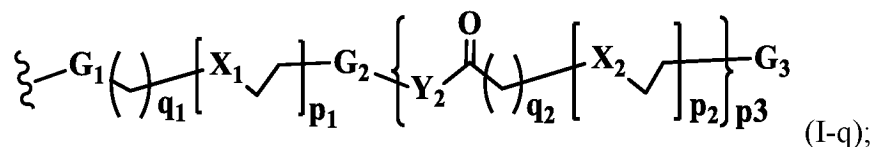
алкилкарбонила, гетероарила; $\text{CH}_2\text{OR}_{12}$, $\text{CH}_2\text{SR}_{12}$, $\text{CH}_2\text{NHR}_{12}$ или цепи из 1-8 аминокислот; где R_{12} и R_{12}' независимо представляют собой H; C₁-C₈-содержащий алкил; C₂-C₈-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C₃-C₈-содержащие арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; или содержащие 1-8 атомов углерода сложные эфиры, простой эфир или амид; или звено полиэтиленокси формулы $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p$ или $(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3))_p$, где p равно целому числу от 0 до примерно 1000, либо комбинацию указанных выше.

Высвобождаемый компонент линкера L, при наличии которого в физиологических условиях может быть разорвана по меньшей мере одна связь в L: чувствительная к изменению pH, чувствительная к кислотам, чувствительная к щелочам, неустойчивая к окислению, метаболически нестабильная, биохимически нестабильная или чувствительная к действию ферментов связь, имеет одну из следующих структур:

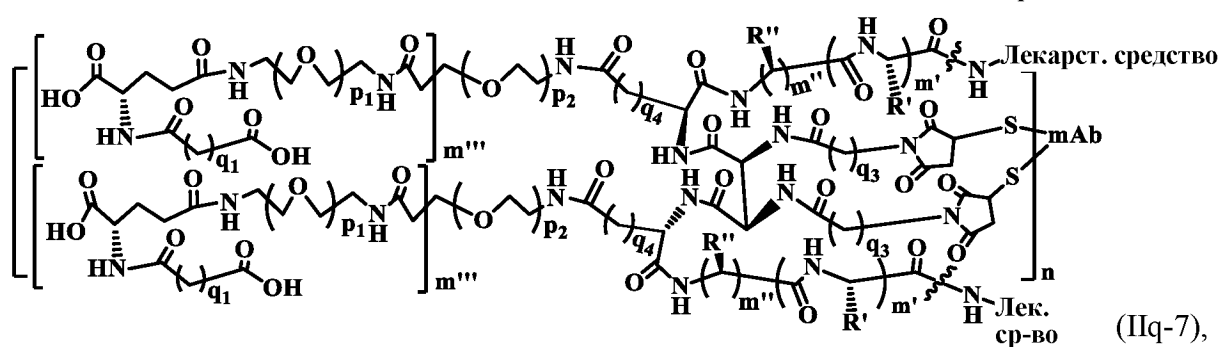
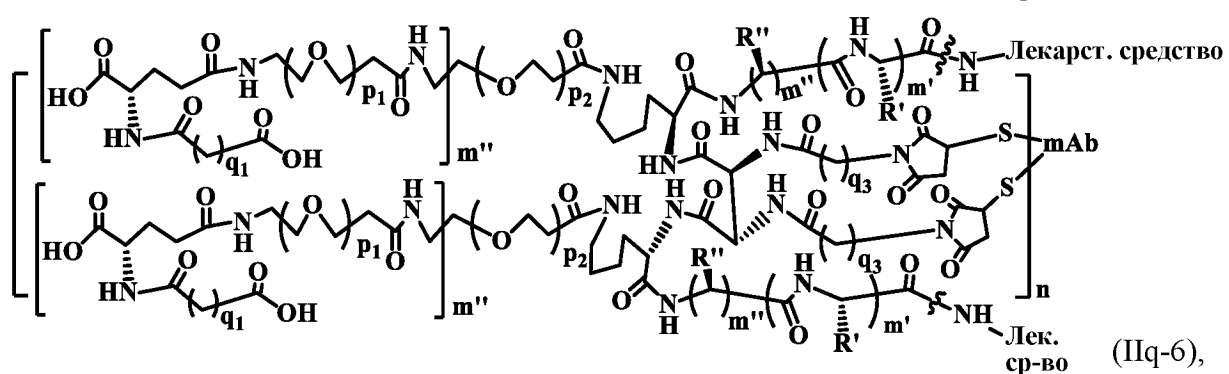
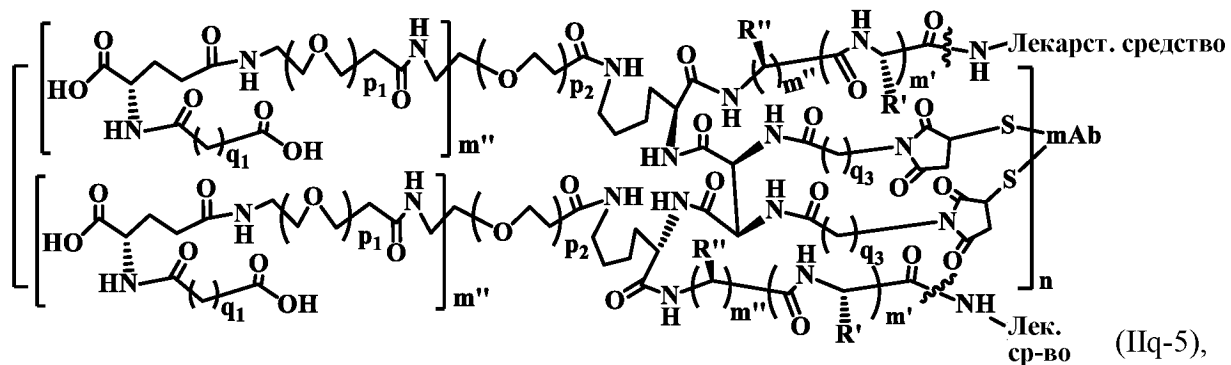
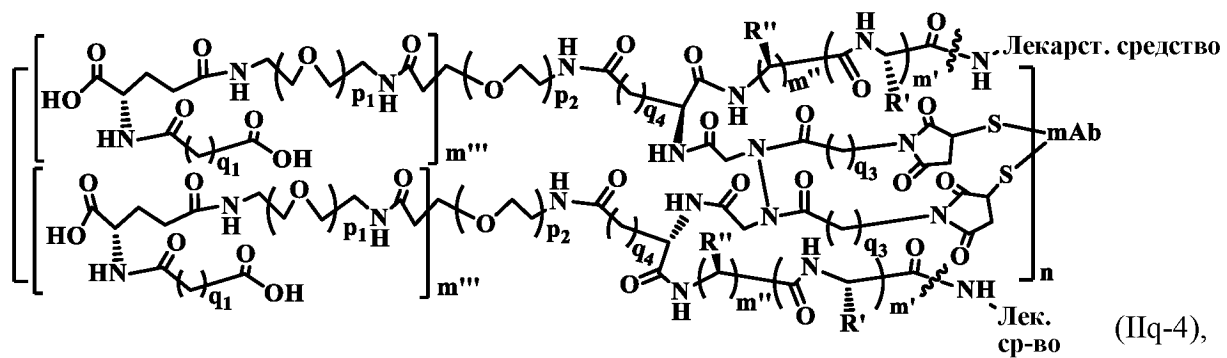
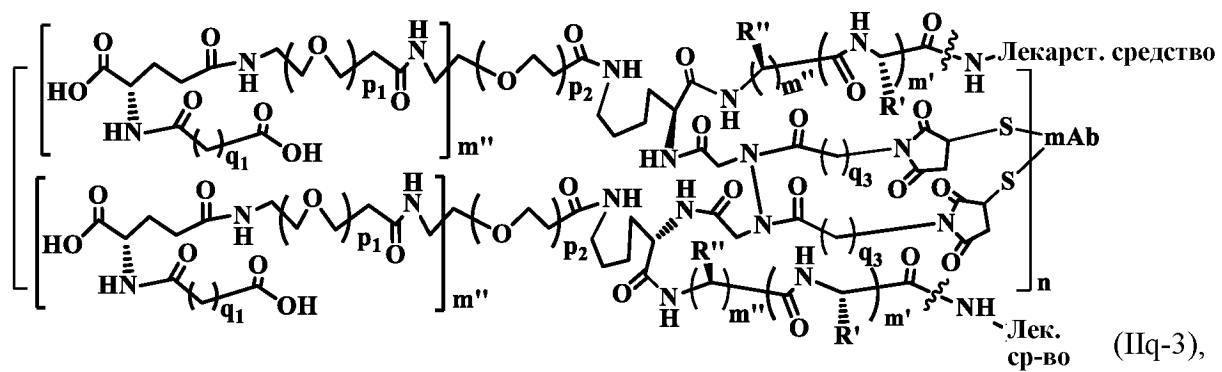
$-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{Aa})_t-$
 $(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r(\text{Aa})_t-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-$
 $(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{11}\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t(\text{NR}_{21}\text{CO})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_r-$,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n-$
 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{21}\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCO})(\text{Aa})_t-$
 $(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-$
 $(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -фенил-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -
фурил-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил-CO(Aa)_t(CCR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -тиенил-CO(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -
имидазолил-CO(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -морфолино-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -
пиперазино-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -N-метилпиперазин-CO(Aa)_t(CR₁₇R₁₈)_n-,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-(\text{Aa})_t$ фенил-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-(\text{Aa})_t$ фурил-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил(Aa)_t-,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил(Aa)_t-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиенил-(Aa)_t-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -имидазолил(Aa)_t-,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -морфолино-(Aa)_t-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -пиперазино-(Aa)_t-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -N-
метилпиперазино-(Aa)_t-, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$,
 $-\text{K}-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-\text{K}(\text{Aa})_t-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$,
 $-\text{K}-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r(\text{Aa})_t-$,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_r-$, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{11}\text{CO})(\text{Aa})_t-$
 $(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t(\text{NR}_{21}\text{CO})-(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r-$, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m-$

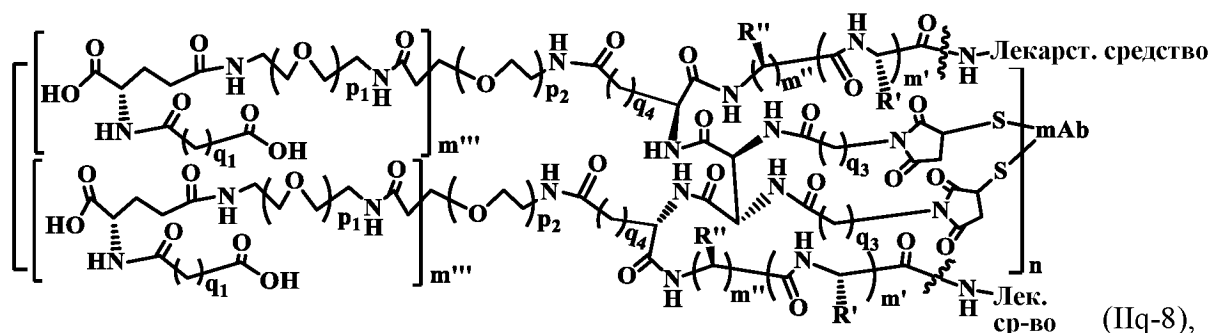
$(\text{OCO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{O}-\text{CNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{21}\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -фенил- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -фурил- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -тиенил- $\text{CO}(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -имидазолил- $\text{CO}(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_5\text{R}_6)_t$ -морфолино- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -пиперазино- $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -N-метилпиперазин-
 $\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ -фенил-, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ -фурил-, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -
оксазолил- $(\text{Aa})_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил- $(\text{Aa})_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиенил- $(\text{Aa})_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -имидазолил- $(\text{Aa})_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -морфолино- $(\text{Aa})_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -пиперазино- $(\text{Aa})_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_5\text{R}_6)_m$ -N-метил-пиперазино- $(\text{Aa})_t$ -, где Aa, m, n
описаны выше; t и г в данном случае независимо равны от 0 до 100; R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇,
R₁₈, R₁₉, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны из H; галогенида; C₁-C₈-содержащих алкила или
гетероалкила, C₂-C₈-содержащих арила, алкенила, алкинила, простого эфира, сложного
эфира, амина или амида, C₃-C₈-содержащего арила, возможно замещенного одним или
более чем одним галогенидом, CN, NR₁₂R_{12'}, CF₃, OR₁₂, арилом, гетероциклом, S(O)R₁₂,
SO₂R₁₂, -CO₂H, -SO₃H, -OR₁₂, -CO₂R₁₂, -CONR₁₂, -PO₂R₁₂R₁₃, -PO₃H или P(O)R₁₂R_{12'}R₁₃; K
представляет собой NH, NR₁₂, -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 C₃-C₁₂); или представляет собой пептиды, содержащие 1-20 одинаковых или
разных аминокислот.

Согласно еще одному аспекту изобретения линкер L предпочтительно содержит
амино-, сульфонамидную, фосфамидную или аминокислотную группу, при этом структура
формулы (I-q) может быть присоединена к линкеру L в качестве боковой цепи.
Аминокислоты в линкере L предпочтительно выбраны из аспарагиновой кислоты,
глутаминовой кислоты, лизина, орнитина или тирозина, при этом одна группа или две
группы из их функциональной аминокислотной группы, карбоксильной группы или фенольной
группы могут быть присоединены к длинной боковой цепи формулы (I-q):



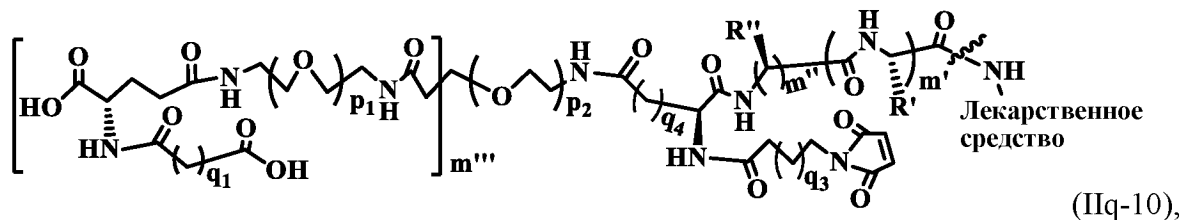
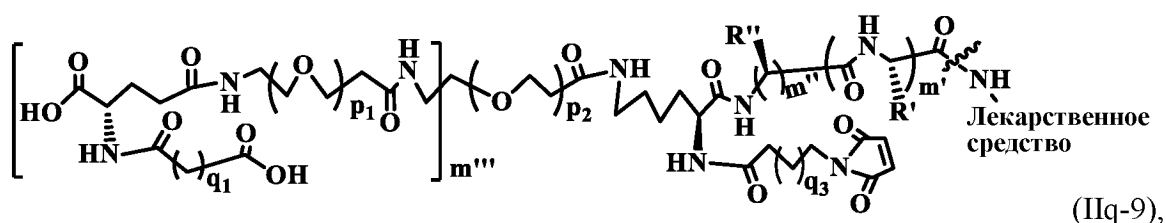
где ζ представляет собой место присоединения к сульфонильной, фосфатной, амино- или карбонильной группе в линкере, предпочтительно к карбонильной, амино- или фенольной группе аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, лизина, орнитина или тирозина в линкере, соответственно; G_1 представляет собой NH, NHNH, C(=O), NHNHC(O), C(=O)NH, C(=NH)NH, CH₂, CH₂C(O), C(O)O, NHC(O)NH или (Aa)_r (r = 1-12); G_2 представляет собой NH, NHNH, C(=O), NHNHC(O), C(=O)NH, C(=NH)NH, CH₂, C(O)O, NHC(O)NH, O, S, B, P(O)(OH), NHP(O)(OH), NHP(O)(OH)NH, CH₂P(O)(OH)NH, OP(O)(OH)O, CH₂P(O)(OH)O, NHS(O)₂, NHS(O)₂NH, CH₂S(O)₂NH, OS(O)₂O, CH₂S(O)₂O, Ar, ArCH₂, ArO, ArNH, ArS, ArNR₁, (Aa)_r (r = 1-12); X_1 и X_2 независимо представляют собой O, CH₂, S, NH, N(R₁₂), ⁺NH(R₁₂), ⁺N(R₁₂)(R₁₃), C(O), OC(O), OC(O)O, NHSO₂NH, NHP(O)(NH)₂, SO₂NH, P(O)(NH)₂, NHS(O)NH, NHP(O)(OH)(NH), OC(O)NH, NHC(O)NH; Y_2 представляет собой O, NH, NR₁, CH₂, S, Ar; G_3 представляет собой OH, SH, OR₁, SR₁, OC(O)R₁, NHC(O)R₁₂, C(O)R₁₂, CH₃, NH₂, NR₁₂, ⁺NH(R₁₂), ⁺N(R₁₂)(R₁₃), C(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)NH₂, BH₂, BR₁₂R₁₃, P(O)(OH)₂, NHP(O)(OH)₂, NHP(O)(NH₂)₂, S(O)₂(OH), (CH₂)_{q1}C(O)OH, (CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, C(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, OC(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHC(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, CO(CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, NHC(O)O(CH₂)_{q1}-C(O)OH, OC(O)NH-(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHCO(CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, NHC(O)(NH)(CH₂)_{q1}C(O)OH, CONH(CH₂)_{q1}-P(O)(OH)₂, NHS(O)₂(CH₂)_{q1}C(O)OH, CO(CH₂)_{q1}S(O)₂(OH), NHS(O)₂NH-(CH₂)_{q1}C(O)OH, OS(O)₂NH(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHCO(CH₂)_{q1}S(O)₂(OH), NHP(O)(OH)(NH)-(CH₂)_{q1}C(O)OH, CONH(CH₂)_{q1}S(O)(OH), OP(O)(OH)₂, (CH₂)_{q1}P(O)(NH)₂, NHS(O)₂(OH), NHS(O)₂NH₂, CH₂S(O)₂NH₂, OS(O)₂OH, OS(O)₂OR₁, CH₂S(O)₂OR₁, Ar, ArR₁₂, ArOH, ArNH₂, ArSH, ArNHR₁₂ или (Aa)_{q1}; p_1 , p_2 и p_3 независимо равны 0-30, одновременно не равны 0; q_1 и q_2 независимо равны 0-24; предпочтительно G_3 представляет собой линейную(ый) или разветвленную(ый) C₂-C₅₀поликарбоную кислоту или C₂-C₅₀полиалкиламин, C₆-C₅₀олигосахарид или полисахарид, C₆-C₅₀цвиттерионные бетаины или цвиттерионный поли(сульфобетаин) (PSB), которые состоят из катиона четвертичного аммония и сульфонат-аниона, биоразлагаемый полимер (такой как полимер, составленный из поли(молочной/гликолевой) кислоты (PLGA), поли(акрилаты), хитозаны, сополимер на основе N-(2-гидроксипропил)-метакриламида, поли[2-(метакрилоилокси)этилфосфорилхолин] (PMPC), поли-L-глутаминовая кислота, сополимер

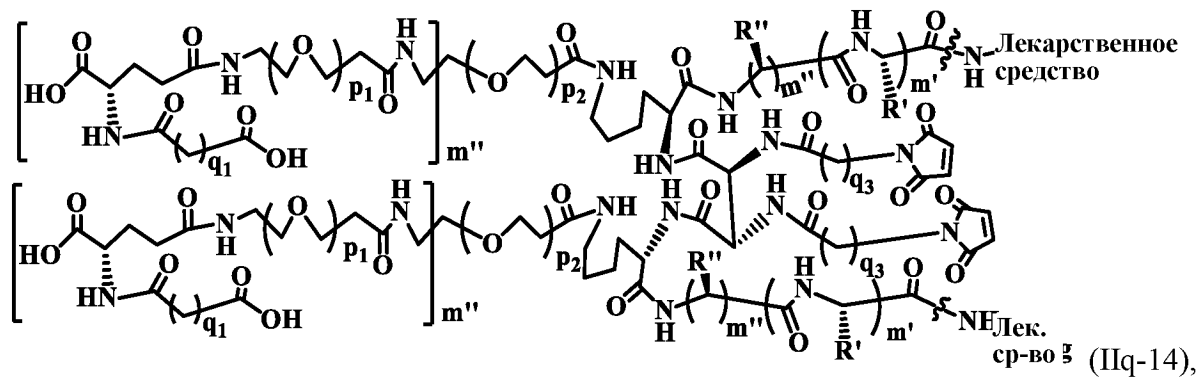
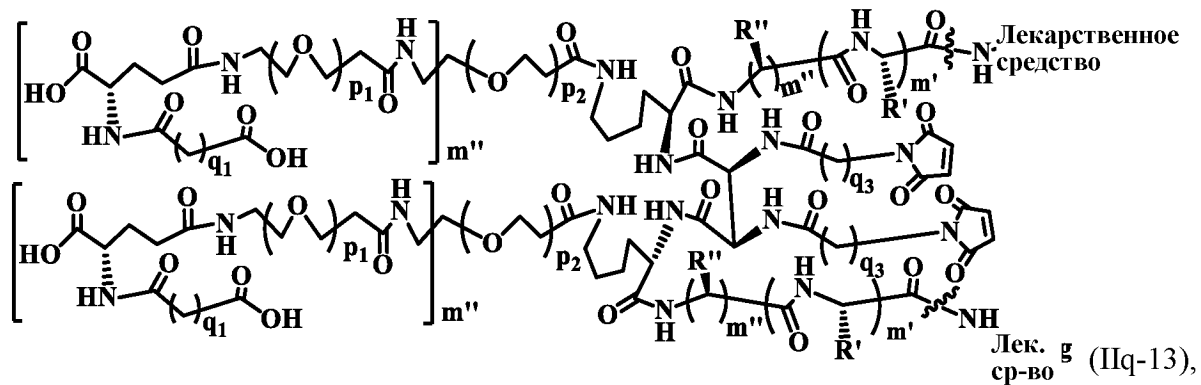
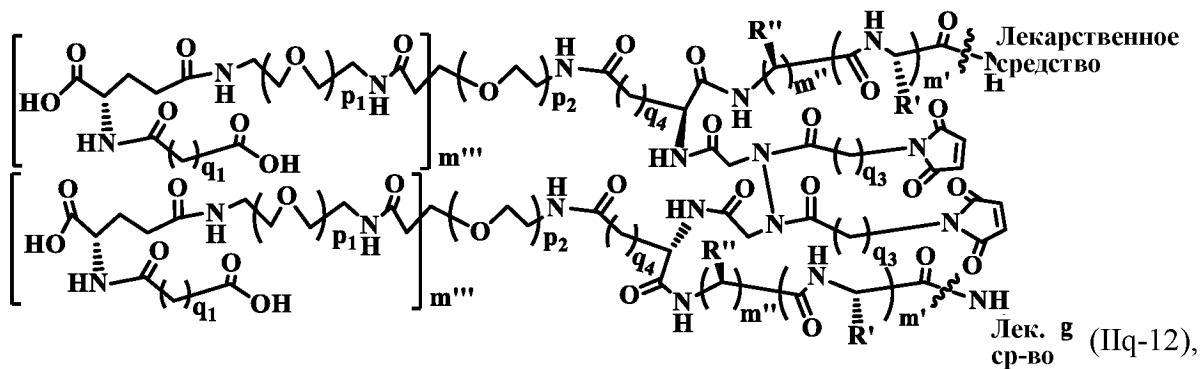
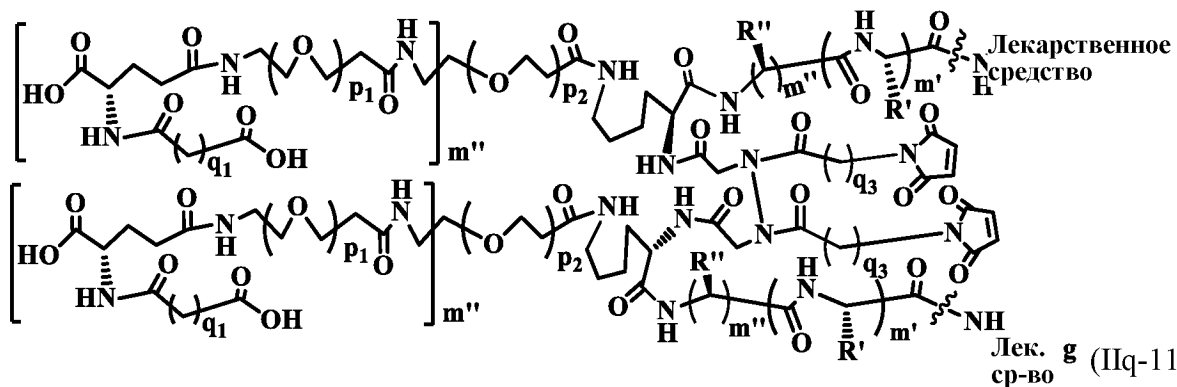


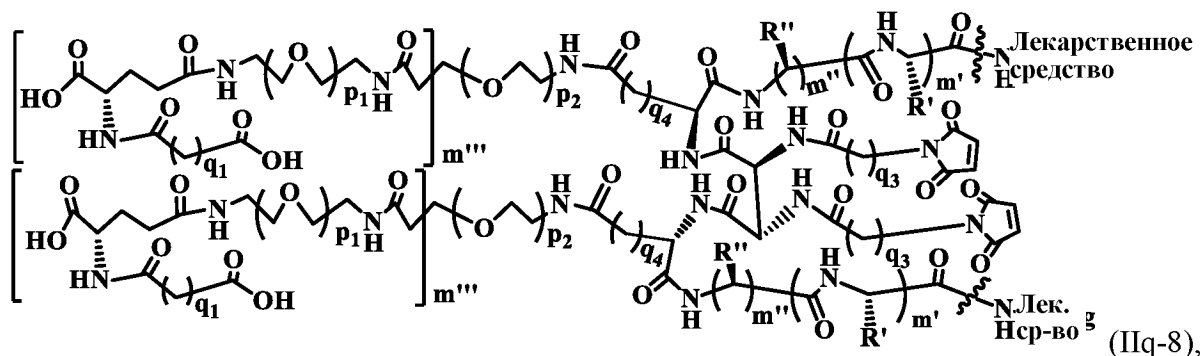
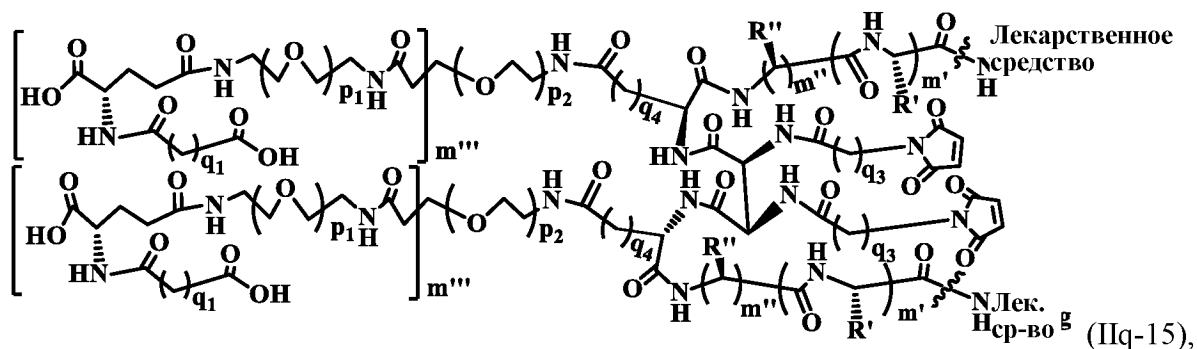


где R' и R'' независимо представляют собой H, Me, Et, iPr, iBu, Bz (CH₂C₆H₅), CH₂COOH, CH₂CH₂COOH, CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂SCH₃, CH₂OH, CH₂CH₂CH₂NHC(=NH)NH₂, CH(OH)CH₃, CH₂C₆H₄OH, CH₂C₃N₂H₃; p₁ и p₂ независимо равны 0-24; q₁ равно 1-18; q₃ равно 0-6; q₄ равно 0-4; m' и m'' независимо равны 0-6; m''' равно 0 или 1; mAb представляет собой связывающуюся с клеткой молекулу, предпочтительно антитело; NH-лекарственное средство в данном описании представляет собой соединение формул от II-1 до II-61, от III-1 до III-51, от IV-1 до IV-47 и от V-1 до V-61, которые приведены выше; n равно 1-20, и представляет собой место соединения с NH-лекарственным средством.

Получение конъюгатов формул (IIq-1), (IIq-2), (IIq-3), (IIq-4), (IIq-5), (IIq-6), (IIq-7), (IIq-8) осуществляют путем приведения во взаимодействие соединений формул (IIq-9), (IIq-10), (IIq-11), (IIq-12), (IIq-13), (IIq-14), (IIq-15), (IIq-16), показанных ниже, со связывающейся с клеткой молекулой, содержащей тиоловые группы:







где R' и R'' независимо представляют собой H, Me, Et, iPr, iBu, Bz ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_3$; p_1 и p_2 независимо равны 0-24; q_1 равно 1-18; q_3 равно 0-6; q_4 равно 0-4; m' и m'' независимо равны 0-6; m''' равно 0 или 1; указанное здесь NH-лекарственное средство представляет собой соединение формул от II-1 до II-61, от III-1 до III-51, от IV-1 до IV-47 и от V-1 до V-61, которые приведены выше; и \sim представляет собой место соединения с NH-лекарственным средством.

Свободные тиоловые группы в белке, в частности в антителе, могут быть образованы в результате восстановления внутрицепочечной дисульфидной связи в белке под действием восстанавливающего агента, выбранного из дитиотреита (DTT), дитиозэритрита (DTE), дитиолбутиламина (DTBA), L-глутатиона (GSH), трис(2-карбоксиитил)фосфина (TCEP), 2-меркаптоэтиламина (β -MEA) или/и бета-меркаптоэтанол (β -ME, 2-ME), в буферном растворе, имеющем pH 5,0-8,5. Восстановление двух или более остатков в белке, содержащих дисульфидные связи, под действием TCEP может быть осуществлено одновременно с или перед реакцией конъюгирования с соединением формулы (IIq-9), (IIq-10), (IIq-11), (IIq-12), (IIq-13), (IIq-14), (IIq-15) или (IIq-16). Тиоловые группы в белке также могут быть образованы путем взаимодействия аминогруппы (остатка лизина) с реагентом Трота (2-иминотиолоном) или γ -тиобутиролактоном. Конъюгирование белка с соединением формулы (IIq-9), (IIq-10), (IIq-11), (IIq-12), (IIq-13), (IIq-14), (IIq-15) или (IIq-16) может быть

проведено в одном сосуде (одновременно) вместе с взаимодействием с реагентом Трота (2-иминотиололаном) или соединением γ -тиобутиролактон.

Связывающиеся с клеткой вещества, T, включают, но не ограничиваются этим, белки с высокой молекулярной массой, такие как, например, полноразмерные антитела (поликлональные и моноклональные антитела); одноцепочечные антитела; фрагменты антител, такие как Fab, Fab', F(ab')₂, Fv (Parham, J. Immunol., 131, 2895-2902 (1983)), фрагменты, полученные с использованием Fab-экспрессирующей библиотеки, антиидиотипические (анти-Id) антитела, фрагменты CDR и эпитопсвязывающие фрагменты любого из упомянутых выше, которые иммуноспецифически связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами; интерфероны (как например, типа I, II, III); пептиды; лимфокины, такие как интерлейкин(IL)-2, IL-3, IL-4, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон-гамма (IFN- γ); гормоны, такие как инсулин, TRH (тиреотропин-высвобождающие факторы), 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 TGF α , TGF β , инсулин и инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), гранулоцитарный CSF (G-CSF), макрофагальный CSF (M-CSF) и GM-CSF (Burgess, Immunology Today, 5, 155-158 (1984)); факторы роста осповакцины (VGF); факторы роста фибробластов (FGF); низкомолекулярные белки, полипептиды, пептиды и пептидные гормоны, такие как бомбезин, гастрин, гастрин-высвобождающий пептид; факторы роста тромбоцитов; интерлейкины и цитокины, такие как интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), лейкоз-ингибирующие факторы, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF); витамины, такие как фолат; апопротеины и гликопротеины, такие как трансферрин (O'Keefe et al., 260 J. Biol. Chem., 932-937 (1985)); сахар-связывающие белки или липопротеины, такие как лектины; молекулы, переносящие питательные вещества в клетках; и низкомолекулярные ингибиторы, такие как ингибиторы простатоспецифического мембранного антигена (PSMA) и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы (TKI), непептидные или любые другие связывающиеся с клеткой молекулы или вещества, такие как биологически активные полимеры (Dhar, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2008, 105, 17356-61); 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, 19, 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). В общем случае, в качестве связывающегося с клеточной поверхностью вещества предпочтительны моноклональные антитела, если соответствующее вещество доступно.

Предпочтительно, молекула Т выбрана 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, однодоменного антитела, фрагмента однодоменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, который имитирует антитела, DARP, лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора переносимой нутриенты молекулы (трансферрина) и/или связывающихся с клеткой пептида, белка или малой молекулы, присоединенной к альбумину, полимеру, дендримеру, липосоме, наночастице, везикуле, (вирусному) капсиду либо нанесенной на их поверхность.

Также предпочтительно, чтобы связывающееся с клеткой вещество/связывающаяся с клеткой молекула, Т, были способны направленно воздействовать на опухолевую клетку, инфицированную вирусами клетку, инфицированную микроорганизмами клетку, инфицированную паразитами клетку, пораженную аутоиммунным заболеванием клетку, активированную опухолевую клетку, миелоидную клетку, активированную Т-клетку, пораженные В-клетку или меланоцит либо любые пораженные заболеванием клетки, экспрессирующие любой из приведенных далее 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, CD13, 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 (фактор роста CR), CRIPTO, CXCR5 (хемокиновый рецептор семейства C-X-C, тип 5), LY64, TDGF1 (фактор роста 1 из тератокарциномы), 4-1BB, APO2, ASLG659, BMPR1B (рецептор костного морфогенетического белка, тип 1B), 4-1BB, 5AC, 5T4 (трофобластный гликопротеин, TPBG (гликопротеин трофобластов), 5T4, активируемый белками Wnt ингибирующий фактор 1 или WIF1), антиген аденокарциномы, AGS-5, AGS-22M6, подобную активинному рецептору киназу типа 1, AFP (альфа-фетопропротеин), AKAP-4 (якорный белок 4 киназы A), ALK (подобную активинному рецептору киназу), альфа-интегрин (альфа-v бета6) ($\alpha v \beta 6$), аминокислотоксидаза N, амилоид-бета, рецептор андрогенов, ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, аннексин A1, протективный антиген сибиреязвенного токсина, антитело к рецептору трансферрина, AOC3 (VAP-1 (белок-1, ассоциированный с везикулярными мембранными белками (VAMP))), B7-H3 (гомолог 3 семейства B7), возбудитель сибирской язвы *Bacillus anthracis*, BAFF (фактор активации В-клеток), BCMA (антиген созревания В-клеток), белок bcr-abl при В-клеточной лимфоме, бомбезин, BORIS, C5, антиген C242, CA125 (углеводный антиген 125, MUC16 (муцин 16)), CA-IX (или CAIX, карбоангидразу 9), CALLA, собачий антиген (CanAg), собачий (*Canis lupus familiaris*) IL31, карбоангидразу IX, сердечный миозин, CCL11 (хемокиновый лиганд 11 семейства (мотива) C-C), CCR4 (хемокиновый рецептор семейства C-C, тип 4), CCR5, CD3E (кластер дифференцировки 3 эpsilon), CEА (канцероэмбриональный антиген), CEACAM3 (CEA-родственная молекула клеточной адгезии), CEACAM5 (родственная канцероэмбриональному антигену молекула клеточной адгезии), CFD (фактор комплемента D), Ch4D5, холецистокинин 2 (ССК2R (рецептор холецистокинина 2)), CLDN18 (клаудин-18), CLDN18.1 (клаудин-18.1), CLDN18.2 (клаудин-18.2), фактор агглютинации А, cMet, CRIPTO, FCSF1R (рецептор колониестимулирующего фактора 1), CSF2 (колониестимулирующий фактор 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), CSP4 (хемосенсорный белок группы 4), CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), опухолевый антиген СТАА16.88, CXCR4, хемокиновый рецептор семейства C-X-C, тип 4, гидролазу циклической аденозиндифосфат(АДФ)-рибозы, циклин В1, CYP1B1 (изоформа 1B1 фермента семейства цитохрома 450), цитомегаловирус, гликопротеин В цитомегаловируса, дабигатран, DLL3 (дельта-подобный лиганд 3), DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), DPP4 (дипептидилпептидаза 4), DR5 (рецептор смерти 5), шига-токсин *E. coli* 1 типа, шига-токсин

E. coli 2 типа, ED-B (экстра-домен В), EGFL7 (белок 7, содержащий EGF-подобный домен), EGFR, EGFRII, EGFRvIII, эндоглин, рецептор эндотелина В, эндотоксин, ЕpCAM (молекула адгезии эпителиальных клеток), EphA2 (эфриновый рецептор А2), эпизиалин, ERBB2 (член 2 семейства рецепторов эпидермального фактора роста), ERBB3, ERG (ETS-родственный ген; слитые гены TMPRSS2 и ETS), *Escherichia coli*, ETV6-AML, FAP (белок активации фибробластов, альфа), поверхностный антиген фибробластов, FCGR1 (Fc-гамма-рецептор 1), альфа-фетопроtein, фибрин II, бета-цепь, экстра-домен В фибронектина, FOLR (рецептор фолиевой кислоты), рецептор-альфа фолиевой кислоты, фолатгидролазу, Fos-родственный белковый антиген 1F респираторно-синцитиального вируса, рецептор Frizzled, фукозил-GM1, ганглиозид G2 (GD2), G-28 (гликолипидный антиген клеточной поверхности), ганглиозид GD3 идиотипа, GloboH (глобогексаозилцерамид), глипикан 3, N-гликолилнейраминовою кислоту, GM3, α -цепь рецептора GM-CSF, фактор роста и дифференцировки, GP100 (гликопротеин 100), GPNMB (трансмембранный гликопротеин NMB), GUCY2C (гуанилатциклазу 2C), гуанилилциклазу С (GC-C), гуанилатциклазу кишечника, рецептор гуанилатциклазы С, термостабильный рецептор энтеротоксина (hsTAR)), белки теплового шока, гемагглютинин, поверхностный антиген вируса гепатита В, вирус гепатита В, HER1 (рецептор эпидермального фактора роста человека, 1 типа), HER2, HER2/neu (у человека/грызунов), HER3 (ERBB-3), IgG4, HGF/SF (фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор), hHGFR (рецептор ростового фактора гепатоцитов человека), ВИЧ-1 (вирус 1 иммунодефицита человека), гистоновый комплекс, HLA-DR (человеческий лейкоцитарный антиген, локус DR), HLA-DR10 (HLA, сублокус DR10), HLA-DRB, HMW-MAA (высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген), хорионический гонадотропин человека, HNGF (фактор роста нервов человека), рецепторную киназу рассеивающего фактора человека, онкогены Е6/Е7 папилломавируса человека (HPV), Hsp90 (белок теплового шока 90), hTERT (теломеразную обратную транскриптазу человека), ICAM-1 (молекулу межклеточной адгезии 1), идиотип, IGF 1R (IGF-1, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), IGHE (константную область эpsilon тяжелой цепи иммуноглобулина), IFN- γ , гемагглютинин вируса гриппа, IgE, Fc-область 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 (рецептор А IL31), ILGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2), интегрин (α 4, α 5 β 3, α v β 3, α 4 β 7, α 5 β 1, α 6 β 4, α 7 β 7, α 11 β 3, α 5 β 5, α v β 5), интерферон-гамма-индуцированный белок, ITGA2 (интегрин-альфа 2), ITGB2 (интегрин-бета 1), KIR2D (Ig-

подобный рецептор киллерных клеток, тип 2D), каппа Ig, LCK (протеин-тирозинкиназа лимфоцитов), Le, легумаин, антиген Льюиса Y, LFA-1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, CD11a), LHRH (рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона), LINGO-1, липотейхоевую кислоту, LIV1A, LMP2 (большую многофункциональную пептидазу 2), LTA (лейкотриен A), MAD-CT-1 (меланома-ассоциированный раково-тестикулярный антиген-1), MAD-CT-2, MAGE-1 (меланома-ассоциированный антиген-1), MAGE-2, MAGE-3, MAGE A1, MAGE A3, MAGE 4, MART1 (меланомный антиген 1, распознаваемый Т-клетками), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1), MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, или фактор, ингибирующий гликозилирование (GIF)), MS4A1 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков), MSLN (мезотелин), MUC1 (муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC1) или полиморфный эпителиальный муцин (PEM)), MUC1-KLH (гемоцианин лимфы улитки), MUC16 (CA125), MCP1 (моноцитарный хемотаксический белок 1), мелан A/MART1, ML-IAP (ингибитор белков апоптоза при меланоме), MPG, MS4A1 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков), MYCN (онкоген, родственник гомологу V-туса вируса миеломатоза, выделенный из птиц с нейробластомой), миелин-ассоциированный гликопротеин, миостатин, NA17, NARP-1, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), нектин-4 (ASG-22ME), NGF (фактор роста нервов), нейтральную апоптоз-регулирующую протеиназу 1, NOGO-A, Notch рецептор, нуклеолин, онкогенный продукт гена Neu, NY-BR-1 (дифференцировочный антиген 1 рака молочной железы (Нью-Йорк)), NY-ESO-1 (антиген 1 плоскоклеточной карциномы пищевода (Нью-Йорк)), OX-40, OxLDL (окисленный липопротеин низкой плотности), OY-TE51, P21, p53 немутантный, P97, PAGE4 (простатоассоциированный ген 4), PAP, паратоп антитела к N-гликолилнейраминовой кислоте, PAX3 (член 3 семейства спаренных боксов), PAX5, PCSK9 (пропротеиновую конвертазу субтилизин/кексинового типа 9), PDCD1 (белок 1 программируемой клеточной смерти) (PD-1, белок 1 программируемой смерти), PDGF-R α (рецептор альфа-типа фактора роста тромбоцитов), PDGFR- β , PDL-1 (лиганд PD-1), PLAC1 (плацента-специфичный белок 1), подобную плацентарной щелочной фосфатазе (PLAP) тестикулярную щелочную фосфатазу, рецептор-бета фактора роста тромбоцитов, котранспортер ионов фосфата/натрия, PMEL 17 (меланоцитарный белок 17), полисиаловую кислоту, протеиназу 3 (PR1), рак предстательной железы, PS (фосфатидилсерин), клетки рака предстательной железы, *Pseudomonas aeruginosa*, PSMA (мембранный антиген предстательной железы), PSA (антиген предстательной железы), PSCA (антиген стволовых

клеток предстательной железы), гликопротеин вируса бешенства, RHD (антиген D группы крови Rh) (полипептид 1 Rh (RhPI)), резус-фактор, RANKL (лиганд рецептора-активатора NF- κ B (ядерного фактора каппа-B)), RhoC (член C семейства Ras-гомологичных генов), Ras мутантный, RGS5 (регулятор G-белок-связанного сигнального пути 5), ROBO4, респираторно-синцитиальный вирус, RON (рецептор «нантского происхождения»), ROR1 (подобный рецепторной тирозинкиназе орфановый рецептор 1), контрольные точки вызывающей саркому хромосомной транслокации, SART3 (антиген 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемый Т-клетками), склеростин, SLAMF7 (член 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAM)), селектин P, SDC1 (синдекан 1), sLe(a), соматомедин C, SIP (сфингозин-1-фосфат), соматостатин, белок спермы 17, SSX2 (от англ. synovial sarcoma, X breakpoint 2 protein), STEAP1 (антиген 1 эпителиальных клеток предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами), STEAP2, sTn (сиалил-Tn (Neu5Ac α 2-6GalNAc α -O-Ser/Thr)), TAG-72 (опухолеассоциированный гликопротеин 72), сурвивин, Т-клеточный рецептор, Т-клеточный трансмембранный белок, TEM1 (эндотелиальный маркер 1 опухолей), TENB2 (трансмембранный белок TENB2), тенацин С (TN-C), TGF- α , TGF- β (трансформирующий фактор роста-бета), TGF- β 1, TGF- β 2 (трансформирующий фактор роста-бета 2), Tie (тирозинкиназу с гомологичными иммуноглобулин-подобному и эпидермальному фактору роста доменами) (CD202b), Tie2, TIM-1 (молекулу 1, содержащую Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домены) (CDX-014), Tn, TNF (фактор некроза опухоли), TNF- α , TNFRSF8 (8-й член суперсемейства (SF) рецепторов TNF), TNFRSF10B (член 10B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), TNFRSF-13B (член 13B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), TPBG (гликопротеин трофобластов), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухоли), TRAILR2 (рецептор смерти 5 (DR5)), опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2, опухолеспецифичное гликозилирование MUC1, рецептор TWEAK (TNF-подобного слабого индуктора апоптоза), TYRP1 (родственный тирозинкиназе белок 1) (гликопротеин 75), TRP-1 (Trop1 (поверхностный антиген 1 трофобластных клеток), TRP-2 (Trop2), тирозиназу, VCAM-1 (молекулу адгезии-1 сосудистых клеток), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), VEGF-A, VEGF-2, VEGFR-1 (рецептор 1 VEGF), VEGFR2 или виментин, WT1 (опухолевый белок 1 Вильмса), XAGE 1, либо клетки, экспрессирующие любые рецепторы инсулиноподобного фактора роста или любые рецепторы эпидермального фактора роста.

В другом конкретном воплощении связывающаяся с клеткой молекула может

представлять собой лиганд или агонист рецептора, выбранный из: производных фолиевой кислоты (связывающихся с рецептором фолиевой кислоты, белком, сверхэкспрессируемым при раке яичников и при других злокачественных новообразованиях) (Low, P. S. et al., 2008, *Acc. Chem. Res.*, 41, 120-9); производных мочевины и глутаминовой кислоты (связывающихся со специфическим 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 фактор, ингибирующий гормон роста (ГНН), или фактор, ингибирующий высвобождение соматотропина (SRIF)), или гормон, ингибирующий высвобождение соматотропина) и его аналогов, таких как октреотид (сандостатин) и ланреотид (соматулин) (в частности, для нейроэндокринных опухолей, продуцирующей гормон роста (GH) аденомы гипофиза, параганглиомы, нефункционирующей аденомы гипофиза, феохромоцитом) (Ginj, M., et al., 2006, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 16436-41); подтипов рецепторов соматостатина (SST) (sst1, sst2, sst3, sst4 и sst5) в случае GH-секретирующих аденом гипофиза (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), гастроэнтеропанкреатических опухолей (Reubi J. C., et al., 1987, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65: 1127-34; Reubi, J. C, et al., 1990, *Cancer Res.*, 50: 5969-77), феохромоцитом (Epelbaum J, et al., 1995, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80: 1837-44; Reubi J. C., et al., 1992, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 1082-9), нейробластом (Prevost G, 1996, *Neuroendocrinology*, 63:188-197; Moertel, C. L, et al., 1994, *Am. J. Clin. Path.*, 102: 752-756), в случаях медуллярного рака щитовидной железы (Reubi, J. C, et al., 1991, *Lab. Invest.*, 64: 567-573), в случаях мелкоклеточного рака легкого (Sagman U, et al., 1990, *Cancer*, 66: 2129-2133), менингиом, медуллобластом или глиом (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), карцином 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), лимфом (Reubi J. C., et al., 1992, *Int. J. Cancer*, 50: 895-900), в случаях почечно-клеточного рака (Reubi J. C., et al., 1992, *Cancer Res.*, 52: 6074-6078), мезенхимальных опухолей (Reubi J. C., et al., 1996, *Cancer Res.*, 56: 1922-31), рака 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. Endocrinol. Metab.*, 85: 2564-71), рака 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), рака желудка (Reubi J. C., et al., 1999, *Int. J. Cancer*. 81:

376-86; Miller, G. V, 1992, Br. J. Cancer. 66: 391-95), гепатоклеточного рака (Kouroumalis E, et al., 1998, Gut, 42: 442-7; Reubi J. C., et al., 1999, Gut, 45: 66-774) и назофарингеальных карцином (Loh K. S, et al., 2002 Virchows Arch. 441: 444-8); ароматических сульфонамидов (специфичных в отношении карбоангидразы IX) (маркера гипоксии и почечноклеточной карциномы) (Neri, D., et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2011, 10, 767-7); пептидов, активирующих аденилатциклазу гипофиза (PACAP) (PAC1), в случае феохромоцитом и параганглиом; вазоактивных интестинальных пептидов (VIP) и подтипов их рецепторов (VPAC1 (рецептор 1 VIP), VPAC2); рецепторов меланоцит-стимулирующего гормона (α -MSH); рецепторов холецистокинина (ССК)/гастрина и подтипов его рецепторов (ССК1 (ранее называемого ССК-А) и ССК2; бомбезина (Pyr-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂)/гастрин-высвобождающего пептида (GRP) и подтипов их рецепторов (BB1, подтипа рецептора GRP (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 подтипов его рецепторов (NTR1, NTR2, NTR3); рецепторов вещества Р и подтипов его рецепторов (таких как рецептор NK1 в случае глиальных опухолей; Hennig I. M., et al., 1995, Int. J. Cancer, 61, 786-792); рецепторов нейропептида Y (NPY) и подтипов его рецепторов (Y1-Y6); хоминг-пептидов, включая RGD (Arg-Gly-Asp), NGR (Asn-Gly-Arg), димерные и мультимерные циклические RGD-содержащие пептиды (например, cRGDfV (с означает цикло)) (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 Research, 19(2A), 959-968; Thumshirn, G, et al., 2003, Chem. Eur. J., 9, 2717-2725), ТААСGVРСМН и LTLRWVGLMS (рецептор хондроитинсульфат-протеогликана NG2) и F3 пептиды (пептид из 31 аминокислоты, который связывается с экспрессированным на клеточной поверхности рецептором нуклеолина) (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); проникающих в клетку пептидов (СРР) (Nakase I, et al., 2012, J. Control. Release, 159(2), 181-188); пептидных гормонов, таких как агонисты и антагонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) и агонист гонадотропин-высвобождающего фактора (GnRH), направленно воздействующие на фолликулостимулирующий гормон (FSH) и лютеинизирующий гормон (LH), а также на

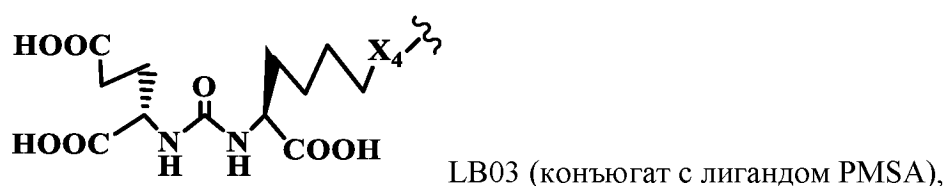
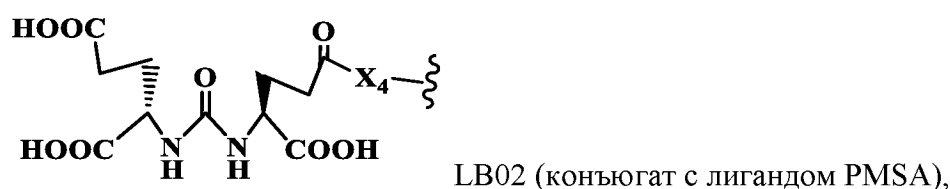
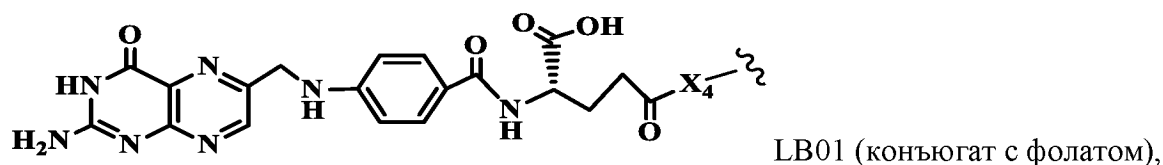
выработку тестостерона, например, бусерелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt), гонадорелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), гозерелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH₂), гистрелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-бензил)-Leu-Arg-Pro-NHEt), лейпролид (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt), нафарелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), трипторелин (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), нафарелин, деслорелин, абареликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-изопропил-Lys-Pro-D-Ala-NH₂), центрореликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂), дегареликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-4-аминоPhe(L-гидрооротил)-D-4-аминоPhe(карбамоил)-Leu-изопропил-Lys-Pro-D-Ala-NH₂) и ганиреликс (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-(N₉,N₁₀-диэтил)-гомоArg-Leu-(N₉,N₁₀-диэтил)-гомоArg-Pro-D-Ala-NH₂) (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 лигандов паттерн-распознающих рецепторов (PRR), таких как лиганды толл-подобных рецепторов (TLR), лектинов С-типа и Nod-подобных рецепторов (NLR) (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 варьируют в размере от небольших молекул (имиквимод, аналоги гуанозина и аденозина) до больших и сложных биологических макромолекул, таких как липополисахарид (LPS), нуклеиновые кислоты (CpG-содержащая ДНК, полиI:C (комплекс полиинозиновой-полицитидиловой кислот)) и липопептиды (Pam3CSK4 (трипальмитоил-S-глицерил-L-Cys-Ser-(Lys)₄)) (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); агонистов рецепторов кальцитонина, который представляет собой нейропептид из 32 аминокислот, вовлеченный в регуляцию уровней кальция главным образом посредством его воздействия на остеокласты и на 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 агонистов рецепторов интегрина и подтипов его рецепторов (таких как $\alpha\nu\beta_1$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha\nu\beta_5$, $\alpha\nu\beta_6$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_7\beta_1$, $\alpha_L\beta_2$, $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ и т.д.), которые обычно играют важную роль в ангиогенезе, экспрессируются на поверхности ряда клеток, в частности, остеокластов, эндотелиальных клеток и опухолевых клеток (Ruoslahti, E. et al., 1994, *Cell*, 77, 477-8;

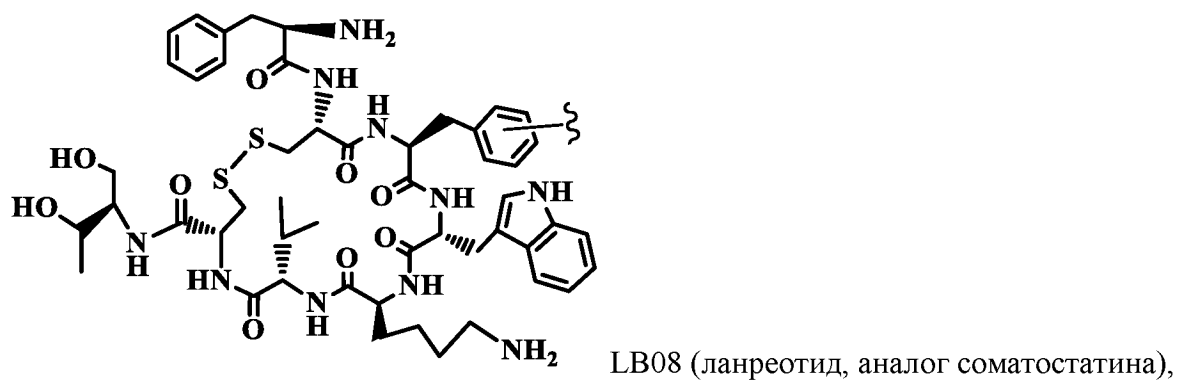
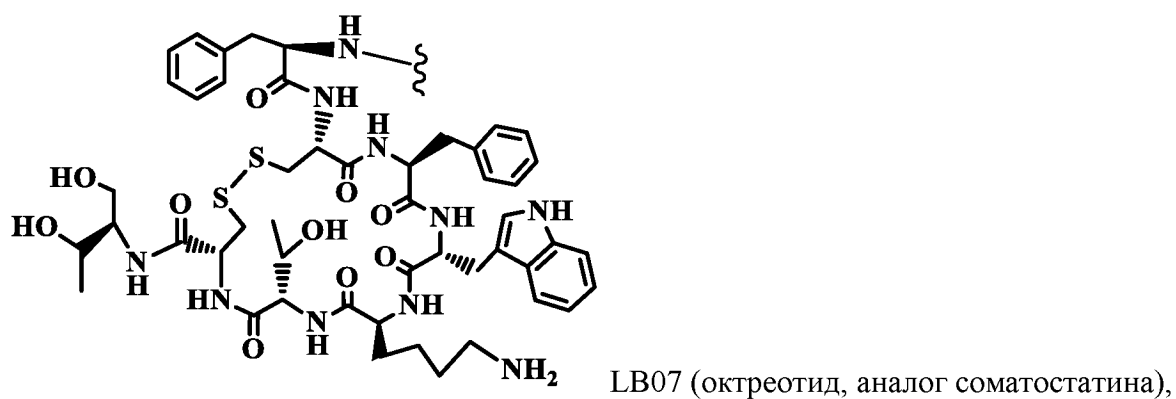
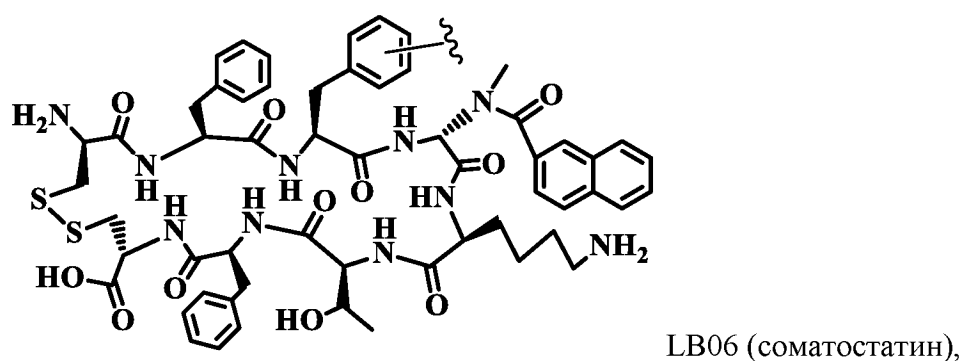
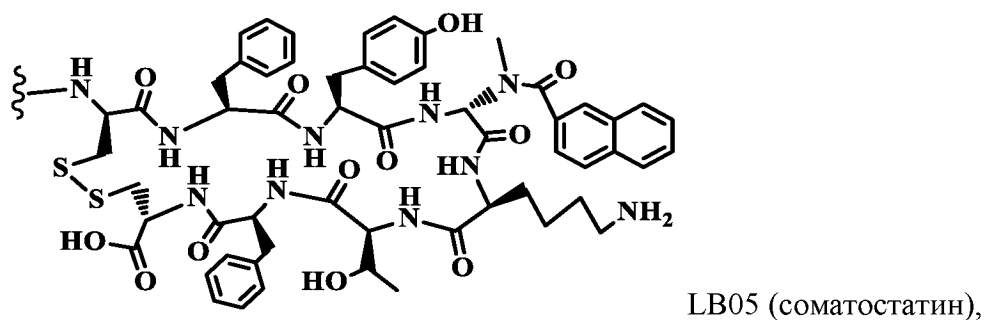
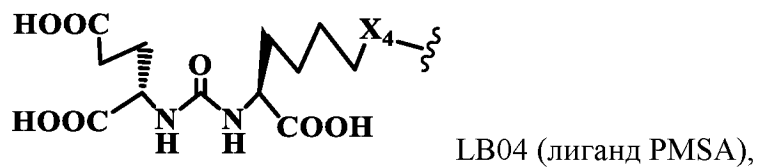
Albelda, S. M. et al., 1990, *Cancer Res.*, 50, 6757-64). Показано, что короткие пептиды, GRGDSPK и циклические RGD-содержащие пентапептиды, такие как цикло(RGDfV) (L1) и их производные [цикло(-N(Me)R-GDfV), цикло(R-Sar-DfV), цикло-(RG-N(Me)D-fV), цикло(RGD-N(Me)f-V), цикло(RGDf-N(Me)V-)(циленгитид)] обладают высокой аффинностью связывания с рецепторами интегринов (Dechantsreiter, M. A. et al., 1999, *J. Med. Chem.*, 42, 3033-40, Goodman, S. L., et al., 2002, *J. Med. Chem.*, 45, 1045-51).

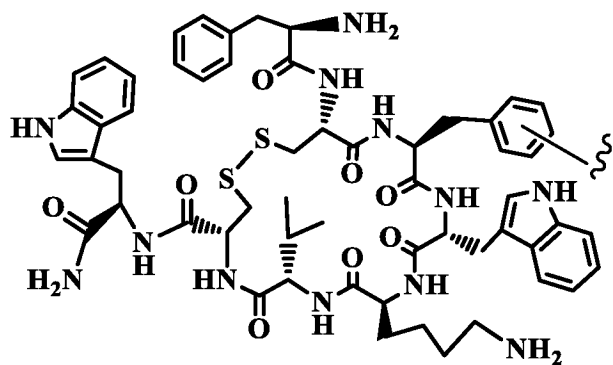
Связывающиеся с клеткой молекулы/лиганды или агонисты клеточных рецепторов могут представлять собой молекулы белковых каркасов на основе Ig и не на основе Ig. Каркасы на основе Ig могут быть выбраны, но без ограничения, из нанотела (производного V_{HH} (Ig верблюдовых) (Muyltermans S., 2013, *Annu. Rev. Biochem.*, 82, 775-97); однодоменных антител (dAb, производного V_H или V_L доменов) (Holt, L. J., et al., 2003, *Trends Biotechnol.*, 21, 484-90); биспецифичного Т-клеточного рекрутера (BiTE, биспецифичного диатела) (Baeuerle, P. A., et al., 2009, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 11, 22-30); переориентирующего антитела с двойной аффинностью (DART, биспецифичного диатела) (Moore P. A. P., et al., 2011, *Blood*, 117(17), 4542-51); тетравалентных тандемных антител (TandAb, димеризованного биспецифичного диатела) (Cochlovius, B, et al., 2000, *Cancer Res.*, 60(16): 4336-4341). Каркасы не на основе Ig могут быть выбраны, но без ограничения, 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 (3-го домена фибронектина человека, 10 типа (¹⁰F_n3)) (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); сконструированных белков с анкириновыми повторами (DARP) (производного белков с анкириновыми повторами (AR)) (Boersma, Y.L, et al., 2011, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 22(6): 849-57), например, DARP C9, DARP Ec4 и DARP 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 (домена A/рецептора 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 клеткой молекул/лигандов или агонистов клеточных рецепторов согласно данной патентной заявке

являются следующие: 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 гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), MBA), LB13 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB15 (антагонист GnRH, абареликс), LB16 (кобаламин, аналог витамина B12), LB17 (кобаламин, аналог витамина B12), LB18 (рецептор для интегрин $\alpha_v\beta_3$, циклический RGD-содержащий пептид), LB19 (гетеробивалентный пептидный лиганд для рецептора VEGF), LB20 (нейромедин B), LB21 (бомбезин для G-белок-связанного рецептора), LB22 (TLR₂ для толл-подобного рецептора), LB23 (для рецептора андрогенов), LB24 (циленгитид/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин α_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 индибулина), LB49 (аналог винбластина), LB50 (аналог ликсисенатида), LB51 (аналог осимертиниба), LB52 (аналог нуклеозида), LB53 (аналог эрлотиниба) и LB54 (аналог лапатиниба), которые показаны следующими структурами:

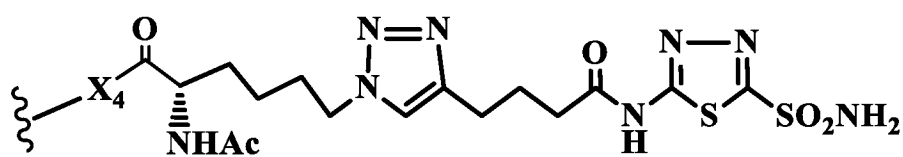




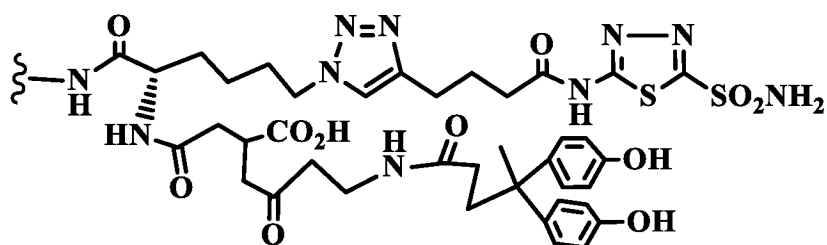


LB09 (вапреотид (санвар), аналог

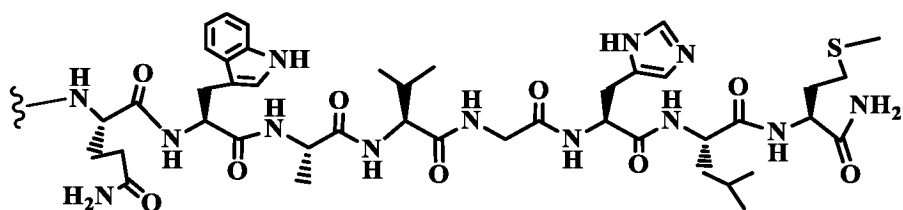
соматостатина),



LB10 (лиганд CAIX),

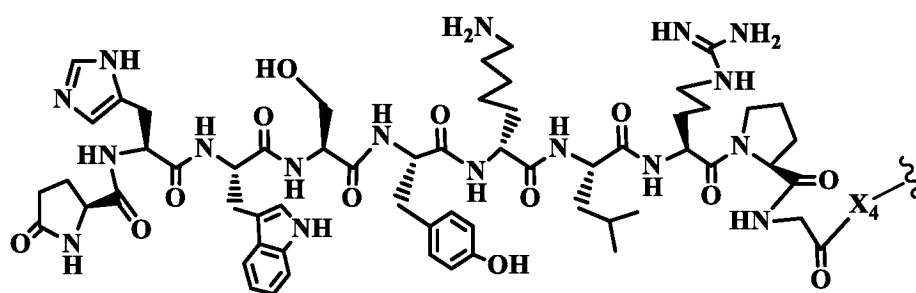


LB11 (лиганд CAIX),



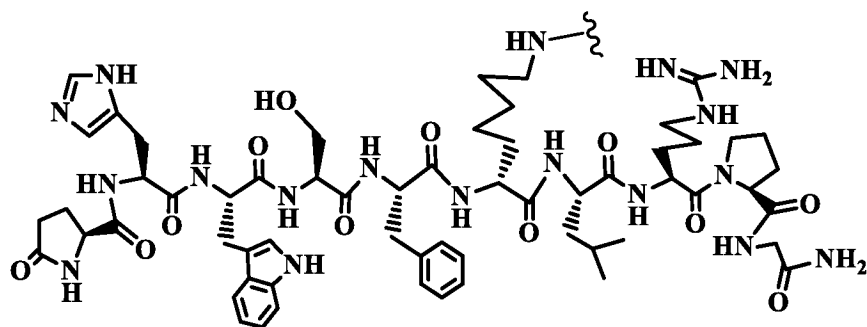
LB12 (рецептор гастрин-

высвобождающего пептида (GRPR), MBA),

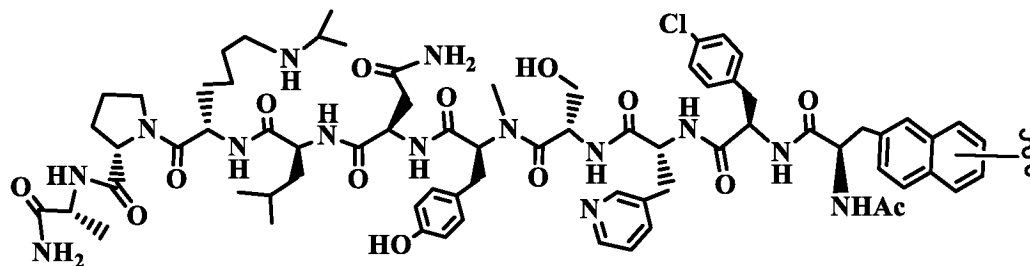


LB13 (лиганд

рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

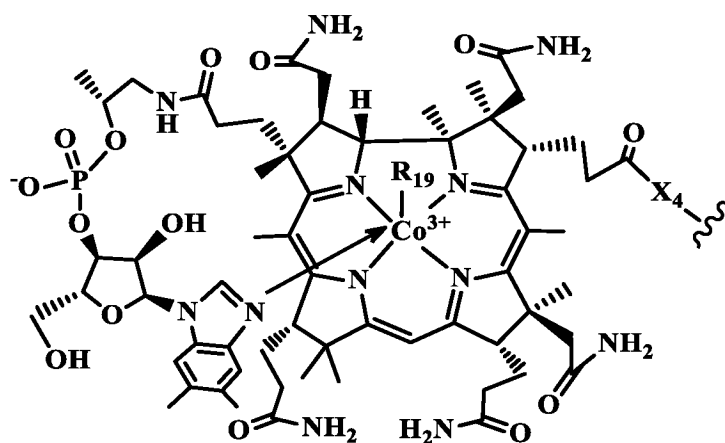


LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

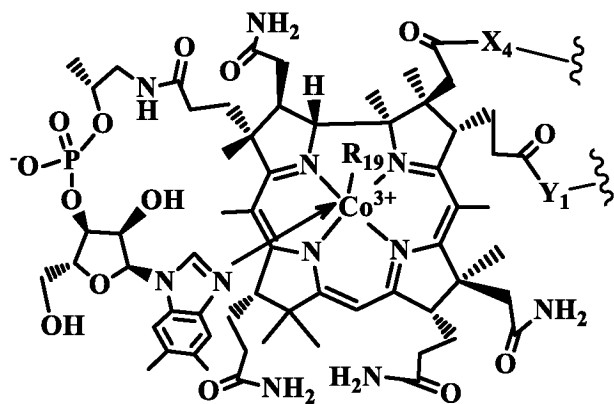


(антагонист GnRH, абареликс),

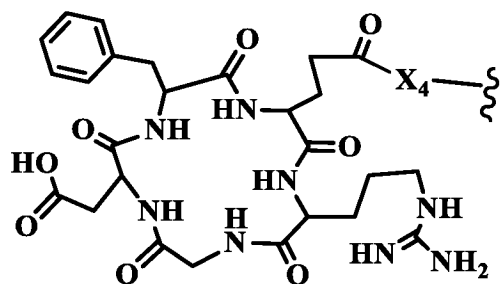
LB15



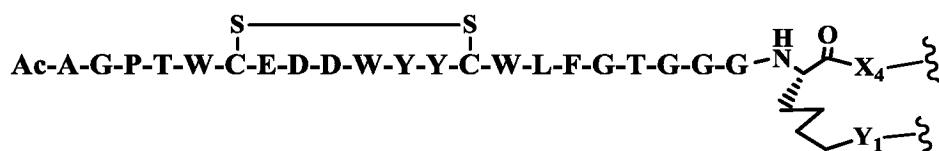
, где R_{19} представляет собой 5'-дезоксаденозил, Me, OH, CN; LB16 (кобаламин, аналог витамина B12),



, где R_{19} представляет собой 5'-дезоксаденозил, Me, OH, CN; LB17 (кобаламин, аналог витамина B12),



LB18 (рецептор для интегрин $\alpha_v\beta_3$, циклический RGD-содержащий пентапептид),



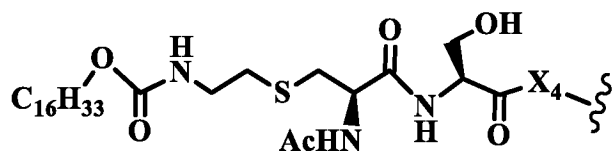
LB19 (конъюгат с гетеро-бивалентным пептидным лигандом для рецептора VEGF),



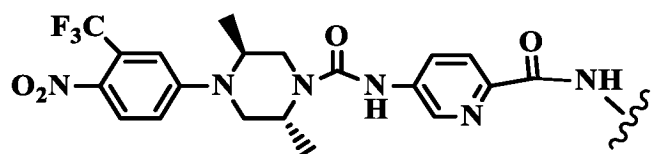
LB20 (нейромедин В),



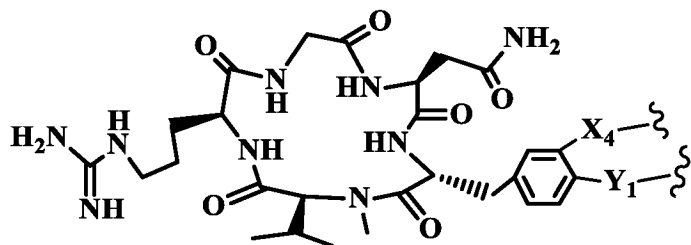
LB21 (конъюгат с бомбезином для G-белок-связанного рецептора),



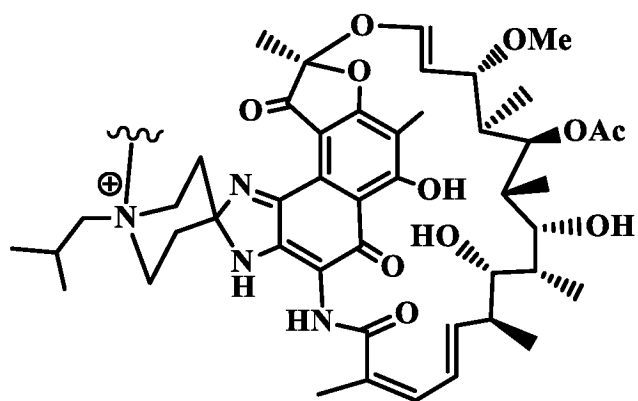
LB22 (конъюгат с TLR₂ для толл-подобного рецептора),



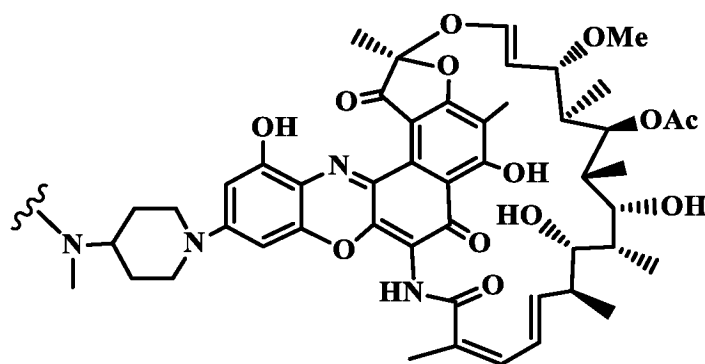
LB23 (рецептор андрогенов),



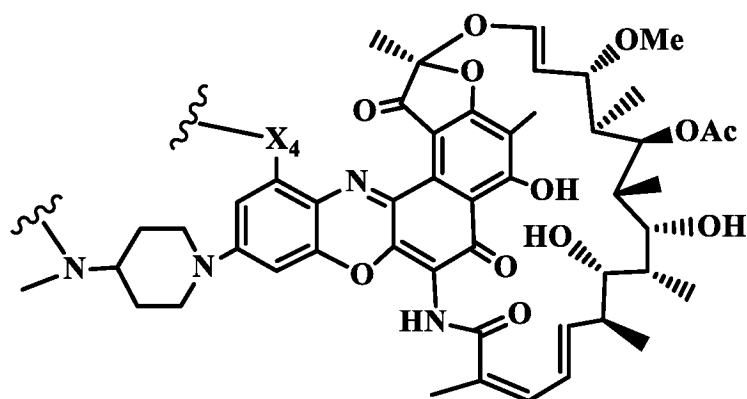
LB24 (конъюгат с цикленгитидом/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин α_v),



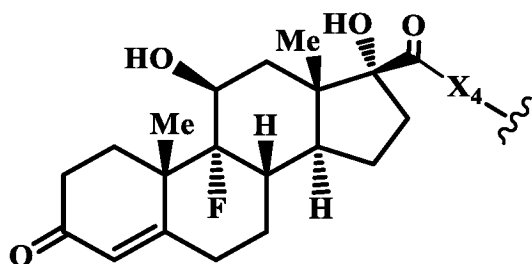
LB25 (аналог рифабутина),



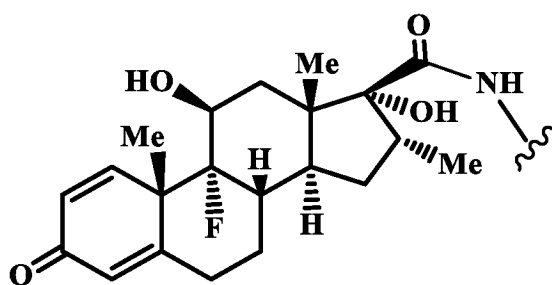
LB26 (аналог рифабутина),



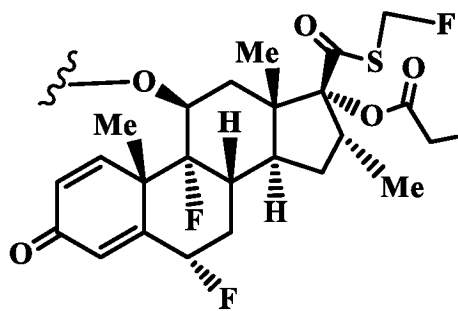
LB27 (аналог рифабутина),



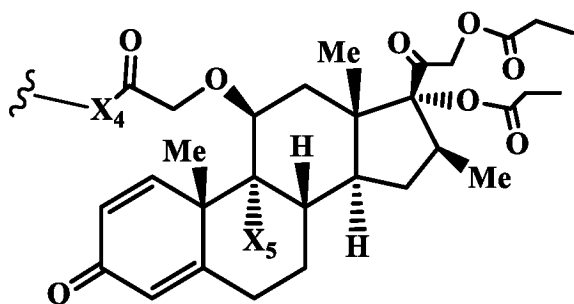
LB28 (аналог флудрокортизона),



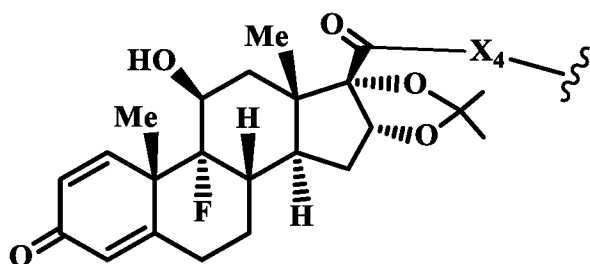
LB29 (дексаметазон),



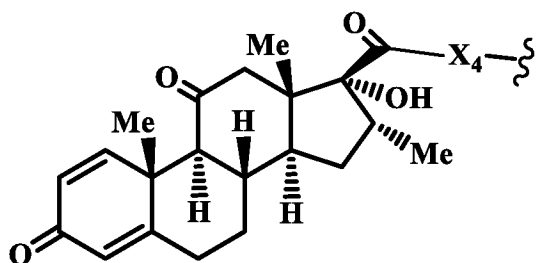
LB30 (флутиказона пропионат),



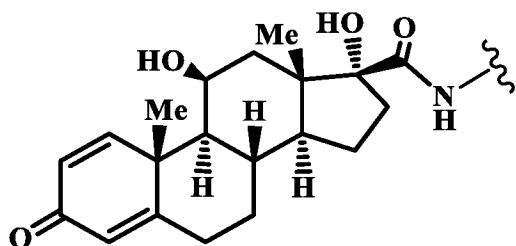
LB31 (беклометазона дипропионат),



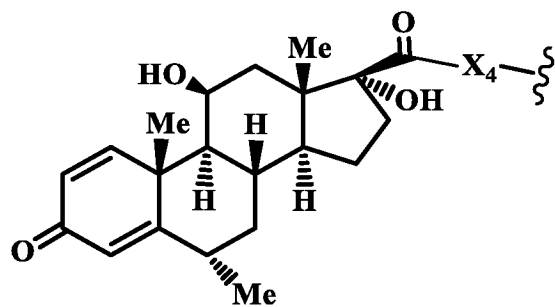
LB32 (триамцинолона ацетонид),



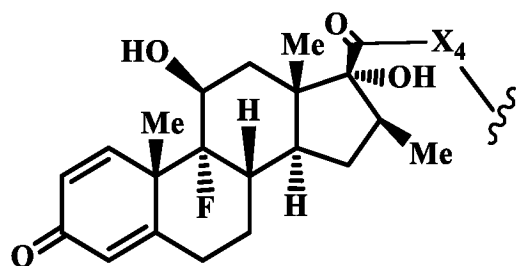
LB33 (преднизон),



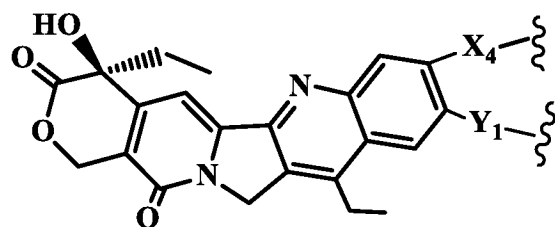
LB34 (преднизолон),



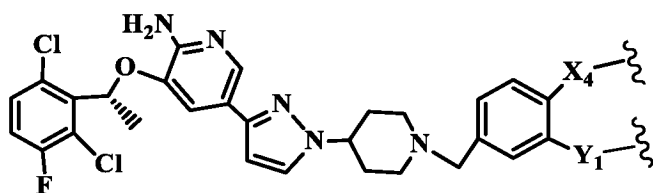
LB35 (метилпреднизолон),



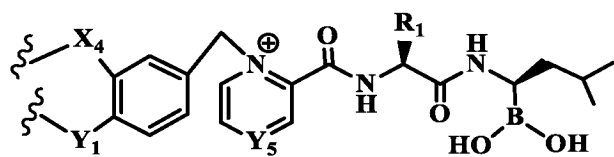
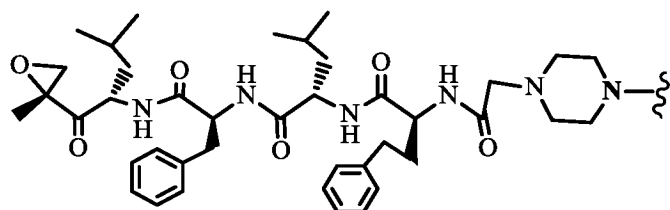
LB36 (бетаметазон),



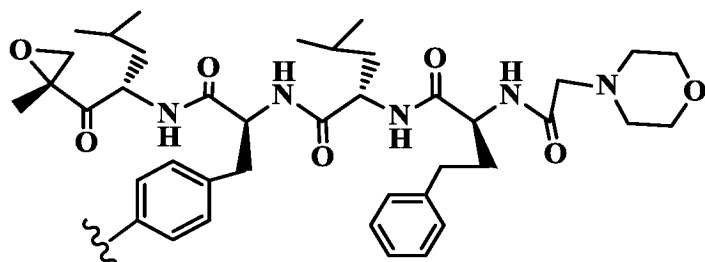
LB37 (аналог иринотекана),



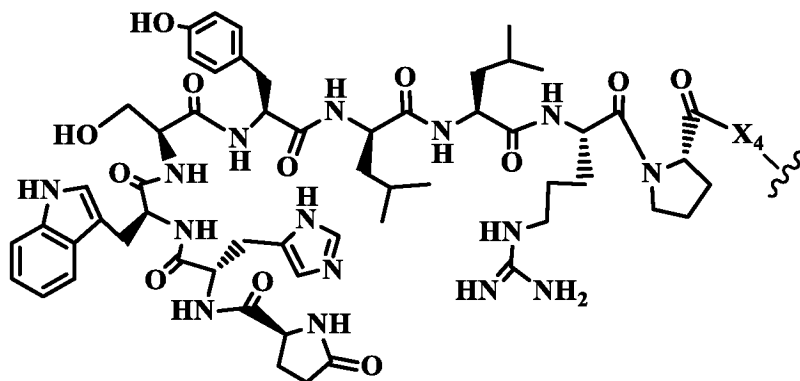
LB38 (аналог кризотиниба),

LB39 (аналог бортезомиба), где Y_5 , представляет собой N, CH, C(Cl), C(CH₃) или C(COOR₁); R₁ представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₃-C₈Ar;

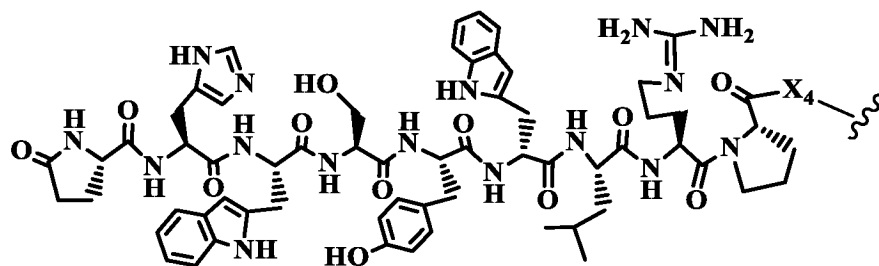
LB40 (аналог карфилзомиба),



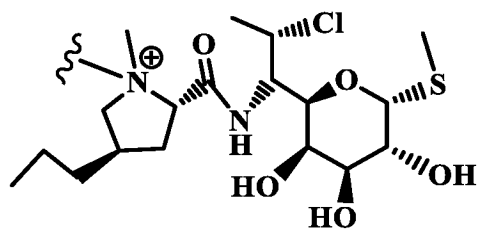
LB41 (аналог карфилзомиба),



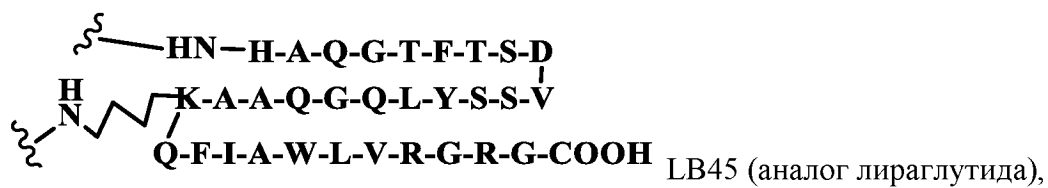
LB42 (аналог лейпролида),



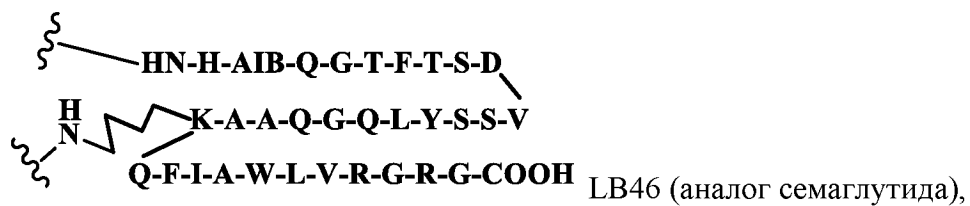
LB43 (аналог трипторелина),



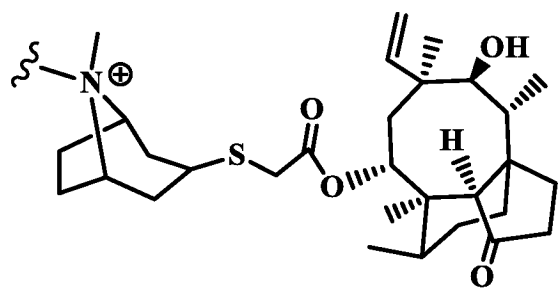
LB44 (клиндамицин),



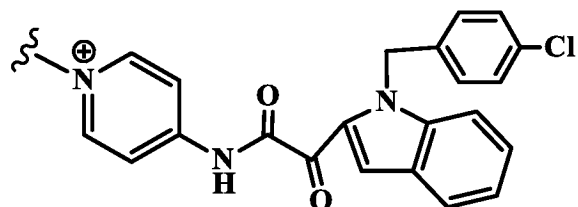
LB45 (аналог лираглутида),



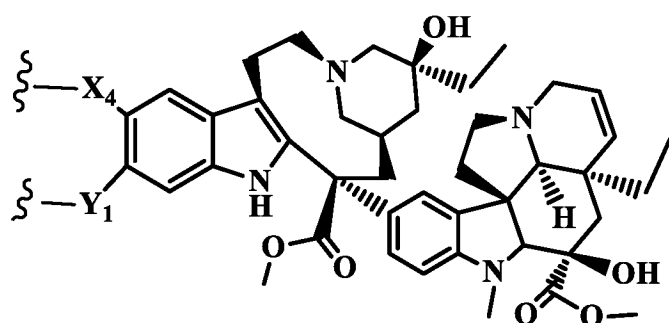
LB46 (аналог семаглутида),



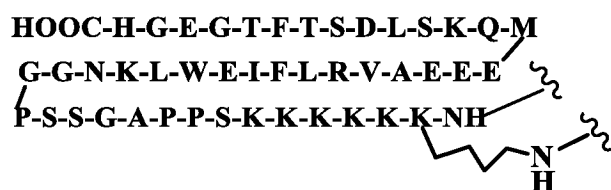
LB47 (аналог ретапамулина),



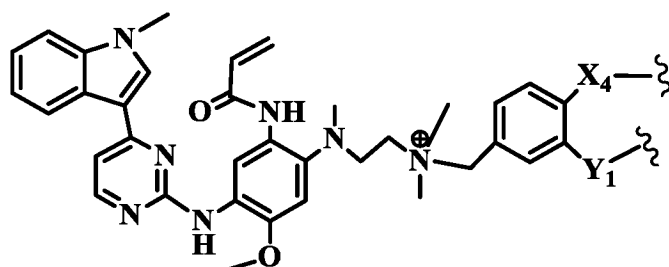
LB48 (аналог индибулина),



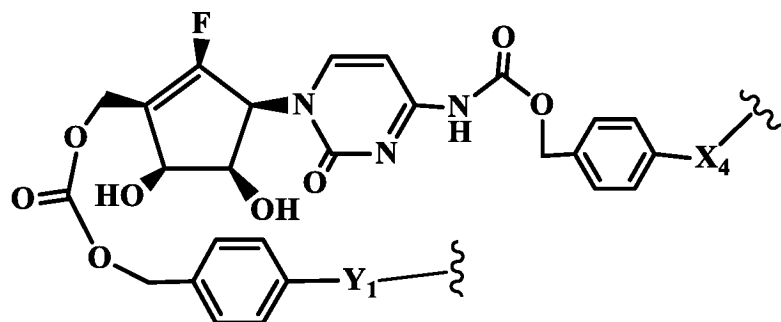
LB49 (аналог винбластина),



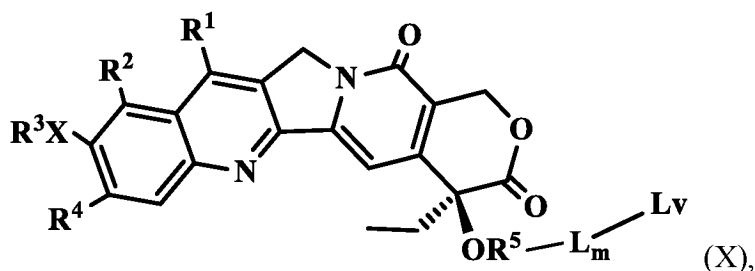
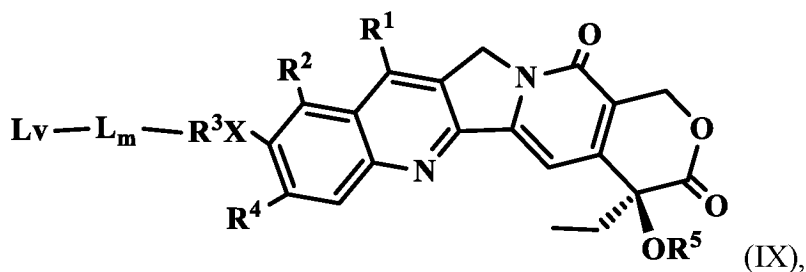
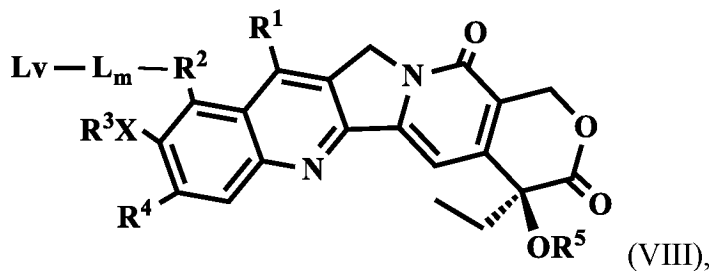
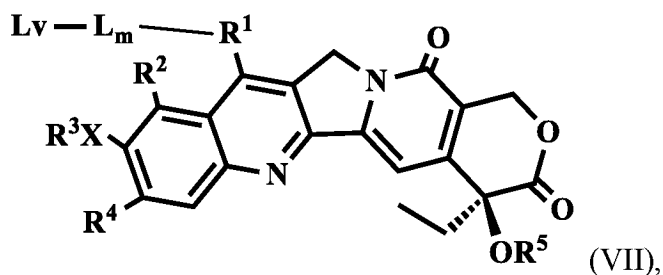
LB50 (аналог ликсисенатида),



LB51 (аналог осимертиниба),



LB52 (аналог нуклеозида),



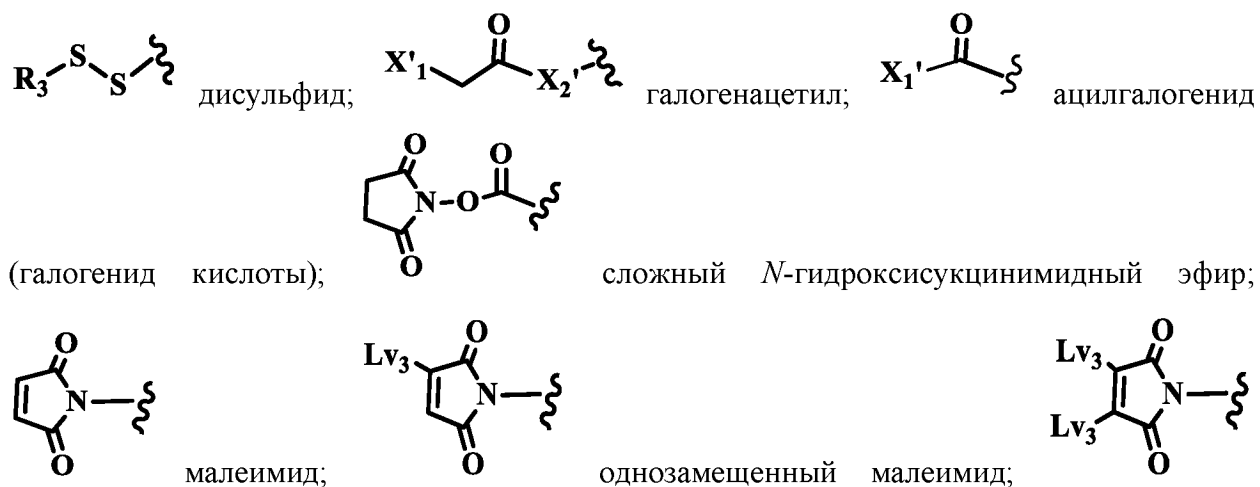
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L , X и m являются такими же, как определено выше в формуле (I);

L_v представляет собой реакциюноспособную группу, которая может взаимодействовать с тиоловой, аминогруппой, группой карбоновой кислоты, селенольной, фенольной или гидроксильной группой на связывающейся с клеткой молекуле. Такими реакцияноспособными группами являются, но не ограничиваясь этим, галогенид (например, фторид, хлорид, бромид и иодид), малеимид, метансульфонил (мезил), толуолсульфонил (тозил), трифторметил-сульфонил (трифлат), трифтор-метилсульфонат, нитрофеноксил, N-сукцинимидилоксил (NHS), феноксил; динитрофеноксил; пентафторфеноксил, тетрафторфеноксил, трифторфеноксил, дифторфеноксил, монофторфеноксил, пентахлорфеноксил, 1H-имидазол-1-ил, хлорфеноксил, дихлорфеноксил, трихлорфеноксил, тетрахлорфеноксил, N-(бензотриазолил)оксил, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонил, фенилоксадиазол-сульфонил (-сульфон-ODA), 2-этил-

5-фенилизоксазолий-ил, фенолоксиадиазолил (ODA), оксадиазолил, ненасыщенный углерод (двойная или тройная связь между углеродом-углеродом, углеродом-азотом, углеродом-серой, углеродом-фосфором, серой-азотом, фосфором-азотом, кислородом-азотом или углеродом-кислородом) или молекула промежуточного соединения, образованного с помощью конденсирующего реагента для реакции Мицунобу. Примерами конденсирующих реагентов являются: EDC (N-(3-диметил-аминопропил)-N'-этилкарбодиимид), DCC (дициклогексил-карбодиимид), N,N'-диизопропил-карбодиимид (DIC), мето-*n*-толуолсульфонат N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)карбодиимида (CMC или CME-CDI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), TBTU (тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетра-метилурония), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)-урония (HBTU), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис-(диметиламино)-фосфония (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP), диэтилцианофосфонат (DEPC), гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамина, гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), гексафторфосфат 1-[(диметиламино)(морфолино)метилен]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3-оксид (HDMU), гексафторфосфат 2-хлор-1,3-диметил-имидазолидиния (CIP), гексафторфосфат хлортрипирролидинофосфония (PyClOP), гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)-формамина (BTFFH), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-S-(1-оксидо-2-пиридил)тиурония, тетрафторборат O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TPTU), тетрафторборат S-(1-оксидо-2-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилтиурония, гексафторфосфат O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилурония (HOTU), гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденамино-окси)диметиламино-морфолино-карбения (COMU), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)урония (HBTU), N-бензил-N'-циклогексил-карбодиимид (связанный или не связанный с полимером), гексафторфосфат дипирролидино(N-сукцинимидил-окси)карбения (HSPyU), гексафторфосфат хлордипирролидинокарбения (PyClU), тетрафторборат 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния (CIB), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-дипиперидинокарбения (HBPipU), тетрафторборат O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TCTU), гексафторфосфат бромтрис(диметиламино)-фосфония (BOP), пропилфосфоновый ангидрид (PPASA, T3P), 2-морфолиноэтил-изоцианид (MEI), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)урония (HSTU),

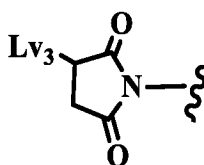
тетрафторборат 2-бром-1-этил-пиридиния (ВЕР), тетрафторборат О-[(этоксикарбонил)циано-метиленамино]-N,N,N',N'-тетра-метилуруния (TOTU), хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (ММТМ, DMТММ), тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-О-(N-сукцинимидил)уруния (TSTU), тетрафторборат О-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (TDBTU), 1,1'-(азодикарбонил)-дипиперидин (ADD), ди-(4-хлорбензил)-азодикарбоксилат (DCAD), ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (DBAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), диэтилазодикарбоксилат (DEAD). Помимо этого, Lv может представлять собой ангидрид, образованный с использованием кислоты как таковой или образованный с использованием других ангидридов C₁-C₈кислот.

Более предпочтительно Lv выбрана из галогенида (например, фторида, хлорида, бромиды и иодида), малеимида, метансульфонила (мезила), толуолсульфонила (тозила), трифторметилсульфонила (трифлата), трифторметилсульфоната, нитрофеноксила, N-сукцинимидилоксила (NHS), феноксила; динитрофеноксила; пентафторфеноксила, тетрафторфеноксила, трифторфеноксила, дифторфеноксила, монофторфеноксила, пентахлорфеноксила, 1H-имидазол-1-ила, хлорфеноксила, дихлорфеноксила, трихлорфеноксила, тетрахлорфеноксила, N-(бензотриазолил)оксила, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонила, фенилоксадиазолсульфонила (-сульфон-ODA), 2-этил-5-фенилизоксазолий-ила, фенилоксадиазолила (ODA), оксадиазолила, ненасыщенного углерода (двойной или тройной связи между углеродом-углеродом, углеродом-азотом, углеродом-серой, углеродом-фосфором, серой-азотом, фосфором-азотом, кислородом-азотом или углеродом-кислородом) или одной из приведенных далее структур:



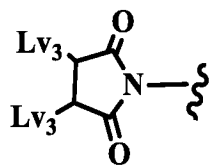
двухзамещенный

малеимид;

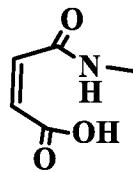


однозамещенный

сукцинимид;

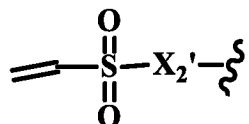


дизамещенный сукцинимид;

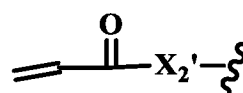


замещенная малеиновая кислота; -

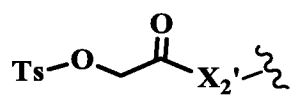
СНО (альдегид);



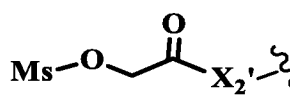
этенсульфонил;



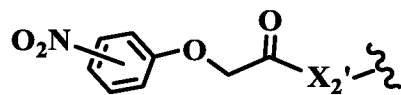
акрил (акрилоил);



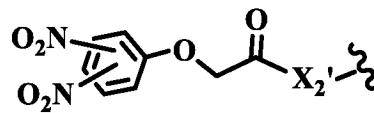
2-(тозилокси)ацетил;



2-(мезилокси)ацетил;

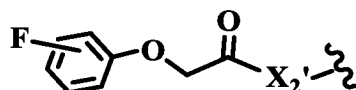


2-(нитрофенокси)ацетил;

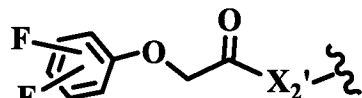


2-

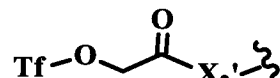
(динитрофенокси)ацетил;



2-(фторфенокси)-ацетил;

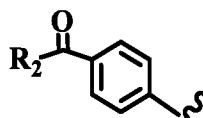


2-(дифторфенокси)-ацетил;

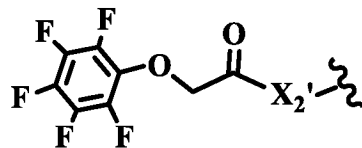


2-

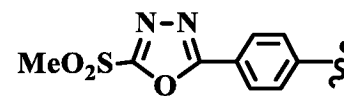
(((трифторметил)-сульфонил)окси)ацетил;



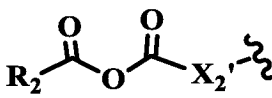
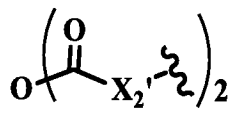
кетон или альдегид,



2-(пентафторфенокси)ацетил;

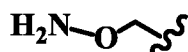


метилсульфонфенилоксиадиазол (ODA);

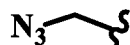


ангидрид

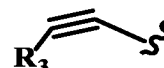
кислоты,



алкилоксиамино;



азидо,



алкинил или



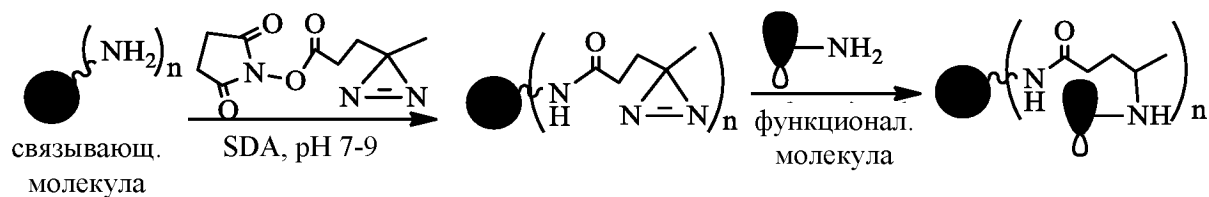
гидразид; где X_1' представляет собой F, Cl, Br, I или Lv_3 ; X_2' представляет собой O, NH, $N(R_1)$ или CH_2 ; R_3 представляет собой H, ароматическую,

гетероароматическую или ароматическую группу, в которой один или несколько атомов Н заменены независимо на $-R_1$, -галоген, $-OR_1$, $-SR_1$, $-NR_1R_2$, $-NO_2$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$ или $-COOR_1$; 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-гидроксibenзотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, ангидридов, образованных без посторонней помощи или образованных с использованием другого ангидрида, например, ангидрида уксусной кислоты, ангидрида муравьиной кислоты; или молекулы промежуточного соединения, образованного с помощью конденсирующего реагента для реакций образования пептидных связей или для реакций Мицунобу.

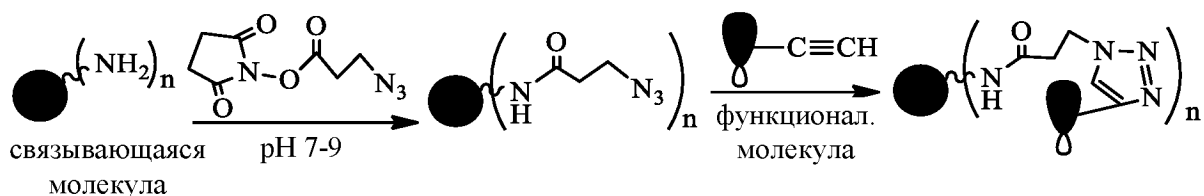
В способе конъюгирования, перед проведением конъюгирования с аналогами камптотецина по данному изобретению, связывающиеся с клеткой молекулы могут быть модифицированы посредством присоединения более специфичного пептида, белка или лекарственного средства либо других функциональных молекул с использованием гетеробифункционального кросс-линкера, такого как линкеры, соединяющие: аминокислотную неселективно (сукцинимидил(NHS)-диазириин (SDA), сложный NHS эфир/азид), аминокислотную с сульфгидрильной группой (сложный NHS эфир/малеимид, сложный NHS эфир/пиридилдитиол, сложный NHS эфир/галогенацетил), сульфгидрильную группу с группой углевода (малеимид/гидразид, пиридилдитиол/гидразид), гидроксильную группу с сульфгидрильной группой (изоцианат/малеимид), аминокислотную с ДНК (сложный NHS эфир/псорален), аминокислотную с карбоксильной группой (карбодиимид).

В случае модификации связывания с использованием SDA сложный NHS эфир линкера SDA взаимодействует с первичной аминокислотной группой остова связывающейся молекулы в буфере с pH 6-9 с образованием стабильной амидной связи после высвобождения NHS. В результате фотоактивации диазирина под действием длинноволнового УФ излучения (330-370 нм) образуется реакционноспособное карбеновое промежуточное соединение, которое может взаимодействовать с аминокислотной группой более специфичного пептида или белка либо другой функциональной молекулы. Порядок этих двух стадий может отличаться таким образом: сначала аминокислотная функциональная молекулы взаимодействует с линкером SDA, затем протекает реакция фотоактивации связывающейся молекулы под действием длинноволнового УФ излучения (330-370 нм). Кросс-линкеры на основе SDA могут быть расщепляемыми (с дисульфидной связью внутри,

как например, в линкере SDAD (сукцинимидил-2-((4,4'-азипентанамидо)этил)-1,3'-дителиопропионат)).

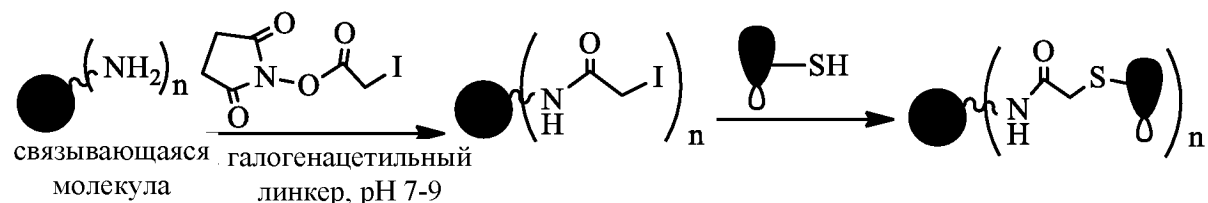


В случае модификации связывания с использованием сложного NHS эфира/азида, сложный NHS эфир линкера взаимодействует с первичной аминогруппой остова связывающейся молекулы в буфере с pH 6-9 с образованием стабильной амидной связи. Затем алкинильная группа более специфичного пептида или белка либо другой функциональной молекулы взаимодействует с азидогруппой на другом конце линкера посредством азид-алкинового циклоприсоединения Хьюсгена с образованием связи через 1,2,3-триазол (клик-химия). Кроме этого, сложный NHS эфир линкера взаимодействует с первичной аминогруппой функциональной молекулы в буфере с pH 6-9 с образованием стабильного амида. Затем алкинильная группа, присоединенная к связывающейся молекуле, взаимодействует с азидогруппой на другом конце линкера посредством 5 реакций азид-алкиновых циклоприсоединений Хьюсгена с образованием связи через 1,2,3-триазол.

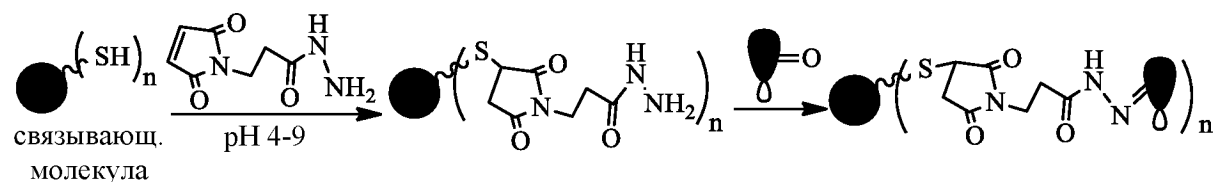


В случае модификации связывания аминогруппы с сульфгидрильной группой сложный NHS эфир линкера взаимодействует с первичной аминогруппой остова связывающейся молекулы в буфере с pH 6-9 с образованием стабильной амидной связи. Затем сульфгидрильная группа более специфичного пептида или белка либо другой функциональной молекулы взаимодействует с малеимидом, или пиридилдитиолом, или галогенацетилом на другом конце линкера, соединяющего аминогруппу с сульфгидрильной группой, при pH 4,5-8,5 с образованием простой тиоэфирной или дисульфидной связи. Порядок осуществления конъюгирования с линкером, соединяющим аминогруппу с сульфгидрильной группой, может быть разным. Например, сначала аминогруппу функциональной молекулы можно привести во взаимодействие с линкером для образования амидной связи, после чего провести взаимодействие с сульфгидрильной группой связывающейся молекулы. Кроме этого, сначала сульфгидрильную группу

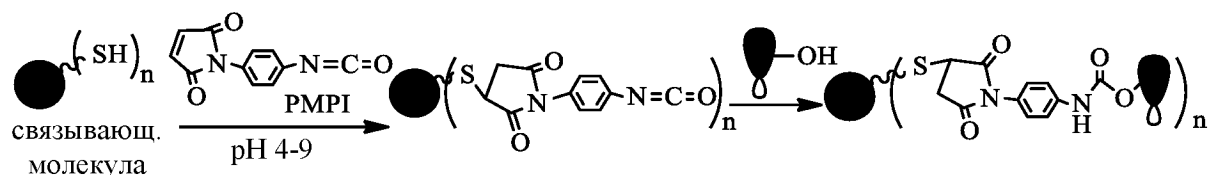
функциональной молекулы можно привести во взаимодействие с линкером для образования простой тиоэфирной или дисульфидной связи при pH 4,5-7, после чего провести взаимодействие с аминогруппой связывающейся молекулы при pH 6-9 для образования амидной связи.



В случае модификации связывания сульфгидрильной группы с группой углевода сульфгидрильную группу связывающейся молекулы сначала можно привести во взаимодействие с малеимидом или пиридилдитиолом линкера с образованием простой тиоэфирной или дисульфидной связи при pH 4,5-8, после чего карбонильную (альдегидную/кетонную) группу функциональной молекулы привести во взаимодействие с гидразидом с образованием гидразоновой связи. Кроме этого, сначала сульфгидрильную группу функциональной молекулы можно привести во взаимодействие с линкером для образования простой тиоэфирной или дисульфидной связи при pH 4,5-8, после чего провести взаимодействие с группой углевода или окисленного углевода либо карбонильной (альдегидной/кетонной) группой связывающейся молекулы с образованием гидразоновой связи.



В случае модификации связывания гидроксильной группы с сульфгидрильной группой сульфгидрильную группу связывающейся молекулы сначала можно привести во взаимодействие с малеимидом или пиридилдитиолом линкера с образованием простой тиоэфирной или дисульфидной связи при pH 6-8, после чего гидроксильную группу функциональной молекулы привести во взаимодействие с изоцианатной группой линкера с образованием карбаматной связи при pH 8-9. Кроме этого, сначала сульфгидрильную группу функциональной молекулы можно привести во взаимодействие с линкером для образования простой тиоэфирной или дисульфидной связи при pH 6-8, после чего провести взаимодействие с гидроксильной группой связывающейся молекулы с образованием карбаматной связи при pH 8-9.



Согласно еще одному аспекту изобретения получение антител, используемых в настоящем изобретении, включает методики *in vivo* или *in vitro* либо их сочетания. Способы получения поликлональных антител к рецепторному пептиду хорошо известны в данной области техники, например, описанные в патенте США № 4493795 (Nestor и др.). Моноклональное антитело обычно получают путем слияния клеток миеломы с клетками селезенки мыши, которая была иммунизирована желаемым антигеном (Köhler, G., Milstein, C. (1975), *Nature*, **256**: 495-497). Подробные методики описаны в работе “Antibodies - A Laboratory Manual”, Harlow and Lane, eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1988), включенной в данное описание посредством ссылки. В частности, моноклональные антитела получают путем иммунизации мышей, крыс, хомяков или любого другого млекопитающего представляющим интерес антигеном, таким как интактная клетка-мишень; антигены, выделенные из клетки-мишени; целый вирус; ослабленный целый вирус и вирусные белки. Слияние спленцитов с клетками миеломы обычно осуществляют, используя полиэтиленгликоль (ПЭГ) 6000. Полученные в результате слияния гибриды отбирают в соответствии с их чувствительностью к НАТ (гипоксантин-аминоптерин-тимину). Гибридомы, продуцирующие моноклональное антитело, пригодное для практического осуществления данного изобретения, идентифицируют по их способности осуществлять иммунное взаимодействие со специфическими рецепторами или ингибировать активность рецепторов клеток-мишеней.

Моноклональное антитело, используемое в настоящем изобретении, может быть получено путем инициирования культуры моноклональной гибридомы, содержащей питательную среду с гибридомой, которая секретирует молекулы антитела соответствующей антигенной специфичности. Культуру поддерживают в условиях и в течение периода времени, достаточных для секретирования гибридомой молекул антитела в среду. Затем содержащую антитело среду собирают. Далее молекулы антитела могут быть выделены с применением хорошо известных методов, таких как аффинная хроматография с использованием иммобилизованного белка А; анионная, катионная, гидрофобная хроматография или гель-фильтрация (в частности, на основании аффинности к специфическому антигену после хроматографии с использованием иммобилизованного белка А и гель-фильтрации в колонке); центрифугирование, дифференциальная

растворимость, или любого другого стандартного метода очистки белков.

Среды, пригодные для приготовления таких композиций, как хорошо известны в данной области техники, так и имеются в продаже и включают синтетические культуральные среды. Типичной синтетической средой является минимальная поддерживающая среда Дульбекко (DMEM (модифицированная Дульбекко среда Игла); Dulbecco et al., *Virology*, 8: 396 (1959)), дополненная глюкозой (4,5 г/л), 20 мМ глутамином, 20% фетальной телячьей сыворотки с пеногасителем, таким как блок-сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилен.

Помимо этого, продуцирующие антитела клеточные линии также могут быть созданы методами, отличными от слияния, такими как прямая трансформация В-лимфоцитов онкогенной ДНК или трансфекция онковирусом, таким как вирус Эпштейна-Барр ((EBV), также называемым вирусом герпеса 4 человека (HHV-4)) или ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса (KSHV). См. патенты США №№ 4341761, 4399121, 4427783, 4444887, 4451570, 4466917, 4472500, 4491632, 4493890. Моноклональное антитело также может быть получено с использованием антирецепторного пептида или пептидов, содержащих концевой карбоксил, как описано и хорошо известно в данной области техники. См. Niman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 4949-4953 (1983); Geysen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 178-182 (1985); Lei et al. *Biochemistry*, 34(20): 6675-6688, (1995). Обычно антирецепторный пептид или аналог пептида используют либо сам по себе, либо конъюгированным с иммуногенным носителем, в качестве иммуногена для получения моноклональных антител к антирецепторному пептиду.

Также имеется ряд других хорошо известных методов получения моноклональных антител в качестве связывающихся молекул по данному изобретению. Особенно полезными являются методы получения полностью человеческих антител. Одним из способов является метод фагового дисплея, который можно использовать для отбора ряда человеческих антител, специфически связывающихся с антигеном, применяя способы аффинного обогащения. Фаговый дисплей подробно описан в литературе, а 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: 264-628 (1991); Huse et al., *Science*, 246: 1275-1281 (1989).

Моноклональные антитела, полученные гибридомным методом из других, отличающихся от человека видов, таких как мышь, могут быть гуманизированы, чтобы

избежать образования человеческих антимышиных антител при инфузированиям людям. Среди наиболее распространенных способов гуманизации антител можно назвать привитие определяющего комплементарность участка и перекладку переменного домена. Эти способы подробно описаны, см., например, патенты США №№ 5859205 и 6797492; Liu et al., *Immunol. Rev.*, 222: 9-27 (2008); Almagro et al., *Front. Biosci.*, 1; 13: 1619-33 (2008); Lazar et al., *Mol. Immunol.*, 44(8): 1986-98 (2007); Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(10): 3557-62 (2006), включенные в данное описание посредством ссылки. Полностью человеческие антитела также могут быть получены путем иммунизации иммуногеном трансгенных мышей, кроликов, обезьян или других млекопитающих, несущих большие части тяжелых и легких цепей иммуноглобулина человека. Примерами таких мышей являются: Xenomouse (Abgenix, Inc.), HuMAb-Mouse (Medarex/BMS), VelociMouse (Regeneron), см. также патенты США №№ 6596541, 6207418, № 6150584, № 6111166, № 6075181, № 5922545, №№ 5661016, 5545806, 5436149 и 5569825. В случае терапии человека переменные области мышиных антител и константные области человеческих антител также могут быть слиты в конструкцию, называемую «химерными антителами», которая значительно менее иммуногенна для человека, чем мышиные mAb (работы Kipriyanov et al., *Mol. Biotechnol.*, 26: 39-60 (2004); Houdebine, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 13: 625-9 (2002), включенные в данное описание посредством ссылки). В дополнение к этому, в результате сайт-специфического мутагенеза для переменной области антитела может быть получено антитело с более высокой аффинностью и специфичностью к своему антигену (Brannigan et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 3: 964-70 (2002)); Adams et al., *J. Immunol. Methods*, 231: 249-60 (1999)), а замена константных областей mAb может улучшить его способность опосредовать эффекторные функции в отношении связывания и цитотоксичности.

Антитела, иммуноспецифичные к антигену злокачественных клеток, также могут быть получены из коммерческих источников или созданы любым известным специалисту в данной области техники способом, таким как, например, методы химического синтеза или экспрессии рекомбинантных генов. Нуклеотидная последовательность, кодирующая антитела, иммуноспецифичные к антигену злокачественных клеток, может быть получена из коммерческих источников, например, из базы данных GenBank или подобной ей базы данных, литературных публикаций или путем обычного клонирования и секвенирования.

Помимо антитела, в качестве связывающейся молекулы можно использовать пептид или белок, которые связываются с эпитопами/блокируют эпитопы/направленно воздействуют на эпитопы либо каким-либо другим образом взаимодействуют с эпитопами

или соответствующими рецепторами клетки-мишени. Эти пептиды или белки могут быть любыми случайными пептидами или белками, которые обладают аффинностью к эпитопам или соответствующим рецепторам, и не обязательно должны принадлежать к семейству иммуноглобулинов. Эти пептиды могут быть выделены методами, аналогичными случаю получения антител с использованием фагового дисплея (Szardenings, J. *Recept. Signal Transduct. Res.*, 2003, 23(4): 307-49). Применение пептидов из таких случайных пептидных библиотек может быть выполнено аналогично применению антител и фрагментов антител. Пептиды или белки, представляющие собой связывающиеся молекулы, могут быть конъюгированы или связаны с крупными молекулами или материалами, такими как, без ограничений, альбумин, полимер, липосома, наночастица, при условии, что при таком присоединении у пептида или белка сохраняется его антигенсвязывающая специфичность.

Примеры антител, используемых для конъюгирования аналогов камптотецина по данному изобретению с целью лечения рака, аутоиммунного заболевания и инфекционного заболевания, включают, но не ограничиваются этим, 3F8 (антитело к GD2), авагомоаб (антитело к CA-125), абциксимаб (антитело к CD41 (интегрину альфа-IIb)), адалимумаб (антитело к TNF- α), адекатумумаб (антитело к EpCAM, CD326), афелимоаб (антитело к TNF- α); афутузумаб (антитело к CD20), алацизумаб пегол (антитело к VEGFR2), ALD518 (антитело к IL-6), алемтузумаб (кэмпас, мабкэмпас, антитело к CD52), алтумомаб (антитело к SEA), анатумомаб (антитело к TAG-72), анрукинзумаб (ИМА-638, антитело к IL-13), аполизумаб (антитело к HLA-DR), аркитумомаб (антитело к SEA), азелизумаб (антитело к L-селектину (CD62L)), атлизумаб (тоцилизумаб, актемра, роактемра, антитело к рецептору IL-6), аторолимумаб (антитело к резус-фактору), бапинеузумаб (антитело к бета-амилоиду), базиликсимаб (симулект, антитело к CD25 (α -цепи рецептора IL-2)), бавитуксимаб (антитело к фосфатидилсерину), вестумомаб (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-родственному антигену), бевацизумаб (авастин, антитело к VEGF-A), бициромаб (фибрисцинт, антитело к бета-цепи II фибрина), биватузумаб (антитело к CD44v6), блинатумомаб (BiTE, антитело к CD19), брентуксимаб (сAC10, антитело к CD30/TNFRSF8), бриакинумаб (антитело к IL-12, IL-23), канакинумаб (иларис, антитело к IL-1), кантузумаб (С242, антитело к CanAg), капромаб, катумаксомаб (ремоваб, антитело к EpCAM, антитело к CD3), СС49 (антитело к TAG-72), цеделезумаб (антитело к CD4), цертолизумаб пегол (симзия, антитело к TNF- α), цетуксимаб (эрбитукс, IMC-C225, антитело к EGFR),

цитатузумаб богатокс (антитело к ЕpCAM), циксутумумаб (антитело к IGF-1), кленоликсимаб (антитело к CD4), кливатузумаб (антитело к MUC1), конатумумаб (антитело к TRAIL-R2), CR6261 (антитело к гемагглютиниру вируса гриппа А), дацетузумаб (антитело к CD40), даклизумаб (зенапакс, антитело к CD25 (α -цепи рецептора IL-2)), даратумумаб (антитело к CD38 (гидролазе циклической АДФ-рибозы), деносумаб (пролиа, антитело к RANKL), детумомаб (антитело к клеткам В-лимфомы), дорлимомаб, дорликсизумаб, экромексимаб (антитело к ганглиозиду GD3), экулизумаб (солирис, антитело к C5), эдобакомаб (антитело к эндотоксину), эдреколомаб (панорекс, MAb17-1A, антитело к ЕpCAM), эфализумаб (раптив, 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), эпратузумаб (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 вируса гепатита В), фанолесумаб (NeutroSpec[®], антитело к CD15), фаралимомаб (антитело к рецептору интерферона), фарлетузумаб (антитело к рецептору 1 фолиевой кислоты), фелвизумаб (антитело к респираторно-синтициальному вирусу), фезакинумаб (антитело к IL-22), фигитумумаб (антитело к рецептору IGF-1), фонтолизумаб (антитело к IFN- γ), форавирумаб (антитело к гликопротеину вируса бешенства), фрезолимумаб (антитело к TGF- β), галиксимаб (антитело к CD80), гантенерумаб (антитело к бета-амилоиду), гавилимомаб (антитело к CD147 (басигину)), гемтузумаб (антитело к CD33), гирентуксимаб (антитело к карбоангидразе 9), глембатумумаб (CR011, антитело к GPNMB), голимумаб (симпони, антитело к TNF- α), гомиликсимаб (антитело к CD23 (рецептору IgE)), антитело к HLA-DR, ибализумаб (антитело к CD4), ибритумомаб (антитело к CD20), иговомаб (Indimacis-125[®], антитело к CA-125), имциромаб (миосцинт, антитело к сердечному миозину), инфликсимаб (ремикейд, антитело к TNF- α), интетумумаб (антитело к CD51), инолимомаб (антитело к CD25 (α -цепи рецептора IL-2)), инотузумаб (антитело к CD22), ипилимумаб (антитело к CD152), иратумумаб (антитело к CD30 (TNFRSF8)), келиксимаб (антитело к CD4), лабетузумаб (CEA-Cide[®], антитело к CEA), лебрикизумаб (антитело к IL-13), лемалесумаб (антитело к NCA-90 (гранулоцитарному антигену)), лерделимумаб (антитело к TGF-бета 2), лексатумумаб (антитело к TRAIL-R2), либивирумаб (антитело к поверхностному антигену вируса гепатита В), линтузумаб (антитело к CD33), лукатумумаб (антитело к CD40), лумиликсимаб (антитело к CD23 (рецептору IgE), маратумумаб (антитело к TRAIL-R1),

маслимомаб (антитело к Т-клеточному рецептору), матузумаб (антитело к EGFR), меполизумаб (Bosatria[®], антитело к IL-5), метелимумаб (антитело к TGF-бета 1), милатузумаб (антитело к CD74), минретумомаб (антитело к TAG-72), митумомаб (BEC-2, антитело к ганглиозиду GD3), моролимумаб (антитело к резус-фактору), мотавизумаб (нумакс, антитело к респираторно-синтициальному вирусу), муромонаб-CD3 (ортоклон ОКТ3, антитело к CD3), наколомаб (антитело к C242), наптумомаб (антитело к 5T4), натализумаб (тизабри, антитело к интегрину α_4), небакумаб (антитело к эндотоксину), нецитумумаб (антитело к EGFR), нерелимомаб (антитело к TNF- α), нимотузумаб (терацим, тералок, антитело к EGFR), нофетумомаб, окрелизумаб (антитело к CD20), одулимомаб (афолимомаб, антитело к LFA-1 (CD11a)), офатумумаб (арзерра, антитело к CD20), оларатумаб (антитело к PDGF-R- α), омализумаб (ксолар, антитело к Fc-области IgE), опортузумаб (антитело к EpcAM), ореговомаб (оварекс, антитело к CA-125), отеликсизумаб (антитело к CD3), пагибаксимаб (антитело к липотейхоевой кислоте), паливизумаб (синагис, аббосинагис, антитело к респираторно-синтициальному 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), пинтумомаб (антитело к антигену аденокарциномы), приликсимаб (антитело к CD4), притумумаб (антитело к виментину), PRO 140 (антитело к CCR5), ракотумомаб (1E10, антитело к содержащим (N-гликолилнейраминовою кислоту (NeuGc, NGNA) ганглиозидам GM3)), рафивирумаб (антитело к гликопротеину вируса бешенства), рамуцирумаб (антитело к VEGFR2), ранибизумаб (люцентис, антитело к VEGF-A), раксибакумаб (антитело к сибиреязвенному токсину, протективному антигену), регавирумаб (антитело к гликопротеину В цитомегаловируса), 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- α), ровелизумаб (LeukArrest[®], 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- α), силтуксимаб (антитело к IL-6), сиплизумаб (антитело к CD2), (смарт) MI95 (антитело к CD33), соланезумаб (антитело к бета-амилоиду), сонепсизумаб (антитело к сфингозин-1-фосфату), сонтузумаб (антитело к эписиалину), стамулумаб (антитело к миостатину), сулезомаб (лейкоскан (антитело к NCA-90 (гранулоцитарному антигену))), такатузумаб (антитело к альфа-фетопротеину), гадоцизумаб

(антитело к интегрину $\alpha_{IV}\beta_3$), тализумаб (антитело к IgE), танезумаб (антитело к NGF), таплидумомаб (антитело к CD19), тефибазумаб (аурексис (антитело к фактор агглютинации 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, роактерма (антитело к рецептору IL-6)), торализумаб (антитело к CD154 (CD40L)), тоситумомаб (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 интегрину $\alpha\nu\beta_3$ клеток сосудов), волоциксимаб (антитело к интегрину $\alpha_5\beta_1$), вотумумаб (HumaSPECT[®], антитело к опухолевому антигену STAA16.88), залутумумаб (HuMax-EGFr[®] (антитело к EGFR)), занолимумаб (HuMax-CD4[®], антитело к CD4), зиралимумаб (антитело к CD147 (базиджин)), золимомаб (антитело к CD5), этанерцепт (Enbrel[®]), алефацепт (Amevive[®]), абатацепт (Orencia[®]), рилонацепт (аркалист), 14F7 (антитело к IRP-2 (регулирующему метаболизм железа белку 2)], 14G2a (антитело к ганглиозиду GD2, из Национального института рака, в случае меланомы и солидных опухолей), J591 (антитело к PSMA, Медицинский колледж Вейл Корнелл, в случае рака предстательной железы), 225.28S (антитело к HMW-MAA (высокомолекулярному меланома-ассоциированному антигену), Sorin Radiofarmaci S.R.L (Милан, Италия), в случае меланомы), COL-1 (антитело к CEACAM3, CGM1, из Национального института рака США, в случае колоректального рака и рака желудка), CYT-356 (Oncoltd[®], в случае рака предстательной железы), HNK20 (OraVax Inc., в случае заболевания, вызываемого респираторно-синтициальным вирусом), ImmuRAIT (из Immunomedics в случае неходжкинской лимфомы (NHL)), Lym-1 (антитело к HLA-DR10, Peregrine Pharm. В случае онкологических заболеваний), МАК-195F (антитело к TNF (фактору некроза опухоли; TNFA, TNF-альфа; TNFSF2), от Abbott/Knoll в случае септического шока), MEDI-500 (T10B9, антитело к CD3, TR $\alpha\beta$ (Т-клеточному рецептору альфа/бета), комплексу, от MedImmune Inc. в случае заболевания «трансплантат против хозяина»), RINGSCAN (антитело к TAG 72 (опухолеассоциированному гликопротеину 72), от Neoprobe Corp. В случае рака молочной железы, рака толстой кишки и рака прямой кишки), авицидин

(антитело к EPCAM (молекуле адгезии эпителиальных клеток), антитело к TACSTD1 (опухолеассоциированному трансдуктору кальциевого сигнала 1), антитело к GA733-2 (опухолеассоциированному белку 2 желудочно-кишечного тракта), антитело к EGP-2 (эпителиальному гликопротеину 2); антитело к KSA; к антигену KS1/4; к M4S; к опухолевому антигену 17-1A; к CD326, от NeoRx Corp. в случае рака толстой кишки, рака яичников, рака предстательной железы и NHL); гуманизированное антитело к Trop-2 hRS7, лимфоцид (Immunomedics, NJ), Smart ID10 (Protein Design Labs), онколим (Techniclone Inc., CA), алломун (BioTransplant, CA), антитело к VEGF (Genentech, CA); CEАцид (Immunomedics, NJ), IMC-1C11 (ImClone Systems) и цетуксимаб (ImClone).

Другие антитела в качестве связывающихся лигандов включают, но не ограничиваются этим, антитела к приведенным далее антигенам, таким как: аминопептидаза N (CD13), аннексин A1, B7-H3 (CD276, различные типы рака), CA125 (рак яичников), CA15-3 (карциномы), CA19-9 (карциномы), L6 (карциномы), антиген Y Льюиса (карциномы), антиген X Льюиса (карциномы), альфа-фетопропротеин (карциномы), CA242 (колоректальный рак), плацентарная щелочная фосфатаза (карциномы), простатоспецифический антиген (рак предстательной железы), простатическая кислая фосфатаза (рак предстательной железы), эпидермальный фактор роста (карциномы), CD2 (болезнь Ходжкина, NHL лимфома, множественная миелома), CD3 эписилон (Т-клеточная лимфома, рак легких, молочной железы, желудка, яичников, аутоиммунные заболевания, злокачественный асцит), CD19 (В-клеточная неоплазия), CD20 (неходжкинская лимфома), CD22 (лейкоз, лимфома, множественная миелома, SLE (системная красная волчанка)), 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 легкого, рак яичников, карцинома клеток Меркеля и опухоль жидких тканей, множественная миелома), CD66е (различные типы рака), CD70 (метастатический почечноклеточная карцинома и неходжкинская лимфома), CD74 (множественная миелома), CD80 (лимфома), CD98 (различные типы рака), муцин (карциномы), CD221 (солидные опухоли), CD227 (рак молочной железы, рак яичников), CD262 (NSCLC и другие типы рака), CD309 (рак яичников), CD326 (солидные опухоли), CEACAM3 (колоректальный рак, рак желудка), CEACAM5 (канцероэмбриональный антиген; CEА, CD66е) (рак молочной железы, колоректальный рак и рак легкого), DLL4 (Δ-подобный лиганд 4), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста, различные типы рака), CTLA4 (меланома), CXCR4 (CD184,

онкология крови, солидные опухоли), эндоглин (CD105, солидные опухоли), EPCAM (молекула адгезии эпителиальных клеток; рак мочевого пузыря, головы, шеи, толстой кишки, NHL, рак предстательной железы и рак яичников), ERBB2 (рецептор 2 эпидермального фактора роста; рак легкого, молочной железы, предстательной железы), FCGR1 (аутоиммунные заболевания), FOLR (рецептор фолиевой кислоты; типы рака яичников), ганглиозид GD2 (разные типы рака), G-28 (гликолипидный антиген клеточной поверхности; меланома), идиотип GD3 (разные типы рака), белки теплового шока (разные типы рака), HER1 (рак легкого, рак желудка), HER2 (рак молочной железы, легкого и яичников), HLA-DR10 (NHL), HLA-DRB (NHL, В-клеточный лейкоз), хорионический гонадотропин человека (карцинома), IGF1R (рецептор 1 инсулиноподобного фактора роста; солидные опухоли, рак крови), рецептор IL-2 (рецептор интерлейкина 2; Т-клеточный лейкоз и лимфомы), IL-6R (рецептор интерлейкина 6, множественная миелома, болезнь Кастлемана, РА (ревматоидный артрит), IL6-зависимые опухоли), интегрины ($\alpha\beta3$, $\alpha5\beta1$, $\alpha6\beta4$, $\alpha11\beta3$, $\alpha5\beta5$, $\alpha\nu\beta5$; при различных видах рака), MAGE-1 (карциномы), MAGE-2 (карциномы), MAGE-3 (карциномы), MAGE 4 (карциномы), антитело к рецептору трансферрина (карциномы), p97 (меланома), MS4A1 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков; 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 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков; мелкоклеточный рак легких, NHL), нуклеолин, продукт онкогена Neu (карциномы), P21 (карциномы), паратоп антитела к N-гликолилнейраминовой кислоте (рак молочной железы, меланомы), PLAP-подобная тестикулярная щелочная фосфатаза (рак яичников, рак яичка), PSMA (опухоли предстательной железы), PSA (рак предстательной железы), ROBO4, TAG 72 (опухолеассоциированный гликопротеин 72, AML (острый миелоидный лейкоз), рак желудка, колоректальный рак, рак яичников), Т-клеточный трансмембранный белок (различные типы рака), Tie (CD202b), TNFRSF10B (член 10В суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; разные типы рака), TNFRSF13B (член 13В суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; множественная миелома, NHL, другие типы рака, РА и SLE), TPBG (гликопротеин трофобластов; почечноклеточная карцинома), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухоли; лимфома, NHL, колоректальный рак, рак легкого), VCAM-1 (CD106; меланома), VEGF,

VEGF-A, VEGF-2 (CD309) (различные типы рака). Некоторые другие опухолеассоциированные антигены, распознаваемые антителами, приведены в обзорах (Gerber, et al., mAbs, 1: 3, 247-253 (2009); Newlino et al., Cancer Immunol. Immunother., 54(3), 187-207 (2005). Franke, et al., Cancer Biother. Radiopharm., 2000, 15, 459-76). Примерами этих антигенов, распознаваемых данными антителами, являются: многие другие кластеры дифференцировки (CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD12w, CD14, CD15, CD16, CDw17, CD18, CD21, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD31, CD32, CD34, CD35, CD36, CD37, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD49b, CD49c, CD53, CD54, CD55, CD58, CD59, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD63, CD68, CD69, CD71, CD72, CD79, CD81, CD82, CD83, CD86, CD87, CD88, CD89, CD90, CD91, CD95, CD96, CD100, CD103, CD105, CD106, CD109, CD117, CD120, CD127, CD133, CD134, CD135, CD138, CD141, CD142, CD143, CD144, CD147, CD151, CD152, CD154, CD156, CD158, CD163, CD166, CD168, CD184, CDw186, CD195, CD202 (a, b), CD209, CD235a, CD271, CD303, CD304), аннексин A1, нуклеолин, эндоглин (CD105), ROBO4, аминопептидаза N, (Δ -подобный лиганд 4) (DLL4), VEGFR-2 (CD309), CXCR4 (CD184), Tie2, B7-H3, WT1, MUC1, LMP2, онкогены E6 и E7 HPV, EGFRvIII, HER-2/neu, набор идиотипических детерминант, MAGE A3, немутантный p53, NY-ESO-1, GD2, CEA, мелан A/MART1, Ras мутантный, gp100, мутантный p53, протеиназа 3 (PR1), bcr-abl, тирозиназа, сурвивин, hTERT, контрольные точки вызывающей саркому хромосомной транслокации, EphA2, PAP, ML-IAP, AFP, EpCAM, ERG (слитые гены TMPRSS2 и ETS), NA17, PAX3, ALK, рецептор андрогенов, циклин B1, полисиаловая кислота, MYCN, RhoC, TRP-2, GD3, фукозил-GM1, мезотелин, PSCA, MAGE A1, sLe(a), CYP1B1, PLAC1, GM3, BORIS, Tn, GloboH, ETV6-AML, NY-BR-1, RGS5, SART3, STn, карбоангидраза IX, PAX5, OY-TES1, белок спермы 17, LCK, HMWMAA, AKAP-4, SSX2, XAGE 1, B7H3, легумин, Tie 2, PAGE4, VEGFR2, MAD-CT-1, FAP, PDGFR- β , MAD-CT-2, Fos-родственный антиген 1.

В другом конкретном воплощении конъюгаты по изобретению аналог камптотецина-связывающаяся молекула используют в соответствии с композициями и способами по изобретению для лечения злокачественных новообразований. Типы рака включают, но не ограничиваются этим, аденокарциному, рак анального канала, рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга (глиому ствола головного мозга у взрослых, детскую церебеллярную астроцитому, церебральную астроцитому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET) и опухоли шишковидной железы, глиому зрительных нервов и гипоталамическую

глиому), рак молочной железы, карциноидную опухоль, рак желудочно-кишечного тракта, карциному неизвестной природы первичную, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак внепечёночного желчного протока, семейство опухолей Юинга (PNET), экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, рак глаза, интраокулярную меланому, рак желчного пузыря, желудочный рак (рак желудка), эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, гипофарингеальный рак, карциному островковых клеток, рак почки (почечно-клеточный рак), рак гортани, лейкоз (острый лимфобластный, острый миелоидный, хронический лимфоцитарный, хронический миелогенный, волосатоклеточный), рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого (немелкоклеточный, мелкоклеточный), лимфому (ассоциированную с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) лимфому, лимфому центральной нервной системы, Т-клеточную лимфому кожи, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому), злокачественную мезотелиому, меланому, карциному клеток Меркеля, метастатический плоскоклеточный рак шеи неидентифицированный первичный, множественную миелому и другие новообразования из плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные расстройства, рак носоглотки, нейробластому, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников (эпителиальный, эмбрионально-клеточную опухоль, пограничную опухоль), рак поджелудочной железы (экзокринный, карциному островковых клеток), рак околоносовой пазухи и носовой полости, рак парашитовидной железы, рак пениса, феохромоцитому, рак гипофиза, новообразование из плазматических клеток, рак предстательной железы, рабдомиосаркому, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак (рак почки), рак почечной лоханки и мочеточника (переходноклеточный), рак слюнных желез, синдром Сезари, рак кожи, рак кожи (Т-клеточную лимфому кожи, саркому Капоши, меланому), рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, рак желудка, рак яичка, тимому (злокачественную), рак щитовидной железы, рак уретры, рак (саркому) матки, необычный рак в детском возрасте, рак влагалища, рак вульвы, опухоль Вильмса.

В другом конкретном воплощении конъюгаты по изобретению аналог камптотецина-связывающаяся молекула используют в соответствии с композициями и способами по изобретению для лечения или предупреждения аутоиммунного заболевания. Аутоиммунные заболевания включают, но не ограничиваются этим, ахлоргидрию, аутоиммунный активный хронический гепатит, острый диссеминированный

энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит, болезнь Аддисона, агаммаглобулинемию, гнездную алопеция, амиотрофический боковой склероз, анкилозирующий спондилит, нефрит, вызванный антителами к базальной мембране почечных клубочков/базальной мембране канальцев (GBM/TBM), 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, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный полиэндокринный синдром типов I, II и III, аутоиммунный прогестероновый дерматит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунный увеит, болезнь Бало/концентрический склероз Бало, синдром Бехчета, болезнь Бергера, энцефалит Бикерстаффа, синдром Блау, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана, болезнь Чагаса, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, хроническую болезнь Лайма, хроническую обструктивную болезнь легких, синдром Черджа-Стросса, рубцующийся пемфигоид, глютенную болезнь, синдром Когана, болезнь холодových агглютининов, дефицит компонента 2 системы комплемента, гигантоклеточный височный артериит, синдром CREST (разновидность склеродермии в виде сочетания кальциноза, болезни Рейно, дискинезии пищевода, склеродактилии и телеангиэктазии), болезнь Крона (разновидность идиопатических воспалительных заболеваний кишечника), синдром Кушинга, кожный лейкоцитокластический васкулит, болезнь Дега, болезнь Деркума, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, синдром Дресслера, дискоидную красную волчанку, экзему, эндометриоз, энтезит-ассоциированный артрит, эозинофильный фасциит, приобретенный буллезный эпидермолиз, нодозную эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, 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, герпес беременных, гнойный гидраденит, синдром Хьюза (см. антифосфолипидный синдром), гипогаммаглобулинемию, идиопатические воспалительные демиелинизирующие

заболевания, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (см. аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру), IgA-нефропатию (также болезнь Бергера), миозит с тельцами включения, воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, IgA-зависимый линейный дерматоз (LAD), болезнь Лу Герига (также амиотрофический боковой склероз), люпоидный гепатит, красную волчанку, синдром Маджида, болезнь Менъера, микроскопический полиангиит, синдром Миллера-Фишера, смешанное заболевание соединительной ткани, очаговую склеродермию, болезнь Мухи-Габермана, синдром Макла-Уэлса, множественную миелому, рассеянный склероз, тяжелую миастению, миозит, нарколепсию, нейромиелит зрительного нерва (болезнь Девика), нейромиотонию, глазной рубцующийся пемфигоид, опсомиоклональный синдром, тиреоидит Орда, палиндромный ревматизм, синдром PANDAS (детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковой инфекцией), паранеопластическую церебеллярную дегенерацию, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, синдром Парри-Ромберга, синдром Персонейджа-Тернера, парспланит, пемфигус, обыкновенную пузырчатку, злокачественную анемию, околовенозный энцефаломиелит, ROEMS-синдром (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи), нодозный полиартериит, ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогрессирующую воспалительную невропатию, псориаз, псориатический артрит, гангренозную пиодермию, чистую красноклеточную аплазию, энцефалит Расмуссена, феномен Рейно, рецидивирующий полихондрит, синдром Рейтера, синдром беспокойных ног, ретроперитонеальный фиброз, ревматоидный артрит, ревматическую лихорадку, саркоидоз, шизофрению, синдром Шмидта, синдром Шницлера, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, спондилоартропатию, синдром липкой крови, болезнь Стилла, синдром ригидного человека, подострый септический эндокардит, синдром Сусака, синдром Свита, хорею Сиденгама, метастатическую офтальмию, артериит Такаюсу, темпоральный артериит (гигантоклеточный артериит), синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, язвенный колит (разновидность идиопатических воспалительных заболеваний кишечника), недифференцированное заболевание соединительной ткани, недифференцированную

спондилоартропатию, васкулит, витилиго, гранулематоз Вегенера, синдром Вилсона, синдром Вискотта-Олдрича.

В другом конкретном воплощении связывающаяся молекула, используемая для получения конъюгата с целью лечения или предупреждения аутоиммунного заболевания, включает, но не ограничивается этим, антитело против антитела к эластину; антитела против антитела к эпителиальным клеткам; антитело против антитела к белку коллагена базальной мембраны, IV типа; антинуклеарное антитело; антитело к двухцепочечной ДНК (dsDNA); антитело к одноцепочечной ДНК (ssDNA), антитела против антитела к кардиолипину, класс IgM, IgG; антитело против антитела к глютену; антитело против антитела к фосфолипидам, класс IgK, IgG; антитело против антитела к эстрагируемому ядерному антигену SM; антимитохондриальное антитело; антитело к тиреоидной пероксидазе; антимикросомальное антитело, антитело к Т-клеткам; антитело к тиреоглобулину, антитело к антигену SCL-70; антитело к цитоплазматическому антигену Jo; антитело к белковым компонентам малого ядерного комплекса U1-RNP (рибонуклеопротеина); антитело к цитоплазматическому антигену La/SSB; антитело к цитоплазматическому антигену SSA; антитело к цитоплазматическому антигену SSB; антитело к париетальным клеткам; антитело к гистонам; антитело к RNP; антинейтрофильное цитоплазматическое антитело (C-ANCA); антитело к миеломпероксидазе нейтрофилов (P-ANCA); антицентромерное антитело; антитело против антитела к фибриллярину и антитело против антитела к GBM, антиганглиозидное антитело; антитело против антитела к десмоглеину 3; антитело против антитела к p62; антитело против антитела к sp100; антимитохондриальное (M2) антитело; антитело к ревматоидному фактору; антитело против антитела к цитруллинированному виментину (MCV); антитело против антитела к топоизомеразе; антинейтрофильное цитоплазматическое антитело (cANCA).

В некоторых предпочтительных воплощениях связывающаяся молекула, используемая для получения конъюгата по настоящему изобретению, может связываться как с рецептором, так и с рецепторным комплексом, экспрессированными на активированном лимфоците, который ассоциирован с аутоиммунным заболеванием. Рецептор или рецепторный комплекс может содержать представителя суперсемейства иммуноглобулинов (например, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD28, CD79, CD90, CD152/CTLA-4, PD-1 или ICOS (индуцируемый Т-клеточный костимулятор)), представителя суперсемейства рецепторов TNF (например, CD27, CD40, CD95/Fas,

CD134/OX40, CD137/4-1BB, INF-R1, TNFR-2, RANK, TAC1 (трансмембранный активатор и партнер CAML (модулирующий кальциевый сигнал циклофилинолвый лиганд)), BCMA, остеопротегерин, Apo2/TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4 и APO-3), интегрин, цитокиновый рецептор, хемокиновый рецептор, белок главного комплекса гистосовместимости, лектин (С-типа, S-типа или I-типа) или белок, регулирующий систему комплемента.

В другом конкретном воплощении полезные связывающиеся лиганды, которые являются иммуноспецифичными к вирусному или микробному антигену, представляют собой гуманизированные или человеческие моноклональные антитела. Используемый в данном описании термин «вирусный антиген» включает в себя, но не ограничивается этим, любой вирусный пептид, полипептид, белок (например, gp120 ВИЧ, nef ВИЧ, гликопротеин F респираторно-синцициального вируса (RSV), нейраминидазу вируса гриппа, гемагглютинин вируса гриппа, тах Т-лимфотропного вируса-1 человека (HTLV), гликопротеин вируса простого герпеса (например, gB, gC, gD и gE) и поверхностный антиген вируса гепатита В), который способен вызывать иммунный ответ. Используемый в данном описании термин «микробный антиген» включает в себя, но не ограничивается этим, молекулу любого микробного пептида, полипептида, белка, сахара, полисахарида или липида (например, полипептид бактерий, грибов, патогенных простейших или дрожжей, включая, например, LPS и капсульный полисахарид типов 5/8), которая способна вызывать иммунный ответ. Примеры антител, доступных для применения против вирусной или микробной инфекции, включают, но не ограничиваются этим, паливизумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против респираторно-синцициального вируса для лечения инфекции RSV; PRO542, который представляет собой слитое с CD4 антитело для лечения ВИЧ-инфекции; оставир, который представляет собой человеческое антитело для лечения вирусного гепатита В; протвир, который представляет собой гуманизированное антитело на основе IgG₁ для лечения цитомегаловирусной инфекции; и антитела к LPS.

Конъюгаты по данному изобретению связывающиеся молекулы-аналог камптотецина можно использовать для лечения инфекционных заболеваний. Эти инфекционные заболевания включают, но не ограничиваются этим, вызываемые акинетобактериями инфекции, актиномикоз, Африканскую сонную болезнь (африканский трипаносомоз), СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), амебиаз, анаплазмоз, сибирскую язву, инфекцию, вызываемую *Arcanobacterium haemolyticum*, аргентинскую

геморрагическую лихорадку, аскаридоз, аспергиллез, астровирусную инфекцию, бабезиоз, инфекцию, вызываемую *Bacillus cereus*, бактериальную пневмонию, бактериальный вагиноз, инфекцию, вызываемую бактериями, балантидиаз, инфекцию, вызываемую паразитами рода *Baylisascaris*, вызываемую вирусом ВК инфекцию, черную пьедру, инфекцию, вызываемую *Blastocystis hominis*, бластомикоз, боливийскую геморрагическую лихорадку, инфекцию, вызываемую бактериями рода *Borrelia*, ботулизм (и младенческий ботулизм), бразильскую геморрагическую лихорадку, бруцеллез, инфекцию, вызываемую бактериями рода *Burkholderia*, язву Бурули, калицивирусную инфекцию (вызываемую норовирусом и саповирусом), кампилобактериоз, кандидоз (монилиоз; кандидозный стоматит), болезнь кошачьей зарапины, целлюлит, болезнь Шагаса (американский трипаносомоз), шанкроид, ветрянную оспу, хламидиоз, инфекцию, вызываемую *Chlamydomphila pneumoniae*, холеру, хромобластомикоз, клонорхоз, инфекцию, вызываемую *Clostridium difficile*, кокцидиоидомикоз, колорадскую клещевую лихорадку, насморк (острый вирусный ринофарингит; острый ринит), болезнь Крейтцфельдта-Якоба, конго-крымскую геморрагическую лихорадку, криптококкоз, криптоспоридиоз, синдром мигрирующей кожной личинки, циклоспориоз, цистицеркоз, цитомегаловирусную инфекцию, лихорадку денге, диентамебиоз, дифтерию, дифиллоботриоз, дракункулез, геморрагическую лихорадку Эбола, эхинококкоз, эрлихиоз, энтеробиоз (оксиуроз), энтерококковую инфекцию, энтеровирусную инфекцию, эпидемический сыпной тиф, инфекционную эритему (пятую болезнь), внезапную экзантему, фасциолопсидоз, фасциолез, фатальную семейную бессонницу, филяриатоз, пищевое отравление, вызываемое *Clostridium perfringens*, инфекцию, вызываемую свободноживущими амебами, инфекцию, вызываемую фузобактериями, газовую гангрену (кlostридиальный мионекроз), геотрихоз, синдром Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, лямблиоз, сап, гнатостомоз, гонореею, паховую гранулему (донованоз), инфекцию, вызываемую стрептококками группы А, инфекцию, вызываемую стрептококками группы В, инфекцию, вызываемую гемофильной палочкой, заболевание кистей рук, стоп и полости рта (HFMD), хантавирусный легочный синдром, инфекцию, вызываемую *Helicobacter pylori*, гемолитико-уремический синдром, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D, гепатит Е, простой герпес, гистоплазмоз, анкилостомоз, бокавирусную инфекцию у человека, эрлихиоз у человека, вызываемый *Ehrlichia ewingii*, гранулоцитарный анаплазмоз у человека, метапневмовирусную инфекцию у человека, моноцитарный эрлихиоз у человека, папилломавирусную инфекцию у человека,

инфекцию, вызываемую у человека вирусом парагриппа, гименолепидоз, инфекционный мононуклеоз (моно), вызываемый вирусом Эпштейна-Барр, грипп, изоспороз, болезнь Кавасаки, кератит, инфекцию, вызываемую *Kingella kingae*, куру, лихорадку Ласса, легионеллез (болезнь легионеров), легионеллез (лихорадку Понтиак), лейшманиоз, лепру, лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз Лайма), лимфатический филяриоз (слоновость), лимфоцитарный хориоменингит, малерию, геморрагическую лихорадку Марбург, цистицеркоз, мелиидоз (болезнь Уитмора), менингит, менингококковую инфекцию, метагонимоз, микроспоридиоз, контактный моллюск, паротит, мышинный тиф (эпидемический сыпной тиф), микоплазменную пневмонию, мицетому, миаз, неонатальный конъюнктивит (офтальмию новорожденных), (новый) вариант болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD, nvCJD), нокардиоз, онхоцеркоз (речную слепоту), параккокцидиоидомикоз (южноамериканский бластомикоз), парагонимоз, пастереллез, головной педикулёз (головные вши), педикулёз туловища (платяные вши), лобковый педикулёз (лобковые вши, крабовые вши), воспалительное заболевание органов малого таза, коклюш (судорожный кашель), чуму, пневмококковую инфекцию, пневмоцистную пневмонию, пневмонию, полиомиелит, инфекцию, вызываемую превотеллой, первичный амебный менингоэнцефалит, прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, орнитоз, австралийскую лихорадку Q, гидрофобию, лихорадку от укуса крысы, инфекцию, вызываемую респираторно-синтициальным вирусом, риноспоридиоз, риновирусную инфекцию, риккетсиозную инфекцию, везикулёзный риккетсиоз, лихорадку Рифт-Валли, пятнистую лихорадку Скалистых гор, ротавирусную инфекцию, коревую краснуху, сальмонеллез, SARS (тяжелый острый респираторный синдром), чесотку, шистосомоз, сепсис, шигеллез (бациллярную дизентерию), опоясывающий герпес (герпес зостер), черную оспу (вариолу), споротрихоз, пищевое отравление, вызываемое стафилококками, стафилококковую инфекцию, стронгилоидоз, сифилис, тениоз, столбняк (тризм), дерматомироз бороды и усов (зуд парикмахера), стригущий лишай (дерматомироз волосистой части головы), дерматофитию туловища (дерматомироз гладкой кожи), дерматомироз паховый (паховую эпидермофитию), дерматофитию кожи кистей (стригущий лишай кожи кистей рук), черный лишай, дерматофитию стоп (атлетическую стопу), дерматофитный онихомироз (грибковую онихию), разноцветный лишай (отрубевидный лишай), токсокароз (глазную мигрирующую личинку), токсокароз (висцеральную мигрирующую личинку), токсоплазмоз, трихинеллез, трихомоноз, трихоцефалез (инфекцию, вызываемую власоглавом), туберкулез, туляремию, инфекцию,

вызываемую *Ureaplasma urealyticum*, венесуэльский энцефалит лошадей, венесуэльскую геморрагическую лихорадку, вирусную пневмонию, лихорадку Западного Нила, белую педру (лишай blanca), инфекцию, вызываемую *Yersinia pseudotuberculosis*, иерсиниоз, желтую лихорадку, зигомикоз.

Связывающиеся молекулы, предпочтительно представляют собой антитела, описанные в этой заявке на патент, которые направлены против патогенных штаммов, включающих, но не ограничивающихся этим, *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces gerencseriae* и *Propionibacterium propionicus*, *Trypanosoma brucei*, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), *Entamoeba histolytica*, *Anaplasma genus*, *Bacillus anthracis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, вирус Джунина, *Ascaris lumbricoides*, род *Aspergillus*, семейство *Astroviridae*, род *Babesia*, *Bacillus cereus*, многочисленные бактерии, род *Bacteroides*, *Balantidium coli*, род *Baylisascaris*, ВК вирус, *Piedraia hortae*, *Blastocystis hominis*, *Blastomyces dermatitidis*, вирус Мачупо, род *Borrelia*, *Clostridium botulinum*, род *Sabia*, род *Brucella*, обычно *Burkholderia cepacia* и другие виды *Burkholderia*, *Mycobacterium ulcerans*, семейство *Caliciviridae*, род *Campylobacter*, обычно *Candida albicans* и другие виды *Candida*, *Bartonella henselae*, стрептококки и стафилококки группы А, *Trypanosoma cruzi*, *Hemophilus ducreyi*, вирус ветряной оспы (VZV), *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Vibrio cholerae*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Clonorchis sinensis*, *Clostridium difficile*, *Coccidioides immitis* и *Coccidioides posadasii*, вирус колорадской клещевой лихорадки, риновирусы, коронавирусы, прион, вызывающий CJD, вирус конго-крымской геморрагической лихорадки, *Cryptococcus neoformans*, род *Cryptosporidium*, *Ancylostoma braziliense*; многочисленные паразиты, *Cyclospora cayetanensis*, *Taenia solium*, цитомегаловирус, вирусы, вызывающие лихорадку денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) - флавивирусы, *Dientamoeba fragilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, род *Diphyllobothrium*, *Dracunculus medinensis*, вирус Эбола, род *Echinococcus*, род *Ehrlichia*, *Enterobius vermicularis*, род *Enterococcus*, род *Enterovirus*, *Rickettsia prowazekii*, парвовирус В19, вирус герпеса человека, 6 типа, и вирус герпеса человека, 7 типа, *Fasciolopsis buski*, *Fasciola hepatica* и *Fasciola gigantica*, прион, вызывающий болезнь фатальную семейную бессонницу (FFI), суперсемейство *Filarioidea*, *Clostridium perfringens*, род *Fusobacterium*; другие виды *Clostridium*, *Geotrichum candidum*, прион, вызывающий болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (GSS), *Giardia intestinalis*, *Burkholderia mallei*, *Gnathostoma spinigerum* и *Gnathostoma hispidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella granulomatis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, энтеровирусы,

главным образом вирус Коксаки А и энтеровирус 71, вирус Син Нобре, *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*, *Hemophilus influenzae*, бокавирус человека, *Ehrlichia ewingii*, *Anaplasma phagocytophilum*, метапневмовирус человека, *Ehrlichia chaffeensis*, папилломавирус человека, вирусы парагриппа человека, *Hymenolepis nana* и *Hymenolepis diminuta*, вирус Эпштейна-Барр, семейство *Orthomyxoviridae*, *Isospora belli*, *Kingella kingae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenas*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, прион, вызывающий болезнь куру, вирус Ласса, *Legionella pneumophila*, род *Leishmania*, *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lepromatosis*, род *Leptospira*, *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* и другие виды *Borrelia*, *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), род *Plasmodium*, вызывающий лихорадку вирус Марбург, вирус кори, *Burkholderia pseudomallei*, *Neisseria meningitidis*, *Metagonimus yokagawai*, *Microsporidia phylum*, вирус контагиозного моллюска (MCV), вирус эпидемического паротита, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, многочисленные виды бактерий (вызывающих актиномицетому) и грибов (вызывающих эумицетому), паразитирующие личинки двукрылых мух, *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, прион, вызывающий vCJD, *Nocardia asteroides* и другие виды *Nocardia*, *Onchocerca volvulus*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paragonimus westermani* и другие виды *Paragonimus*, род *Pasteurella*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, полиовирус, род *Prevotella*, *Naegleria fowleri*, вирус Джона Каннингхэма (JC), *Chlamydomyxa psittaci*, *Coxiella burnetii*, вирус бешенства, *Streptobacillus moniliformis* и *Spirillum minus*, респираторно-синцитиальный вирус, *Rhinosporidium seeberi*, риновирус, род *Rickettsia*, *Rickettsia akari*, вирус лихорадки долины Рифт, *Rickettsia rickettsii*, ротавирус, вирус краснухи, род *Salmonella*, вызывающий SARS коронавирус, *Sarcoptes scabiei*, род *Schistosoma*, под *Shigella*, вирус ветряной оспы, *Variola major* или *Variola minor*, *Sporothrix schenckii*, род *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Strongyloides stercoralis*, *Treponema pallidum*, род *Taenia*, *Clostridium tetani*, род *Trichophyton*, *Trichophyton tonsurans*, род *Trichophyton*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Hortaea werneckii*, род *Malassezia*, *Toxocara canis* или *Toxocara cati*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichuris trichiura*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Francisella tularensis*, *Ureaplasma urealyticum*, вирус

венесуэльского энцефалита лошадей, *Vibrio colerae*, вирус Гуанарито, вирус Западного Нила, *Trichosporon beigelii*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, вирус желтой лихорадки, отряд *Mucorales* (вызывающий мукомормикоз) и отряд *Entomophthorales* (вызывающий энтомофторамикоз), *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter fetus*, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Yersinia pestis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Treponema pertense*, *Treponema caratense*, *Borrelia vincentii*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohemorrhagiae*, *Pneumocystis carinii*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia tsutsugumushi*, *Clamidia* spp.; патогенные грибы (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*); простейшие (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas tenax*, *Trichomonas hominis*, *Trypanosoma gambiense*, *Trypanosoma rhodesiense*, *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania braziliensis*, возбудители пневмоцистной пневмонии, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*); или гельминты (*Schistosoma japonicum*, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* и анкилостомы).

Другие антитела в качестве связывающегося лиганда по данному изобретению для лечения вирусного заболевания включают, но не ограничиваются этим, антитела к антигенам патогенных вирусов, в том числе, в качестве примеров, но не для ограничения: поксвирусов, герпесвирусов, аденовирусов, паповавирусов, энтеровирусов, пикорнавирусов, парвовирусов, реовирусов, ретровирусов, вирусов гриппа, вирусов парагриппа, вируса эпидемического паротита, вируса кори, респираторно-синцитиального вируса, вируса краснухи, арбовирусов, рабдовирусов, аренавирусов, вируса гепатита, не являющегося вирусом гепатита ни А, ни В, риновирусов, коронавирусов, ротавирусов, онковируса [такого как HBV (вызывает гепатоклеточную карциному), HPV (вызывает рак шейки матки, рак анального канала), ассоциированный с саркомой Капоши вирус герпеса (вызывает саркому Капоши), вирус Эпштейна-Барр (вызывает назофарингеальную карциному, лимфому Беркитта, первичную лимфому центральной нервной системы), МСРyV (полиомавирус клеток Меркеля) (вызывает карциному клеток Меркеля), SV40 (обезьяний вирус 40), HCV (вызывает гепатоклеточную карциному), HTLV-I (вызывает Т-клеточный лейкоз/Т-клеточную лимфому у взрослых)]; вируса, вызывающего расстройства иммунной системы: [такого как вирус иммунодефицита человека (вызывает СПИД)]; вируса, поражающего центральную нервную систему: [такого как JCV (вирус Джона Каннингема) (вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию), MeV (вирус норкового энтерита) (вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит), LCV

(вирус лимфоцитарного хориоменингита) (вызывает лимфоцитарный хориоменингит), вирус арбовирусного энцефалита, ортомиксовирусы (вероятно) (вызывают летаргический энцефалит), RV (вирус бешенства) (вызывает бешенство), вирус Чандипура, возбудитель герпесвирусного менингита, возбудитель синдрома Рамсея-Ханта II типа; полиовирус (вызывает полиомиелит, постполиомиелитный синдром), HTLV-I (вызывает тропический спастический парапарез)]; цитомегаловируса (вызывает цитомегаловирусный ретинит), HSV (вируса простого герпеса) (вызывает герпетический кератит); вируса, поражающего сердечно-сосудистую систему [такого как, CBV (вирус Коксаки, тип В) (вызывает перикардит, миокардит)]; вируса, поражающего дыхательную систему/вызывающего острый вирусный назофарингит/вирусную пневмонию: [такого как, вирус Эпштейна-Барр (вызывает EBV инфекцию/инфекционный мононуклеоз), цитомегаловирус; вызывающий SARS коронавирус (вызывает тяжелый острый респираторный синдром), ортомиксовирусы: вирус гриппа А/В/С (вызывает грипп/птичий грипп), парамиксовирус: вирусы парагриппа человека (вызывают парагрипп), RSV (респираторно-синцитиальный вирус человека), hMPV (метапневмовирус человека)]; вируса, поражающего пищеварительную систему [такого как, MuV (вирус эпидемического паротита) (вызывает паротит), цитомегаловирус (вызывает цитомегаловирусный эзофагит); аденовирус (вызывает аденовирусную инфекцию); 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)]; вируса, поражающего урогенитальную систему [такого как, BK вирус, MuV (вызывает паротит)].

В соответствии с еще одной целью настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим конъюгат по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, для лечения рака и аутоиммунных расстройств. Способ лечения рака и аутоиммунных расстройств практически может быть осуществлен *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*. Примеры применений *in vitro* включают обработки клеточных культур для уничтожения всех клеток за исключением желаемых вариантов, которые не экспрессируют целевой антиген, или для уничтожения вариантов, которые экспрессируют нежелательный антиген. Примеры применений *ex vivo* включают обработки гематопозитических стволовых клеток (HSC) перед проведением трансплантации (HSCT) тому же самому пациенту с целью уничтожения пораженных заболеванием или злокачественных клеток. Например, обработка *ex vivo* в клинике для удаления опухолевых клеток или лимфоидных клеток из костного мозга перед проведением аутологичной

трансплантации при лечении рака или лечении аутоиммунного заболевания, или для удаления Т-клеток и других лимфоидных клеток из аллогенного костного мозга или аллогенной ткани перед трансплантацией для предотвращения реакции «трансплантат против хозяина», может быть проведена так, как описано ниже. Образец костного мозга берут у пациента или другого индивида и затем инкубируют в среде, содержащей сыворотку крови, в которую добавляют конъюгат по изобретению в диапазоне концентраций от примерно 1 пМ до 0,1 мМ, в течение от примерно 15 минут до примерно 48 часов при температуре примерно 37°C. Точные условия для концентрации и продолжительности инкубации (то есть дозы) легко определяются квалифицированными лечащими врачами. После проведения инкубации клетки костного мозга промывают средой, содержащей сыворотку крови, и вводят пациенту путем в.в. инфузии согласно известным методам. В тех случаях, когда пациент получает другое лечение, такое как курс абляционной химиотерапии или облучение всего организма, между моментом отбора костного мозга и повторной инфузией обработанных клеток обработанные клетки костного мозга хранят в замороженном состоянии в жидком азоте, используя стандартное медицинское оборудование.

Стабильный конъюгат также должен «сохранять свою биологическую активность» в фармацевтической композиции, то есть биологическая активность конъюгата в заданный момент времени, например, через 12 месяцев, должна измениться не более чем примерно на 20%, предпочтительно примерно на 10% (в пределах ошибок анализа) от биологической активности, проявляемой в момент приготовления фармацевтической композиции, которая была определена, например, в анализе связывания с антигеном и/или анализе цитотоксичности *in vitro*.

В случае клинического применения *in vivo* конъюгат по изобретению будет поставляться в виде растворов или в виде лиофилизированного твердого вещества, которое может быть растворено в стерильной воде для инъекции. Примеры подходящих протоколов введения конъюгатов приведены ниже. Конъюгаты вводят один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз каждые четыре недели или один раз в месяц в течение 8-54 недель в виде в.в. болюса. Болюсные дозы вводят в 50-1000 мл физиологического раствора, в который возможно может быть добавлен сывороточный альбумин человека (например, 0,5-1 мл концентрированного раствора сывороточного альбумина человека, 100 мг/мл). Дозировки будут составлять от примерно 50 мкг до 20 мг/кг массы тела в неделю, в.в. (в диапазоне от 10 мкг до 200 мг/кг из расчета на одну

инъекцию). Через 4-54 недели после лечения пациент может пройти второй курс лечения. Конкретные клинические протоколы, касающиеся пути введения, эксципиентов, разбавителей, дозировок, времен и т.д., могут быть определены квалифицированными лечащими врачами.

Примеры медицинских состояний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением способов уничтожения *in vivo* или *ex vivo* выбранных клеточных популяций, включают злокачественное образование при любых типах рака, аутоиммунные заболевания, отторжения трансплантатов и инфекции (вирусные, бактериальные или паразитарные).

Количество конъюгата, необходимое для достижения желаемого биологического эффекта, будет варьировать в зависимости от ряда факторов, включая химические характеристики, эффективность и биодоступность конъюгатов, тип заболевания, вид, к которому принадлежит пациент, состояние заболевшего пациента, путь введения, все факторы, которые определяют необходимые при введении количества доз, доставку и схему.

В общих чертах, благодаря наличию линкеров, конъюгаты по данному изобретению могут быть представлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего конъюгаты для парентерального введения в концентрации 0,1-10% масс./об. Типичные диапазоны доз составляют от 1 мкг/кг до 0,1 г/кг массы тела один раз в сутки; один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц, предпочтительный интервал доз составляет от 0,01 мг/кг до 20 мг/кг массы тела один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц, что является эквивалентной дозой для человека. Предпочтительная дозировка вводимого лекарственного средства по всей вероятности будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав композиции, путь введения (внутривенный, внутримышечный или другой), фармакокинетические свойства конъюгатов при выбранном пути доставки, а также скорость (болюсной или непрерывной инфузии) и схема введений (количество повторов за данный период времени).

Конъюгаты по настоящему изобретению также можно вводить в составе стандартных лекарственных форм, при этом термин «стандартная доза» означает разовую дозу, которую можно вводить пациенту и с которой можно легко обращаться и упаковывать, остающуюся в виде физически и химически стабильной стандартной дозы, содержащей либо активный

конъюгат как таковой, либо в виде фармацевтически приемлемой композиции, как описано далее. Таким образом, диапазоны общих доз, вводимых один раз в сутки/один раз в неделю/один раз в две недели/один раз в месяц, составляют от 0,01 до 100 мг/кг массы тела. В качестве общего руководства стандартные дозы для людей находятся в диапазоне от 1 мг до 3000 мг за одни сутки или за одну неделю, за две недели (при введении один раз в две недели), за три недели или за один месяц. Предпочтительно, диапазон стандартной дозы составляет от 1 до 500 мг при введении от одного раза до четырех раз в месяц, и еще более предпочтительно от 1 мг до 100 мг; один раз в неделю, или один раз в две недели или один раз в три недели. На основании конъюгатов, предложенных в данной заявке, могут быть приготовлены фармацевтические композиции путем смешивания с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом. Такие композиции в стандартной дозе могут быть приготовлены для применения путем перорального введения, в частности, в форме таблеток, простых капсул или мягких желатиновых капсул; или путем интраназального введения, в частности, в форме порошков, назальных капель или аэрозолей; или путем нанесения на кожу, например, местно в форме мазей, кремов, лосьонов, гелей или спреев или посредством трансдермальных пластырей. Композиции могут быть подходящим образом введены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области, например, как описано в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005.

Предпочтительные композиции включают фармацевтические композиции, приготовленные на основе соединения по настоящему изобретению, для перорального или парентерального введения. В случае перорального введения таблетки, пилюли, порошки, капсулы, троше и тому подобные формы могут содержать что-либо одно или более чем одно из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза или трагакантовая камедь; разбавитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как крахмал и производные целлюлозы; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или корригент, такой как перечная мята или метилсалицилат. Капсулы могут быть в форме твердой капсулы или мягкой капсулы, которые обычно изготавливают из желатиновых смесей, возможно в смеси с пластификаторами, а также в форме капсулы из крахмала. Помимо этого, стандартные лекарственные формы могут содержать разные другие вещества, которые модифицируют физическую форму стандартной дозировки, например, оболочки из сахара, шеллака или

энтеросолюбильных агентов. Другие лекарственные формы для перорального введения, такие как сироп или эликсир, могут содержать подсластители, консерванты, окрашивающие вещества, красители и корригенты. Помимо этого, активные соединения могут быть инкорпорированы в препараты и композиции с быстрым растворением, с модифицированным высвобождением или с длительным высвобождением, и при этом такие композиции с длительным высвобождением предпочтительно являются бимодальными. Предпочтительные таблетки содержат лактозу, кукурузный крахмал, силикат магния, натриевую соль кроскармелозы, повидон, стеарат магния или тальк в любой комбинации.

Препараты в жидкой форме для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Жидкие композиции также могут включать в себя связующие вещества, буферы, консерванты, хелатирующие агенты, подсластитель, корригент и красители и тому подобное. Неводные растворители включают спирты, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают смеси спиртов и воды, забуференные среды и солевой раствор. Биосовместимые, биоразлагаемые лактидный полимер, сополимер лактида/гликолида или сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена могут быть особенно полезными эксципиентами для регулирования высвобождения активных соединений. Разбавители в препаратах для внутривенного введения могут включать вещества для пополнения жидких и питательных веществ, вещества для пополнения электролитов, как например, вещества на основе декстрозного раствора Рингера и тому подобные. Другие потенциально полезные системы для парентеральной доставки этих активных соединений включают частицы из сополимера этилен-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы.

Альтернативные способы введения заключаются в применении композиций для ингаляции, которые включают такие средства, как сухой порошок, аэрозоль или капли. Они могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, простой полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или масляные растворы для введения в форме назальных капель или в виде геля для интраназального применения. Композиции для трансбуккального введения включают, например, таблетки для рассасывания или пастилки и также могут содержать корригентную основу, такую как сахароза или аравийская камедь, и другие эксципиенты, такие как гликохолат. Композиции, подходящие для ректального введения, предпочтительно представлены в виде суппозитория в однократной дозе с твердым носителем, таким как масло какао, и могут включать в себя салицилат. Композиции для

местного нанесения на кожу предпочтительно имеют форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители, которые можно использовать, включают вазелин, ланоин, полиэтиленгликоли, спирты или их комбинации. Композиции, подходящие для трансдермального введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей и могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезивной основе.

В конкретном воплощении конъюгат по изобретению вводят одновременно с другими известными или в будущем известными терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтический агент, лучевая терапия, иммунотерапевтические агенты, агенты для лечения аутоиммунных расстройств, противомикробные агенты или другие конъюгаты антитело-лекарственное средство, приводящие к *синергическому эффекту*. В другом конкретном воплощении *синергические* лекарственные средства вводят или лучевую терапию применяют до или после введения конъюгата, согласно одному из аспектов по меньшей мере за или через один час, 12 часов, сутки, неделю, две недели, три недели, месяц, согласно еще одним аспектам за или через несколько месяцев, до или после введения конъюгата по изобретению.

В других воплощениях *синергические* лекарственные средства включают, но не ограничиваются этим, приведенные ниже средства.

1) Химиотерапевтические агенты: а) алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты: хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, дакарбазин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид мехлорэтаминоксида, манномустин, митобронитол, мелфалан, митолактол, пипоброман, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, тиотепа, трофосфамид, урациловый иприт; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и СВІ-ТМІ); димеры бензодиазепина (например, димеры пирролобензодиазепина (PBD) или томаимицина, индолинобензодиазепинов, имидазобензотиадизепинов или оксазолидино-бензодиазепинов); нитрозомочевины: (кармустин, ломустин, хлорозотоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин); алкилсульфонаты: (бусульфан, треосульфан, импросульфан и пипосульфан); триазены: (дакарбазин); платина-содержащие соединения: (карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин); азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентиофосфорамида и триметилмеламин]; б) алкалоиды растительного

происхождения, такие как алкалоиды барвинка: (винкрестин, винбластин, виндезин, винорелбин, навельбин); таксоиды: (паклитаксел, доцетаксел) и их аналоги, майтанзиноиды (DM1, DM2, DM3, DM4, майтансин и ансамитоцины) и их аналоги, криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); эпотилоны, элеутеробин, дискодермолид, бриостатины, доластатины, ауристатины, аматоксины, цефалостатины; панкратистатин; саркодиктиин А; спонгистатин; с) ингибиторы ДНК-топоизомеразы, такие как (эпиподофиллины: (9-аминокамптотецин, камптотецин, криснатол, дауномицин, этопозид, этопозидфосфат, иринотекан, митоксантрон, новантрон, ретиновые кислоты (ретинолы), тенипозид, топотекан, 9-нитрокамптотецин (RFS 2000)); митомицины: (митомицин С)); d) антиметаболиты, такие как {[антифолат: ингибиторы DHFR (дигидрофолатредуктазы): (метотрексат, триметотрексат, деноптерин, птероптерин, аминоптерин (4-аминоптероиновая кислота) или другие аналоги фолиевой кислоты); ингибиторы инозин-5'-монофосфат(IMP)-дегидрогеназы: (микофенольная кислота, тиазофуридин, рибавирин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид)); (гидроксимочевина, дефероксамин)]; [аналоги пиримидина: аналоги урацила: (анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, капецитабин (кселода), кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, 5-фторурацил, флоксуридин, ралтитрексед (томудекс)); аналоги цитозина: (цитарабин, цитозина арабинозид, флударабин); аналоги пуринов: (азатиоприн, флударабин, меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин)]; наполнитель фолиевой кислоты, как например, фролиновая кислота}; e) средства гормональной терапии, такие как {антагонисты рецепторов: [антиэстрогены: (мегестрол, ралоксифен, тамоксифен); агонисты LHRH: (гозерелин, лейпролида ацетат); антиандрогены: (бикалутамид, флутамид, калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, гозерелин, лейпролид, мепитиостан, нилутамид, тестолактон, трилостан и другие ингибиторы андрогенов)]; ретиноиды/дельтоиды [аналоги витамина D3: включая СВ 1093, ЕВ 1089, КН 1060, холекальциферол, эргокальциферол]; средства фотодинамической терапии: (вертепорфин, фталоцианин, фотосенсибилизатор Рс4, деметоксигипокреллин А); цитокины: (интерферон-альфа, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли (TNF), белки человека, содержащие домен TNF)}}; f) ингибиторы киназ, такие как BIBW 2992 (антитело к EGFR)/Erb2), иматиниб, гефитиниб, пегаптаниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, эрлотиниб, нилотиниб, лапатиниб, акситиниб, пазопаниб, вандетаниб, E7080 (антитело к VEGFR2), мубритиниб, понатиниб (AP24534), бафетиниб (INNO-406), босутиниб (SKI-606), кабозантиниб, висмодегиб, инипариб, руксолитиниб, СУТ387, акситиниб, тивозаниб, сорафениб, бевацизумаб, цетуксимаб,

трастузумаб, ранибизумаб, панитумумаб, испинесиб; g) ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP), такие как олапариб, нирапариб, инипариб, талазопариб, велипариб, CEP 9722 (от Cephalon), E7016 (от Eisai), BGB-290 (от BeiGene), 3-аминобензамид; h) антибиотики, такие как эндиновые антибиотики (например, калихеамицины, в особенности 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, мадуропептин, а также хромофор неокарцинон и родственные хромопротеиновым эндиновым антибиотикам хромофоры), аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин; хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин, эпирубицин, зорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зинон и зорубицин; i) другие средства, такие как поликетиды (ацетогенины), в особенности буллатацин и буллатаинон; гемцитабин, эпоксимицины (например, карфилзомиб), бортезомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, тоседостат, зибрестат, PLX4032, STA-9090, стимувакс, алловектин-7, эксджива, провендж, ервой, ингибиторы изопренилирования (такие как ловастатин), дофаминергические нейротоксины (такие как ион 1-метил-4-фенилпиридиния), 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 (адриаамицин), идарубицин, эпирубицин, пирарубицин, зорубицин), митоксантрон, ингибиторы множественной лекарственной устойчивости (MDR) (такие как верапамил), ингибиторы Ca^{2+} АТФазы (такие как тапсигаргин), ингибиторы гистондеацетилазы (воринонестат, ромидепсин, панобинонестат, вальпроевую кислоту, моцетинестат (MGCD0103), белинонестат, PCI-24781, энтинонестат, SB939, ресминонестат, гивинонестат, AR-42, CUDC-101, сульфорафан, трихостатин А); тапсигаргин, целекоксиб, глитазоны, галлат эпигаллокатехина, дисульфирам, салиноспирамид А; ингибиторы функции коры надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; арабинозид, бестрабуцил; бисантрон; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон;

элфорнитин (DFMO; 2-(дифторметил)-DL-орнитин); элфомитин, ацетат эллиптиния, этоглуцид; нитрат галлия; гацитозин, гидроксимочевина; ибандронат, лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокрабицин; PSK[®] (полисахаридный комплекс); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (в особенности токсин Т-2, веррукарин А, роридин А и ангуидин); уретан, миРНК (малая интерферирующая РНК), лекарственные средства на основе антисмысловых РНК и нуклеолитический фермент.

2) Агент для лечения аутоиммунных заболеваний включает, но не ограничивается этим, циклоспорин, циклоспорин А, аминокaproновую кислоту, азатиоприн, бромкриптин, хлорамбуцил, хлорохин, циклофосфамид, кортикостероиды (например, амцинонид, бетаметазон, будесонид, гидрокортизон, флунизолид, флутиказона пропионат, флуоокртолон, даназол, дексаметазон, триамцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат), дигидроэпиандростерон (DHEA), этанерцепт, гидроксихлорохин, инфликсимаб, мелоксикам, метотрексат, мофетил, микофенилат, преднизон, сиролимус, такролимус.

3) Агент для лечения инфекционных заболеваний включает, но не ограничивается этим: 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; в) ансамицины: гелданамицин, гербимицин; д) карбапенемы: биापенем, дорипенем, эртапенем, имипенем/циластатин, меропенем, панипенем; е) цефемы: карбацефем (лоракарбеф), цефацетрил, цефаклор, цефрадин, цефадроксил, цефалоний, цефалоридин, цефалотин или цефалозин, цефалексин, цефалоглицин, цефамандол, цефапирин, цефатризин, цефазафлур, цефазедон, цефазолин, цефбуперазон, цефкапен, цефдалоксим, 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 (фломоксеф, латамоксеф); ф)

гликопептиды: блеомицин, ванкомицин (оритаванцин, телаванцин), тейкопланин (далбаванцин), рамопланин; g) глицилциклины: например, тигециклин; h) ингибиторы β -лактамазы: пенам (сульбактам, тазобактам), клавам (клавулановую кислоту); 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, рифамицины (рифампицин, рифампин, рифабутин, рифапентин), рокитамицин, рокситромицин, спектиномицин, спирамицин, такролимус (FK506), тролеандомицин, телитромицин; l) монобактамы: азтреонам, тигемонам; m) оксазолидиноны: линезолид; n) пенициллины: амоксициллин, ампициллин (пивампициллин, гетациллин, бакампациллин, метампициллин, талампициллин), азидоциллин, азлоциллин, бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, бензатина феноксиметилпенициллин, клометоциллин, прокаина бензилпенициллин, карбенициллин (кариндациллин), клоксациллин, диклоксациллин, эпициллин, флуклоксациллин, мециллинам (пивмециллинам), мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенамециллин, пенициллин, фенетициллин, феноксиметилпенициллин, пиперациллин, пропициллин, сулбенициллин, 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) стрептограминны: пристинамицин, хинупристин/дальфопристин; r) сульфонамиды: мафенид, пронтозил, сульфациетамид, сульфаметизол, сульфанилимид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм-сульфаметоксазол (кортимоксазол); s) стероидные антибактериальные средства: например, фузидовая кислота; t) тетрациклины: доксициклин, хлортетрациклин, кломоциклин, демеклоциклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пенимепициклин, ролитетрациклин, тетрациклин, глицилциклины (например, тигециклин); u) другие типы антибиотиков: аннонацин, арсфенамин, ингибитор синтеза бактопренола (бацитрацин), ингибиторы DADAL/AR (цикloserин), диктиостатин, дискодермолид, элеутеробин, этамбутол, этопозид,

фаропенем, фузидовая кислота, фуразолидон, изониазид, лаулималид, метронидазол, мупироцин, миколактон, ингибиторы синтеза N-ацетилмурамовой кислоты (NAM) (например, фосфомицин), нитрофурантоин, паклитаксел, платенсимицин, пиразинамид, хинупристин/дальфопристин, рифампицин (рифампин), тазобактам, тинидазол, уварицин;

4) Противовирусные лекарственные средства: а) ингибиторы входа/слияния: аплавирок, маравирок, викривирок, *gp41* (энфувиртид), PRO 140, CD4 (ибализумаб); б) ингибиторы интегразы: ралтегравир, элвитегравир, глобоиднан А; в) ингибиторы созревания: бевиримат, вивекон; д) ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир, занамивир, перамивир; е) нуклеозиды и нуклеотиды: абакавир, ацикловир, адефовир, амдоксовир, априцитабин, бривудин, цидофовир, клебудин, дексельвучитабин, диданозин (ddI (дидезоксиинозин)), эльвучитабин, эмтрицитабин (FTC), энтекавир, фамцикловир, фторурацил (5-FU), аналоги 3'-фтор-замещенных 2',3'-дидезоксинуклеозидов (например, 3'-фтор-2',3'-дидезокситимидин (FLT) и 3'-фтор-2',3'-дидезоксигуанозин (FLG), фомивирсен, ганцикловир, идоксуридин, ламивудин (3TC), 1-нуклеозиды (например, β -1-тимидин и β -1-2'-дезоксицитидин), пенцикловир, рацивир, рибавирин, стампидин, ставудин (d4T (дидегидродезокситимидин)), таривавирин (вираминидин), телбивудин, тенофовир, трифлуридин, валацикловир, валганцикловир, зальцитабин (ddC (дидезоксицитидин)), зидовудин (AZT (азидотимидин))); ф) не-нуклеозиды: амантадин, атевирин, каправирин, диарилпиримидины (этравирин, рилпивирин), делавирин, докозанол, эмвирин, эфавиренз, фоскарнет (фосфономуравьиная кислота), имиквимод, интерферон-альфа, ловирин, лоденозин, метисазон, невирапин, NOV-205, пегинтерферон-альфа, подофиллотоксин, рифампицин, римантадин, резиквимод (R-848), тромантадин; г) ингибиторы протеаз: ампренавир, атазанавир, босепревир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, плеконарил, ритонавир, саквинавир, теллапревир (VX-950), типранавир; h) другие типы противовирусных лекарственных средств: абзим, арбидол, каланолид А, церагенин, циановирин-N, диарилпиримидины, галлат эпигаллокатехина (EGCG), фоскарнет, гриффитсин, таривавирин (вираминидин), гидроксимочевина, КР-1461, милтефозин, плеконарил, «портманто» ингибиторы, рибавирин, селициклиб.

5) Радиоактивные изотопы для лучевой терапии. Примерами радиоактивных изотопов (радионуклидов) являются ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{32}P , ^{35}S , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{86}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{177}Lu , ^{211}At или ^{213}Bi . Меченные радиоактивными изотопами антитела полезны в экспериментах по направленной визуализации рецепторов или могут быть применены для направленного лечения, как например, в случае конъюгатов антитело-

радиоактивный изотоп (Wu et al. (2005) *Nature Biotechnology*, 23(9): 1137-46). Связывающиеся с клетками молекулы, например, антитело, могут быть помечены реагентами на основе лигандов, которые связываются, хелатируют или иным образом образуют комплекс с радиоактивным изотопом металла, с использованием методов, описанных 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 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTA), 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра(метилен)фосфоновую кислоту (DOTP), тетраметил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусную кислоту (DOTMA), DTPA и 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8,11-тетрауксусную кислоту (TETA) (Macrocyclics, Dallas, Tex., USA).

б) Другой конъюгат связывающаяся с клеткой молекула-лекарственное средство в качестве терапии синергического действия. Предпочтительным конъюгатом синергического действия может быть конъюгат, содержащий в качестве цитотоксического агента аналог камптотецина, аналог майтанзиноида, аналог таксаноида (таксана), аналог СС-1065, соединение даунорубицина и доксорубицина, аналог аматоксина, димер бензодиазепина (например, димеры пирролобензодиазепина (PBD), томаимицина, антрамицина, индолинобензодиазепинов, имидазобензотиадизепинов или оксазолидинобензодиазепинов), калихеамицины и представляющее собой эндиновый антибиотик соединение, актиномицин, азасерин, блеомицины, эпирубицин, тамоксифен, идарубицин, доластатин, ауристатин (например, монометилауристатин E, MMAE, MMAF, ауристатин PУE, ауристатин TP, ауристатин 2-AQ, 6-AQ, EB (AEB) и EFP (AEFP)), дуокармицины, гелданамицины, метотрексаты, тиотепа, виндезины, винкристины, гемиастерлины, назумаиды, микрогинины, радиосумины, алтеробактины, микросклеродермины, теонелламиды, эсперамицины, PNU-159682 и их аналоги и производные описанных выше соединений.

7) Другие иммунотерапевтические лекарственные средства: например, имиквимод, интерфероны (например, α , β), гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, цитокины, интерлейкины (от IL-1 до IL-35), антитела (например, трастузумаб, пертузумаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, инфликсимаб, адалимумаб, базиликсимаб, даклизумаб, омализумаб, PD-1 или PD-L1 (лиганд белка 1 программируемой клеточной смерти)), белок-связывающие лекарственные средства (например, абраксан), антитело, конъюгированное с лекарственными средствами, выбранными из производного

калихеамицина или производных майтансина (DM1 и DM4), CC-1065, SN-38, экзатекана, топотекана, ингибиторов топоизомеразы I, дуокармицина, веществ, связывающихся с малой бороздкой ДНК, таких как PBD или IGN (индолинобензодиазепин), сильнодействующих производных таксола, доксорубицина, антимитотических лекарственных средств на основе ауристатина (например, трастузумаб-DM1, трастузумаб дерукстекана (DS-8201a), инотузумаб озогамицина, брентуксимаб ведотина, сацитузумаб говитекана, глембатумумаб ведотина, лорвотузумаб мертанзина, AN-152 LMB2, TP-38, VB4-845, кантузумаб мертанзина, AVE9633, SAR3419, CAT-8015 (антитела к CD22), IMGN388, мирветуксимаб соравтанзина (IMGN853), энфортумаб ведотина, милатузумаб-доксорубицина, SGN-75 (антитела к CD70), антитела к Her3-эксетекану, антитела к Trop2-эксетекану, антитела к CD79b-MMAE, антитела к Her2-MMAE, антитела к Trop2-MMAE, антитела к Her2-MMAF, антитела к CD22-производному калихеамицина, антитела к CD22-MMAE, антитела к Her2-производным ауристатина, антитела к Musc1-производные ауристатина, антитела к Met-производным ауристатина или антитела к клаудину18.2-производным ауристатина).

8) Фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из упомянутых выше лекарственных средств.

В случае другой синергетической иммунотерапии антитело к ингибитору контрольных точек, к несущим TCR (Т-клеточные рецепторы) Т-клеткам или несущим CAR (химерные антигенные рецепторы) Т-клеткам или к В-клеточному рецептору (BCR), естественным киллерным (NK) клеткам или цитотоксическим клеткам либо антитело, выбранное из антител к CD3, CD4, CD8, CD16 (FcγRIII), CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD45RA, CD45RO, CD56, CD57, CD57^{bright}, CD70, CD79, CD79b, CD123, CD125, CD138, TNFβ, лиганду Fas, молекулам MHC (главного комплекса гистосовместимости) класса I (HLA-A, B, C), VEGF или антигену NKR-P1 (рецепторному белку 1 естественных киллерных клеток), предпочтительно к применению вместе с конъюгатами по настоящей заявке на патент, для синергетической терапии.

В еще одном воплощении фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество конъюгата формулы (I)-(VII) или любых конъюгатов, описанных в настоящей заявке на патент, можно вводить одновременно с другими терапевтическими агентами, такими как химиотерапевтический агент, лучевая терапия, иммунотерапевтические агенты, агенты для лечения аутоиммунных расстройств, противомикробные агенты или другие конъюгаты для синергически эффективного

лечения или предупреждения рака, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания. Более предпочтительные синергетические агенты представляют собой агенты, выбранные из одного или нескольких приведенных далее лекарственных средств, таких как: абатацепт, абиратерона ацетат, абраксан, ацетаминофен/гидрокодон, акалабрутиниб, адуканумаб, адалимумаб, ADXS31-142, ADXS-HER2, афатиниба дималеат, алдеслейкин, алектиниб, алемтузумаб, алитретиноин, адо-трастузумаба эмтанзин, амфетамин/декстроамфетамин, анастрозол, арипипразол, антрациклины, атазанавир, атезолизумаб, аторвастатин, авелумаб, аксикабтагена цилолейсел, акситиниб, белинонат, «живая» VCG (бацилла Кальмета-Герена), бевацизумаб, бексаротен, блинатумомаб, бортезомиб, босутиниб, брентуксимаба ведотин, бригаиниб, будесонид, будесонид/формотерол, бупренорфин, кабазитаксел, кабозантиниб, капматиниб, капецитабин, карфилзомиб, химерный антигенный рецептор, сконструированный для T-клеток (CAR-T), целекоксиб, церитиниб, цетуксимаб, чидамид, циклоспорин, цинакальцет, кризотиниб, кобиметиниб, козэнтикс, CTL019, дабигатран, дабрафениб, дакарбазин, даклизумаб, дакомитиниб, даптомицин, даратумумаб, дарбепоэтин-альфа, дарунавир, дазатиниб, денилейкин дифтитокс, деносуамаб, депакот, декслансопразол, дексметилфенидат, дексаметазон, охлаждающий шлем системы DigniCap, динутуксимаб, доксициклин, дулоксетин, дувелисиб, дурвалумаб, элотузумаб, эмтрицитабин/рилпивирин/тенофовир, дисопроксил фумарат, эмтрицитабин/тенофовир/эфавиренз, эноксапарин, энсартиниб, энзалутамид, эпоэтин альфа, эрлотиниб, эзомепразол, эсзопиклон, этанерцепт, эверолимус, экземестан, эксенатид ER, эзетимиб, эзетимиб/симвастатин, фенофибрат, фиграстим, финголимод, флутиказона пропионат, флутиказон/сальметерол, фулвестрант, газива, гефитиниб, глатирамер, гозерелина ацетат, икотиниб, иматиниб, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идеалалисиб, ифосфамид, инфликсимаб, имиквимод, иммуцист, иммуно VCG, 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, ланреотида ацетат, леналидомид, леналиомид, ленватиниба мезилат, летрозол, левотироксин, лидокаин, линезолид, лираглутид, лисдексамфетамин, LN-144, лорлатиниб, мемантин, метилфенидат, метопролол, мекинист, мерицитабин/рилпивирин/тенофовир, модафинил, мометазон, мицидак-С, нецитумумаб, нератиниб, нилотиниб, нирапариб, ниволумаб, офатумумаб, обинутузумаб, олапариб,

олмесартан, олмесартан/гидрохлортиазид, 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 (вакцина против рака предстательной железы), пропранолол, кветиапин, рабепразол, хлорид радия 223, ралоксифен, ралтегравир, рамуцирумаб, ранибизумаб, регорафениб, 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, темозоломид, темсиролимул, тенофовир/эмтрицитабин, тенофовир дизопроксила фумарат, тестостерон гель, талидомид, TICE® BCG, тиотропия бромид, тисагенлеклейсел, торемифен, траметиниб, трастузумаб, трабектедин (эктеинасцидин 743), траметиниб, тремелимумаб, трифлуридин/типирацил, третиноин, уро-БСЖ, устекинумаб, валсартан, велипариб, вандетаниб, вемурафениб, венетоклак, вориностат, зив-афлиберцепт, зоставакс и их аналоги, производные, фармацевтически приемлемые соли, носители, разбавители или эксципиенты либо комбинация перечисленных выше агентов.

В соответствии с еще одной целью настоящее изобретение также относится к способу получения конъюгата по изобретению. Конъюгат и способ по настоящему изобретению могут быть разработаны с использованием ряда путей, хорошо известных специалистам в данной области техники. Аналоги камптотецина, используемые в конъюгате, могут быть синтезированы, например, посредством применения или адаптации описанных ниже способов или их вариантов, понятных специалисту в данной области. Соответствующие модификации и замены будут легко понятны и хорошо известны специалистам в данной области техники или легко могут быть получены на основании научной литературы. В частности, такие способы можно найти в R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2^{oe} издание, Wiley-VCH Publishers, 1999.

В реакциях, описанных далее, может оказаться необходимым защитить реакционноспособные функциональные группы, например, группы гидроксиды, аминные, имино-, тио- или карбоксильные, если они желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в данных реакциях. Традиционные защитные группы можно использовать в соответствии с общепринятой практикой, в качестве примеров см. P. G. Wuts

and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 4-ое издание (2006). Некоторые реакции могут быть проведены в присутствии основания или кислоты либо в подходящем растворителе. Нет особого ограничения в отношении природы основания, кислоты и растворителя, предназначенных для использования в этих реакциях, и любое основание, любая кислота или любой растворитель, обычно применяемые в реакциях такого типа, могут быть использованы в данном случае в равной степени, при условии, что это не оказывает никакого неблагоприятного воздействия на другие части молекулы. Реакции могут протекать в широком диапазоне температур. Обычно авторы изобретения находят удобным проводить реакцию при температуре от -80°C до 150°C (более предпочтительно от примерно комнатной температуры до 100°C). Промежуток времени, необходимый для осуществления реакции, также может широко варьировать в зависимости от многих факторов, особенно от температуры реакции и природы реагентов. Однако при условии, что реакция эффективна в описанных выше предпочтительных условиях, обычно будет достаточно периода времени от 3 часов до 20 часов.

Обработку реакционной смеси можно проводить традиционными способами. Например, продукты реакции могут быть извлечены путем отгонки растворителя из реакционной смеси или, при необходимости, после отгонки растворителя из реакционной смеси, путем выливания остатка в воду, затем экстрагирования с несмешивающимся с водой органическим растворителем и отгонки растворителя из экстракта. Кроме того, при желании продукт может быть очищен далее с использованием различных хорошо известных методов, таких как перекристаллизация, повторное осаждение или различные хроматографические методы, особенно колоночная хроматография или препаративная тонкослойная хроматография. Синтез аналогов камптотецина и конъюгатов на их основе по данному изобретению проиллюстрирован на Фиг. 1-32.

Конъюгаты связывающихся молекул с сильнодействующими аналогами камптотецина далее иллюстрируются, но не ограничиваются, описанием приведенных ниже примеров.

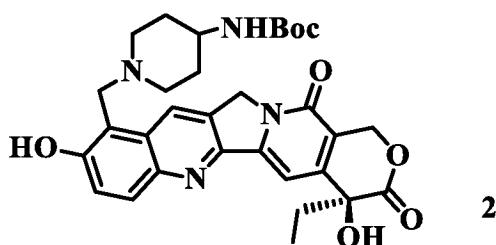
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Далее изобретение описывается в приведенных ниже примерах, которые не предназначены для ограничения объема данного изобретения. Клеточные линии, описанные в следующих далее примерах, поддерживали в культуре в соответствии с условиями, установленными Американской коллекцией типовых культур (ATCC), или Немецкой коллекцией микроорганизмов и клеточных культур GmbH, Брауншвейг, Германия (DSMZ), или Шанхайским институтом клеточных культур Китайской академии наук, если не указано иное. Реагенты для культивирования клеток получали от Invitrogen Corp., если не указано иное. Аминокислоты и их производные, а также предварительно подготовленные смолы были либо от Merck Chemicals International Co., либо от Synthetech Co., либо от Peptides International Inc., либо от Chembridge International Co., либо от Sigma-Aldrich (Merck Co.). Некоторые виды линкеров, линкеры на основе сложного NHS эфира/малеимида (AMAS (N-(α -малеимидаоцетокси)сукцинимидный эфир), BMPS (N-(β -малеимидопропилокси)сукцинимидный эфир), GMBS (N-(γ -малеимидобутилокси)сукцинимидный эфир), MBS (*m*-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидный эфир), SMCC (сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат), EMCS (N- ϵ -малеимидакапроилокси)-сукцинимидный эфир) или сульфо-EMCS, SMPB (N-сукцинимидил-4-[4-малеимидофенил]бутират), SMPH (N-сукцинимидил-6-((β -малеимидопропионамидо)гексаноат), LC-SMCC (сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксо-(6-амидокапроат)), сульфо-KMUS (N-[κ -малеимидоундеканоилокси]сульфосукцинимидный эфир), SM(PEG)₄ (сукцинимидил-(N-малеимидопропионамидо)полиэтиленгликолевый эфир, n = 4), SM(PEG)₆, SM(PEG)₈, SM(PEG)₁₂, SM(PEG)₂₄); сложного NHS эфира/пиридилдитиола (SPDP (N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат), LC-SPDP (N-сукцинимидил-6-(3'-(2-пиридилдитио)пропионамидо)-гексаноат) или сульфо-LC-SPDP, SMPT (4-(4-сукцинимидилоксикарбонил- α -метил- α -(2-пиридилдитио)толуол), сульфо-LC-SMPT (сульфосукцинимидил-6-[α -метил- α -(2-пиридилдитио)толуамидо]гексаноат)); сложного NHS эфира/галогенацетила (SIA (сукцинимидил-иодацетат), SBAP (сукцинимидил-3-(бромацетамидо)пропионат), SIAB (сукцинимидил-(4-иодацетил)аминобензоат) или сульфо-SIAB); сложного NHS эфира/диазирина (SDA (сукцинимидил-4,4'-азипентаноат) или сульфо-SDA, LC-SDA (сукцинимидил-6-(4,4'-азипентанамидо)гексаноат) или сульфо-LC-SDA, SDAD (сукцинимидил-2-((4,4'-азипентанамидо)этил)-1,3'-дитиопропионат) или сульфо-SDAD);

малеимида/гидразида (ВМРН (гидразид N-β-малеимидопропионовой кислоты), ЕМСН (гидразид N-ε-малеимидокапроновой кислоты), МРВН (гидразид 4-(4-N-малеимидофенил)масляной кислоты), КМУН (гидразид N-κ-малеимидоундекановой кислоты)); пиридилдитиола/гидразида (РДРН (гидразид 3-(2-пиридилдитио)пропионовой кислоты)); изоцианата/малеимида (РМРІ (N-(n-малеимидофенил)-изоцианат)) приобретали у Thermo Fisher Scientific Co. Линкеры SPDB (N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)бутаноат), SPP (N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-пентаноат) готовили в соответствии со ссылкой (Cumber, A. et al., *Bioconjugate Chem.*, 1992, 3, 397-401), а трастузумаб от Roche приобретали через аптечное учреждение в Китае. Антитело к Тгор-2 собственного изготовления является биоаналогом сацитузумаба, а антитело к EGFR в данной заявке представляет собой нимотузумаб, приобретенный через аптечное учреждение в Китае. ПЭГ и соединения, представляющие собой производные ПЭГ, приобретали у Biomatrik Inc., город Цзясин (Jiaxing), провинция Чжэцзян (Zhejiang), Китай. Топотеканы и их производные или основные компоненты приобретали у нескольких коммерческих поставщиков, таких как Chengdu Tianyuan Natural Product Co., Ltd, Чэнду (Chengdu), Китай; Brightgene Biomedical Co., Сучжоу (Suzhou), Китай; и так далее. Экспериментальных животных приобретали в Национальном ресурсном центре модельных мышей через GemPharmatech. Co. Ltd, Нацзин (Najing), Китай, и Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd, Шанхай (Shanghai), Китай; Т-DM1 от Roche приобретали через аптечное учреждение в Гонконге (Hong Kong), Китай. Все другие закупленные реагенты и растворители имели самую высокую из доступной квалификацию, и их использовали без дополнительной очистки. EDC (EDCI (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида)), PFP (пентафторфенол), НАТУ, ТАТУ (трифторборат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония), PyBrOP, DIPEA, TEA (триэтиламин), PPTS (*пара*-толуолсульфонат пиридиния), DMAP, BrOP, *p*-TSA (*пара*-толуолсульфоная кислота), DTT, EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), ТСЕР, NHS, TFA, реактив Элмана, реагент Трота (2-иминотиолан), γ-тиобутиролактон и все другие химические реагенты, а также безводные растворители закупали у Sigma-Aldrich International (Merck) или Aladdin Chemical (Shanghai) Ltd. Все безводные растворители приобретали коммерческим путем и хранили в герметично закрываемых бутылках в атмосфере азота. Разделения с использованием препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту или TFA) проводили, применяя HPLC-систему Varain PreStar. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на приборе Bruker (500

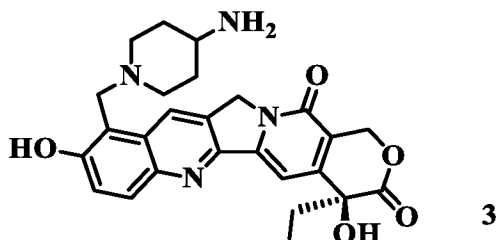
МГц). Химические сдвиги (дельта) указаны в частях на миллион (млн^{-1}) относительно тетраметилсилана (0,00), а константы спин-спинового взаимодействия (J) указаны в герцах (Гц). Масс-спектральные данные получали на квадрупольном времяпролетном (QTOF) масс-спектрометре Xevo от Waters, оборудованном модулем Acquity для разделения посредством UPLC (сверхэффективная жидкостная хроматография) и перестраиваемым ультрафиолетовым (УФ) (TUV) детектором Acquity от Waters.

Пример 1. Синтез (S)-*трет*-бутил-(1-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**2**)



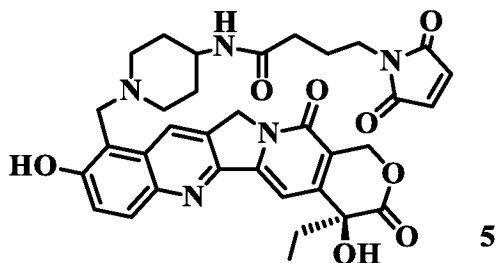
К раствору 10-гидроксикамптотецина (2 г; 5,49 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли раствор 4-*трет*-бутоксикарбониламинопиперидина (4,4 г; 21,9 ммоль) и 37%-ного формальдегида (1,8 г; 21,9 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл). Реакционную смесь нагревали до примерно 60°C и перемешивали в течение 2 часов, затем удаляли уксусную кислоту. После перекристаллизации из 10 мл MeOH получали соединение **2** (2,1 г; выход 68%) в виде желтого порошкообразного твердого вещества. ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$: 577,26; обнаружено: 577,26.

Пример 2. Синтез (S)-10-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**3**)



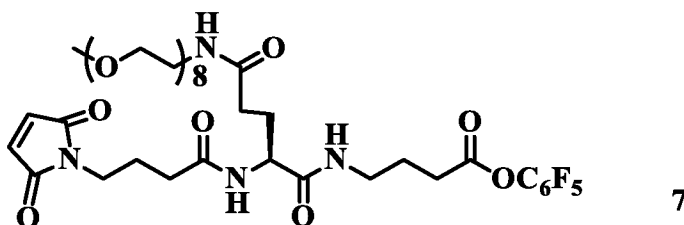
Соединение **2** (150 мг; 0,26 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (2 мл/6 мл) и перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **3** (120 мг; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$: 477,21; обнаружено: 477,21.

Пример 3. Синтез соединения (S)-4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-(1-((4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)бутанамида (5)



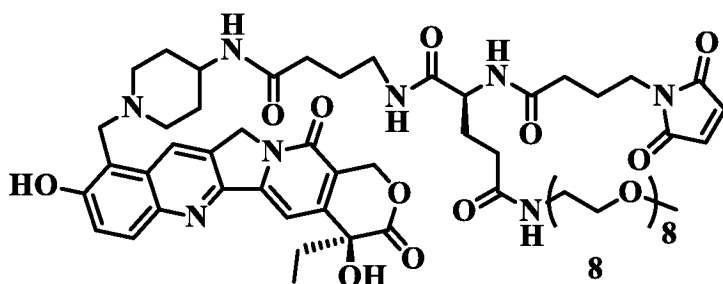
Соединение 3 (62 мг; 0,13 ммоль) и перфторфенил-4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутаноат (соединение 4; 56 мг; 0,16 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (45 мкл; 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение 5 (44 мг; выход 54%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₄H₃₅N₅O₈: 642,25; обнаружено: 642,25.

Пример 4. Синтез (S)-перфторфенил-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32-диазагексатриаконтан-36-оата (7)



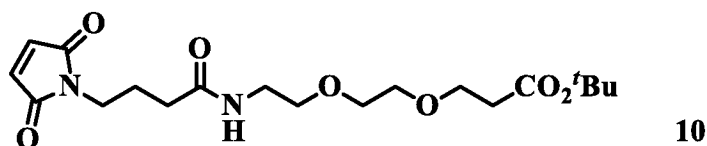
К раствору соединения 6 (100 мг; 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли пентафторфенол (48 мг; 0,26 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (50 мг; 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (2 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая соединение 7 (120 мг; выход 100%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₄₀H₅₇F₅N₄O₁₅: 929,37; обнаружено: 929,37.

Пример 5. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(4-(((1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-4-оксобутил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (8)



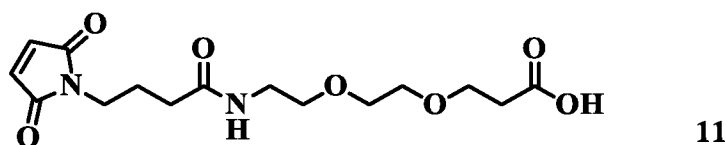
Соединение **3** (60 мг; 0,126 ммоль) и соединение **7** (97 мг; 0,105 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (37 мкл; 0,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **8** (50 мг; выход 39%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₆₀H₈₄N₈O₁₉: 1221,59; обнаружено: 1221,59.

Пример 6. Синтез *трет*-бутил-3-(2-(2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)этокси)этокси)пропаноата (**10**)



Соединение **9** (1,32 г; 5,7 ммоль) растворяли в DMF (10 мл), к раствору добавляли 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановую кислоту (1,04 г; 5,7 ммоль), затем последовательно добавляли НАТУ (2,6 г; 6,8 ммоль) и триэтиламин (0,96 мл; 6,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир), получая соединение **10** (1,8 г; выход 80%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₉H₃₀N₂O₇: 399,21; обнаружено: 399,21.

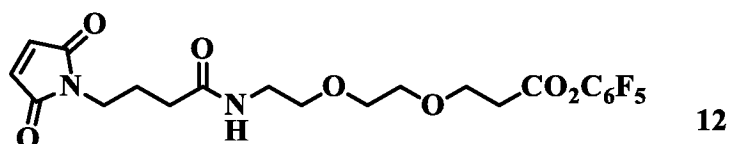
Пример 7. Синтез 3-(2-(2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)этокси)этокси)пропановой кислоты (**11**)



Соединение **10** (0,40 г; 1,0 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (12 мл/4 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали, дважды упаривали совместно с дихлорметаном и сушили с

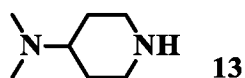
использованием вакуумного насоса, получая соединение **11** (0,34 г; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{15}H_{22}N_2O_7$: 343,14; обнаружено: 343,14.

Пример 8. Синтез перфторфенил-3-(2-(2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)этокси)этокси)пропаноата (**12**)



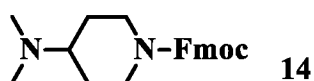
К раствору соединения **11** (0,34 г; 1,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли пентафторфенол (0,46 г; 2,5 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,57 г; 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая соединение **12** (0,51 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{22}F_5N_2O_7$: 509,13; обнаружено: 509,13.

Пример 9. Синтез N,N-диметилпиперидин-4-амина (**13**)



N-Вос-пиперидон (10 г; 0,05 моль) растворяли в MeOH (100 мл), к раствору добавляли водный раствор диметиламина (25 мл; 0,22 моль) и 10%-ный палладий на угле (1 г), реакционный сосуд вакуумировали и повторно заполняли водородом, затем перемешивали при КТ в течение ночи. После фильтрования фильтрат концентрировали, три раза упаривали совместно с дихлорметаном (3×80 мл) и сушили с использованием вакуумного насоса для удаления всего диметиламина. К остатку добавляли раствор HCl в MeOH (4 M, 50 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. В осадок выпадало большое количество белого твердого вещества, и смесь фильтровали, получая белое твердое вещество **13** (9 г; выход 90%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_7H_{16}N_2$: 129,13; обнаружено: 129,13.

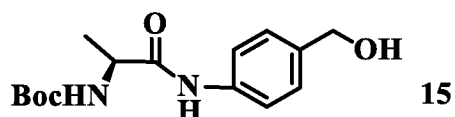
Пример 10. Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-4-(диметиламино)пиперидин-1-карбоксилата (**14**)



Соединение **13** (2,0 г; 9,9 ммоль) растворяли в растворе смеси 1,4-диоксана и воды (30 мл/50 мл), добавляли бикарбонат натрия (2,5 г; 29,8 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C.

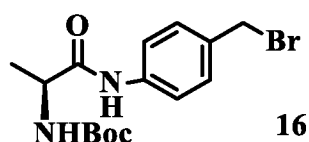
По каплям добавляли раствор 9-флуоренилметоксикарбонилхлорида (3,1 г; 11,9 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). По окончании добавления температуру постепенно поднимали до КТ и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 100 мл 1 М HCl и смесь промывали этилацетатом (3 × 50 мл), pH водной фазы подводили до значения приблизительно 10, используя карбонат натрия, затем экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (MeOH/дихлорметан), получая соединение **14** (2,75 г; выход 79%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₂₂H₂₆N₂O₂: 351,20; обнаружено: 351,20.

Пример 11. Синтез (S)-*трет*-бутил-(1-((4-(гидроксиметил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**15**)



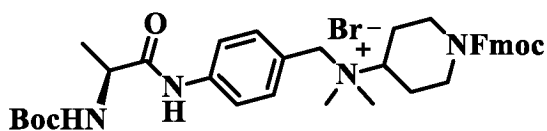
n-Аминобензиловый спирт (5,0 г; 0,04 моль) и Вос-L-аланин (8,0 г; 0,042 моль) растворяли в безводном THF (100 мл), добавляли 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин (11 г; 0,044 моль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3) и фильтровали, получая соединение **15** (9,8 г; выход 84%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₁₅H₂₂N₂O₄: 295,16; обнаружено: 295,16.

Пример 12. Синтез (S)-*трет*-бутил-(1-((4-(бромметил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (**16**)



Соединение **3** (3,5 г; 11,9 ммоль) и тетрабромид углерода (5,9 г; 17,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (80 мл), охлаждали до примерно 0°C и добавляли трифенилфосфин (4,7 г; 17,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли 20 г силикагеля, смешивали и сушили на роторном вакуумном испарителе, загружали на колонку с силикагелем (100 г силикагеля) и элюировали смесью петролейный эфир/этилацетат, получая соединение **16** (2,6 г; выход 62%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₁₅H₂₁BrN₂O₃: 357,07; обнаружено: 357,07.

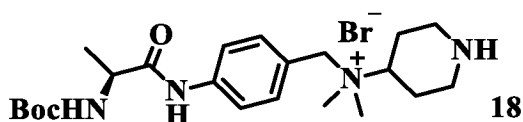
Пример 13. Синтез бромида (S)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N-(4-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (17)



17

Соединение **16** (2,3 г; 6,4 ммоль) и соединение **14** (2,7 г; 7,7 ммоль) растворяли в безводном THF (50 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления большей части THF на роторном вакуумном испарителе к остатку добавляли этилацетат (50 мл). Полученную суспензию фильтровали, получая белое твердое вещество (4,5 г; выход 100%). ESI-MS m/z: M⁺ расчит. для C₃₇H₄₇N₄O₅: 627,35; обнаружено: 627,35.

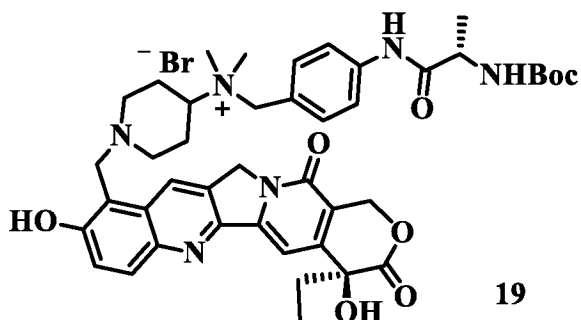
Пример 14. Синтез бромида (S)-N-(4-(2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**18**)



18

Соединение **17** (1,0 г; 1,41 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли пиперидин (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 30 минут добавляли 30 мл этилацетата и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали, получая белое порошкообразное твердое вещество (550 мг; выход 80%). ESI-MS m/z: M⁺ расчит. для C₂₂H₃₇N₄O₃: 405,29; обнаружено: 405,29.

Пример 15. Синтез бромида N-(4-((S)-2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**19**)

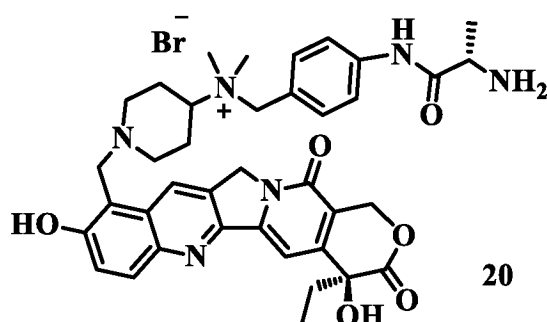


19

К раствору 10-гидроксикамптотецина (375 мг; 1,03 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли раствор соединения **18** (550 мг; 1,13 ммоль) и 37%-ного формальдегида (92 мг;

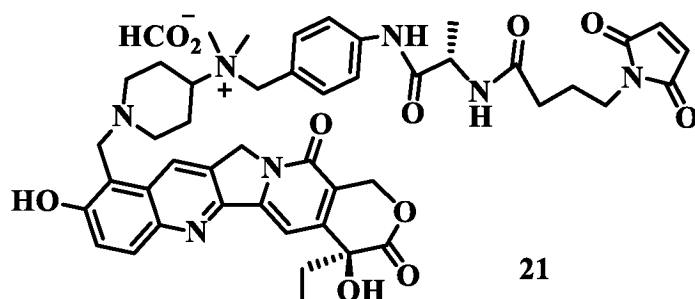
1,13 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл). Смесь нагревали до примерно 65°C и перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали, упаривали совместно с безводным MeOH. После перекристаллизации в дихлорметане и небольшом количестве MeOH получали соединение **19** (0,5 г; выход 63%) в виде желтого порошка. ESI-MS m/z : M^+ расчит. для $C_{43}H_{53}N_6O_8$: 781,39; обнаружено: 781,39.

Пример 16. Синтез бромида N-(4-((S)-2-аминопропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**20**)



Соединение **19** (50 мг; 0,058 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (2 мл/6 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **20** (44 мг; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : M^+ расчит. для $C_{38}H_{45}N_6O_6$: 681,34; обнаружено: 681,34.

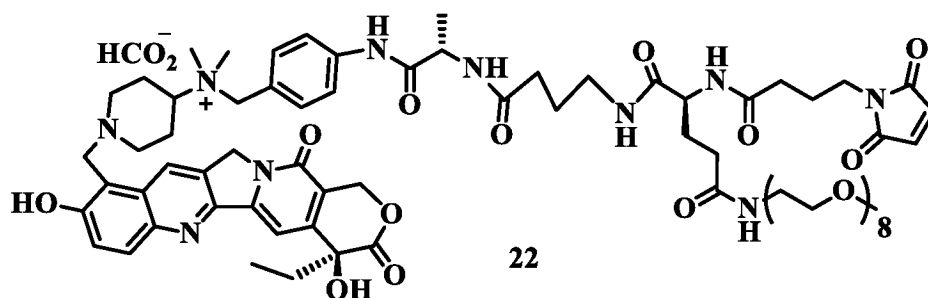
Пример 17. Синтез формиата N-(4-((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**21**)



Соединение **20** (88 мг; 0,116 ммоль) и соединение **4** (49 мг; 0,140 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (40 мкл; 0,232 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая

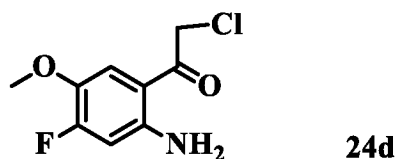
муравьиную кислоту), получая соединение **21** (66 мг; выход 68%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{46}H_{52}N_7O_9$: 846,38; обнаружено: 846,38.

Пример 18. Синтез формиата N-(4-((9S,17S)-9-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-17-метил-6,10,15-триоксо-2-окса-5,11,16-триазаоктадеканамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4,9-дигидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**22**)



Соединение **20** (44 мг; 0,058 ммоль) и соединение **7** (60 мг; 0,065 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно $0^{\circ}C$ и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (20 мкл; 0,116 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **22** (51 мг; выход 58%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{72}H_{101}N_{10}O_{20}$: 1425,72; обнаружено: 1425,72.

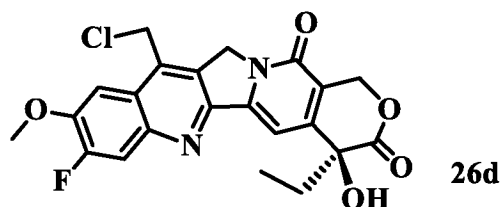
Пример 19. Синтез 1-(2-амино-4-фтор-5-метоксифенил)-2-хлорэтанона (**24d**)



Раствор 3-фтор-4-метоксианилина (5 г; 35,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли к охлажденному в ледяной воде раствору трихлорида бора (1 М в дихлорметане; 38,9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли хлорацетонитрил (3,2 г; 42,5 ммоль) и трихлорид алюминия (5,2 г; 38,9 ммоль). По завершении добавления реакционную смесь нагревали до КТ и затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Далее реакционную смесь охлаждали до примерно $0^{\circ}C$, гасили 2 М HCl (80 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×80 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, очищали на колонке с силикагелем, элюировали смесью петролейный

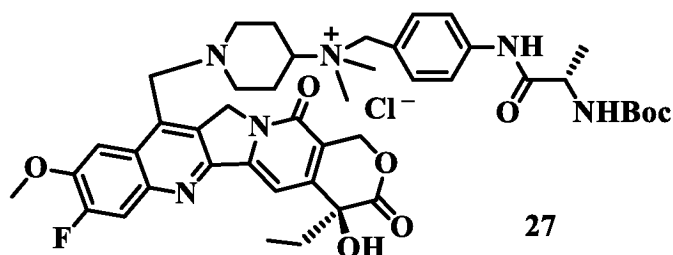
эфир/этилацетат, получая соединение **24d** (2 г; выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_9H_9ClFN_2O_2$: 218,03; обнаружено: 218,03.

Пример 20. Синтез (S)-11-(хлорметил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**26d**)



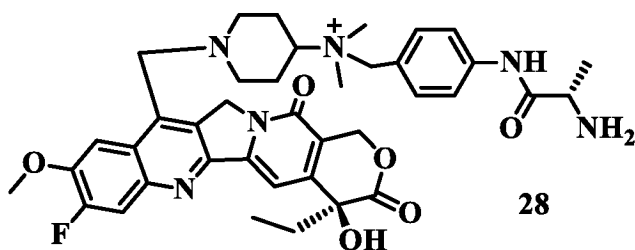
Соединение **24d** (0,50 г; 2,29 ммоль) и соединение **25** (0,57 г; 2,19 ммоль) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли *n*-толуолсульфовую кислоту (42 мг; 0,219 ммоль). Суспензию нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 суток и оставляли охлаждаться до КТ. После удаления примерно двух третей толуола остаток фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном, сушили на воздухе, получая соединение **26d** (0,7 г; выход 72%) в виде серого порошкообразного твердого вещества. ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{22}H_{18}ClFN_2O_5$: 445,09; обнаружено: 445,09.

Пример 21. Синтез хлорида N-(4-((S)-2-((мет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**27**)



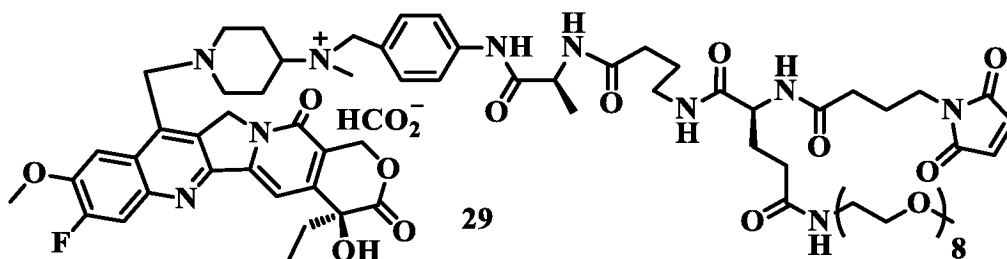
Смесь соединения **26d** (218 мг; 0,49 ммоль), соединения **18** (200 мг; 0,49 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли триэтиламин (63 мкл; 0,45 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и после очистки препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту) получали соединение **10** (240 мг; выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : M^+ расчит. для $C_{44}H_{54}FN_6O_8$: 813,40; обнаружено: 813,40.

Пример 22. Синтез N-(4-((S)-2-аминопропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**28**)



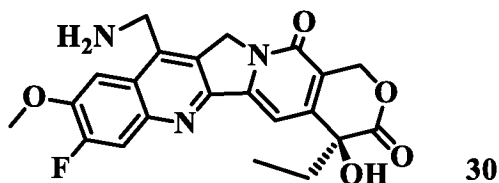
Соединение **27** (50 мг; 0,06 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (2 мл/6 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **28** (42 мг; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{39}H_{46}FN_6O_6$: 713,35; обнаружено: 713,35.

Пример 23. Синтез формиата N-(4-((30S,38S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-38-метил-27,31,36-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37-триазанона триаконтанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**29**)



Соединение **28** (47 мг; 0,060 ммоль) и соединение **7** (60 мг; 0,066 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мкл; 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **29** (23 мг; выход 25%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{73}H_{102}FN_{10}O_{20}$: 1457,73; обнаружено: 1457,73.

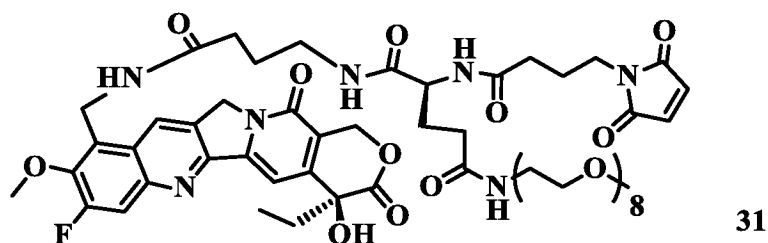
Пример 24. Синтез (S)-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**30**)



Соединение **26d** (80 мг; 0,18 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), добавляли

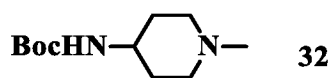
гексаметилентетрамин (76 мг; 0,54 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 90 минут и затем охлаждали до КТ. Добавляли концентрированную соляную кислоту (100 мкл) и перемешивали в течение 30 минут. После концентрирования получали беловатое твердое вещество, которое очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **30** (40 мг; выход 52%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{22}H_{20}FN_3O_5$: 426,14; обнаружено: 426,14.

Пример 25. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10-ил)метил)амино)-4-оксобутил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**31**)



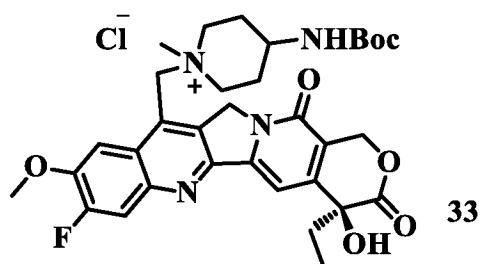
Соединение **30** (40 мг; 0,094 ммоль) и соединение **7** (120 мг; 0,13 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно $0^{\circ}C$ и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (33 мкл; 0,188 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **31** (55 мг; выход 50%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{56}H_{76}FN_7O_{19}$: 1170,52; обнаружено: 1170,52.

Пример 26. Синтез *трет*-бутил-(1-метилпиперидин-4-ил)карбамата (**32**)



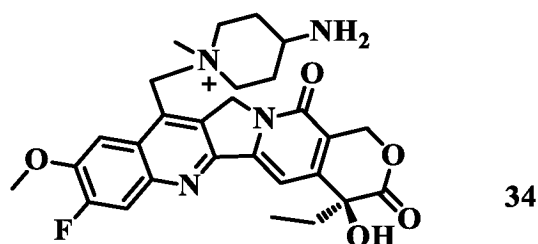
4-(*трет*-Бутоксикарбониламино)пиперидин (2 г; 10 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл) и затем добавляли 37%-ный формальдегид (1,6 г; 20 ммоль) и 10%-ный палладий на угле (0,2 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода 1 ат. в течение ночи и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая соединение **32** (2,1 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{11}H_{22}N_2O_2$: 215,17; обнаружено: 215,17.

Пример 27. Синтез хлорида (S)-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперидин-1-ия (**33**)



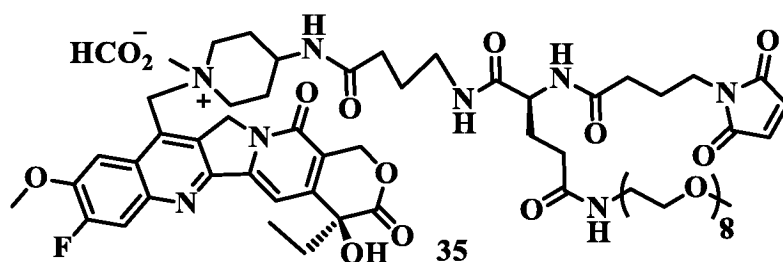
Соединение **26d** (50 мг; 0,112 ммоль) и соединение **32** (26 мг; 0,123 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционный раствор очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **6** (33 мг; выход 47%). ESI-MS m/z : $[M]^+$ рассчит. для $C_{33}H_{40}FN_4O_7$: 623,29; обнаружено: 623,29.

Пример 28. Синтез (S)-4-амино-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперидин-1-ия (**34**)



Соединение **33** (30 мг; 0,053 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (3 мл/1 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **34** (33 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M]^+$ рассчит. для $C_{28}H_{32}N_4O_5$: 477,21; обнаружено: 477,21.

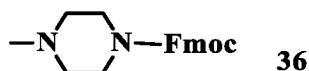
Пример 29. Синтез формиата 4-((S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32-диазагексатриаконтанамидо)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперидин-1-ия (**35**)



Соединение **34** (30 мг; 0,053 ммоль) и соединение **7** (60 мг; 0,079 ммоль) растворяли

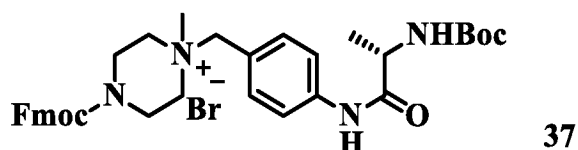
в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18 мкл; 0,106 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **35** (15 мг; выход 21%). ESI-MS m/z: [M]⁺ рассчит. для C₆₂H₈₈FN₈O₁₉: 1267,61; обнаружено: 1267,61.

Пример 30. Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 4-метилпиперазин-1-карбоксилата (**36**)



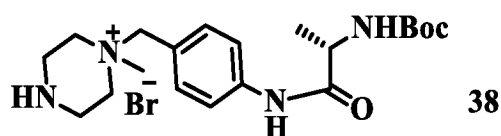
1-Метилпиперазин (5,0 г; 50,0 ммоль) растворяли в растворе смеси 1,4-диоксана и воды (60 мл/100 мл), добавляли бикарбонат натрия (12,6 г; 150 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 9-флуоренилметоксикарбонилхлорида (15,5 г; 60,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). По окончании добавления температуру постепенно повышали до КТ и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли 300 мл 1 М HCl и смесь промывали этилацетатом (2 × 100 мл), pH водной фазы подвели до приблизительно 10, используя карбонат натрия, затем экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (MeOH/дихлорметан), получая соединение **2** (6,5 г; выход 40%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₂₂N₂O₂: 323,17; обнаружено: 323,19.

Пример 31. Синтез бромида (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-1-(4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-1-метилпиперазин-1-ия (**37**)



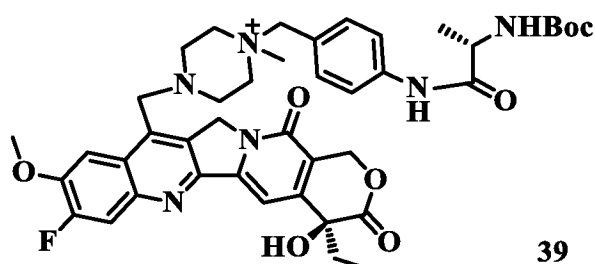
Соединение **16** (2,3 г; 6,4 ммоль) и соединение **36** (2,1 г; 6,4 ммоль) растворяли в безводном THF (100 мл) и перемешивали при КТ в течение ночи. После удаления большей части THF на роторном вакуумном испарителе к остатку добавляли этилацетат (200 мл). Полученную суспензию фильтровали, получая белое твердое вещество (3,8 г; выход 87%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₃₅H₄₃N₄O₅: 599,32; обнаружено: 599,32.

Пример 32. Синтез бромида (S)-1-(4-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-1-метилпиперазин-1-ия (**38**)



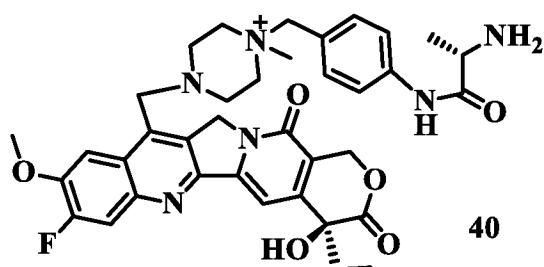
Соединение **37** (3,12 г; 4,6 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) и добавляли пиперидин (3 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 часов добавляли 200 мл этилацетата и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали, получая белое твердое вещество (1,54 г; выход 77%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₂₀H₃₃N₄O₃: 377,26; обнаружено: 377,26.

Пример 33. Синтез 1-(4-((S)-2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**39**)



Смесь соединения **38** (0,30 г; 0,66 ммоль) и соединения **26d** (0,25 г; 0,56 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл; 0,28 ммоль), реакцию смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **39** (0,40 г; выход 80%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₄₂H₅₀FN₆O₈: 785,37; обнаружено: 785,37.

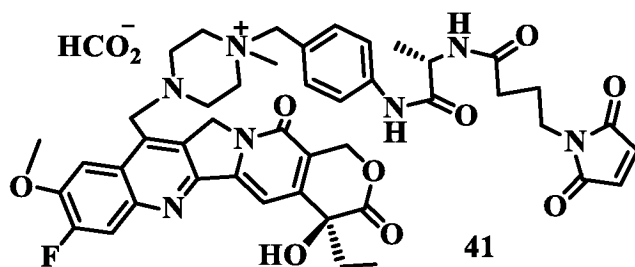
Пример 34. Синтез 1-(4-((S)-2-аминопропанамидо)бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**40**)



Соединение **39** (0,30 г; 0,35 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (3 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая

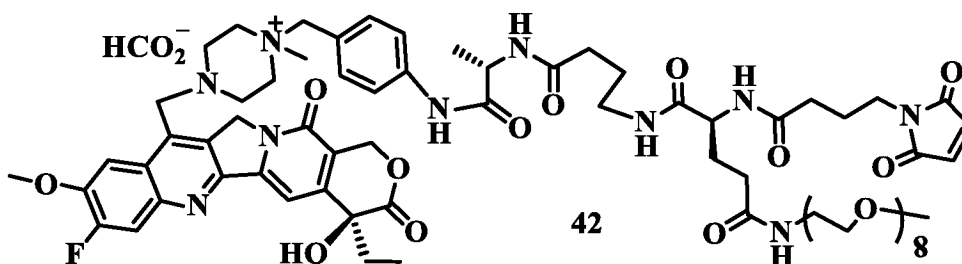
соединение **40** (0,27 г; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{37}H_{42}FN_6O_6$: 477,21; обнаружено: 477,21.

Пример 35. Синтез формиата 1-(4-(((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**41**)



Соединение **40** (50 мг; 0,065 ммоль) и соединение **4** (30 мг; 0,098 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (45 мкл; 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут, концентрировали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **41** (37 мг; выход 61%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{45}H_{49}FN_7O_9$: 850,36; обнаружено: 850,36.

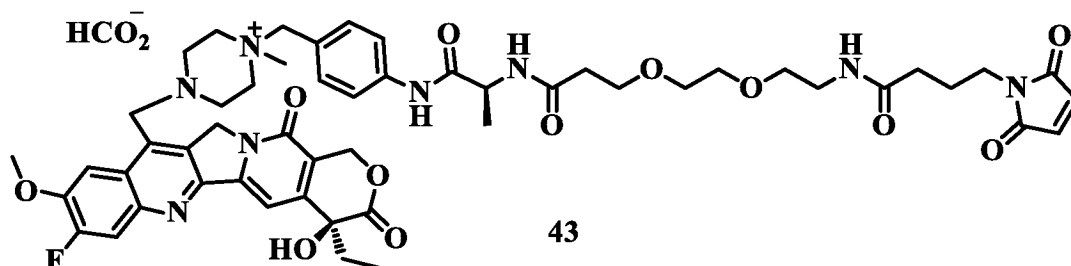
Пример 36. Синтез формиата 1-(4-(((3*S*,38*S*)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-38-метил-27,31,36-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37-триазанонатриаконтанамидо)бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**42**)



Соединение **40** (70 мг; 0,092 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), к раствору добавляли соединение **7** (70 мг; 0,092 ммоль) в DMF (2 мл), затем последовательно добавляли HATU (52 мг; 0,138 ммоль) и триэтиламин (52 мкл, 0,368 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 минут. После концентрирования остаток очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **43** (50,9 мг; выход 37%). ESI-MS m/z : $[M]^+$ рассчит. для $C_{71}H_{98}FN_{10}O_{20}$: 1429,69;

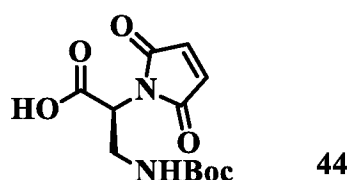
обнаружено: 1429,69.

Пример 37. Синтез формиата 1-(4-(((S)-17-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-2-метил-4,14-диоксо-7,10-диокса-3,13-диазагептадеканамидо)бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**43**)



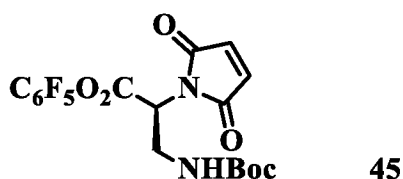
Соединение **40** (0,10 г; 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) и соединение **12** (66 мг; 0,13 ммоль) в DMF (2 мл) смешивали и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (90 мкл; 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **43** (50,9 мг; выход 39%). ESI-MS m/z: M⁺ расчит. для C₅₂H₆₂N₈O₁₂: 1009,45; обнаружено: 1009,45.

Пример 38. Синтез (S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропановой кислоты (**44**)



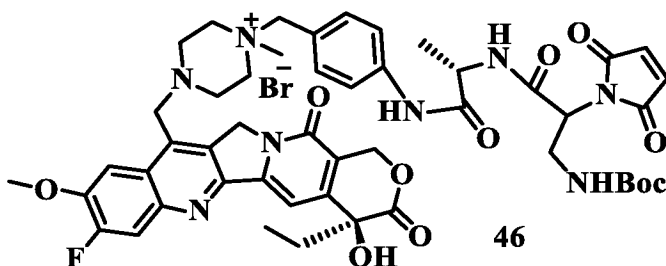
К раствору 2-амино-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1 г; 4,90 ммоль) в насыщенном растворе NaHCO₃ (20 мл) добавляли метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (1,52 г; 9,80 ммоль) в бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл этилацетата, и органическую фазу отделяли, промывали 50 мл воды и 50 мл рассола, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая соединение **4** (1,39 г; выход 72%).

Пример 39. Синтез (S)-перфторфенил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропаноата (**45**)



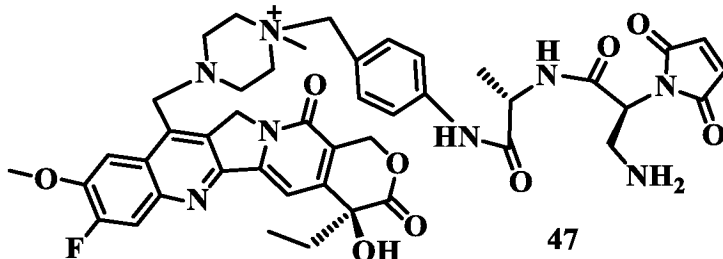
К раствору соединения **44** (0,10 г; 0,35 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли пентафторфенол (97 мг; 0,52 ммоль) и гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (0,13 г; 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая соединение **45** (0,16 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{18}H_{15}F_5N_2O_6$: 451,09; обнаружено: 451,09.

Пример 40. Синтез соединения **46**



Соединение **40** (0,05 г; 0,065 ммоль) и соединение **45** (45 мг; 0,10 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (45 мкл; 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **46** (35 мг; выход 52%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{49}H_{56}FN_8O_{11}$: 951,41; обнаружено: 951,41.

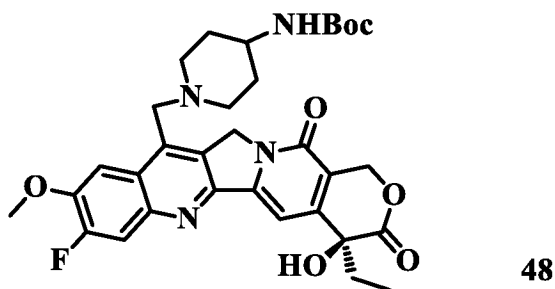
Пример 41. Синтез 1-(4-((*S*)-2-((*S*)-3-амино-2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)пропанамидо)бензил)-4-(((*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**47**)



Соединение **46** (35 мг; 0,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 часа

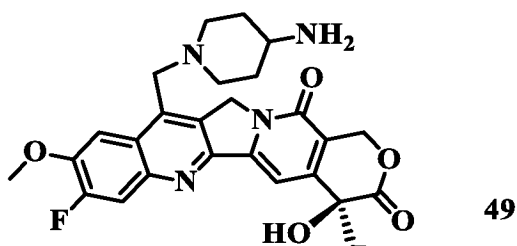
реакционную смесь концентрировали, дважды упаривали совместно с дихлорметаном и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **47** (30,4 мг; выход 96%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{44}H_{48}FN_8O_9$: 851,35; обнаружено: 851,35.

Пример 42. Синтез (S)-*трет*-бутил-(1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперидин-4-ил)карбамата (**48**)



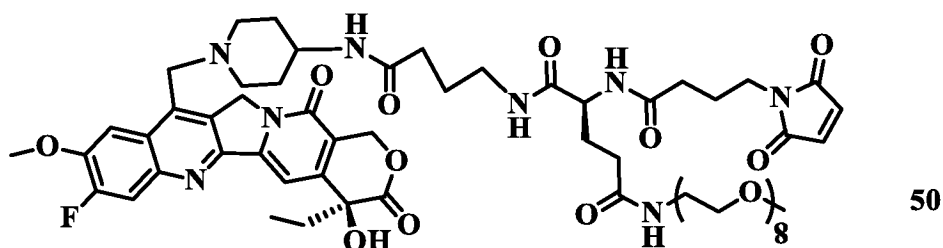
Соединение **26d** (50 мг; 0,11 ммоль) растворяли в DMF (3 мл), затем добавляли *трет*-бутил-пиперидин-4-илкарбамат (25 мг; 0,12 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 5 часов. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **48** (30 мг; выход 45%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{32}H_{37}FN_4O_7$: 609,26; обнаружено: 609,26.

Пример 43. Синтез (S)-11-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**49**)



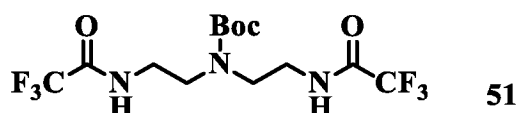
Соединение **48** (30 мг; 0,03 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 часа смесь концентрировали, дважды упаривали совместно с дихлорметаном и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **49** (25,4 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{27}H_{30}FN_4S$: 509,21; обнаружено: 509,21.

Пример 44. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-4-оксобутил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**50**)



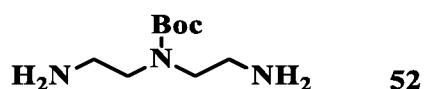
Соединение **49** (25,4 мг; 0,05 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), к раствору добавляли соединение **7** (38,1 мг; 0,05 ммоль), затем последовательно HATU (28,5 мг; 0,08 ммоль) и триэтиламин (14 мкл; 0,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **50** (14,4 мг; выход 23%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{61}H_{85}FN_8O_{19}$: 1253,59; обнаружено: 1253,59.

Пример 45. Синтез *трет*-бутил-бис(2-(2,2,2-трифторацетида)этил)карбамата (**51**)



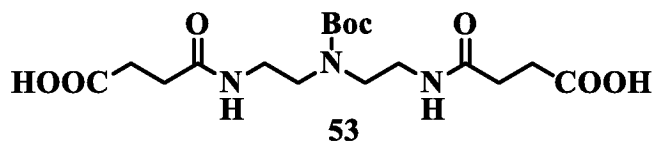
К раствору диэтилентриамин (6,18 г; 60 ммоль) в дихлорметане (120 мл) по каплям добавляли раствор этилтрифторацетата (18,75 г; 132 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 минут и затем нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 часа. По каплям при КТ добавляли раствор ди-*трет*-бутил-дикарбоната (28,78 г; 132 ммоль) и триэтиламина (13,33 г; 132 ммоль) в дихлорметане (60 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (2 × 200 мл), водой (2 × 200 мл), рассолом (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат), получая белое твердое вещество (17,4 г; выход 73,3%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{13}H_{19}F_6N_3O_4$: 396,30; обнаружено: 396,28.

Пример 46. Синтез *трет*-бутил-бис(2-аминоэтил)карбамата (**52**)



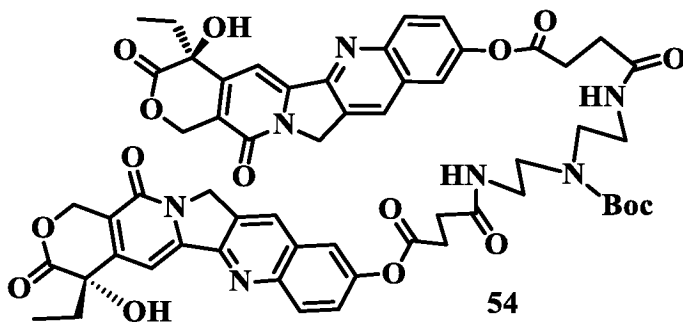
Соединение **51** (4,28 г; 10,8 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и перемешивали с раствором гидроксида натрия (5,42 г; 135 ммоль) в воде (50 мл) при КТ в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл), органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили с использованием сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, получая соединение **3** (1,8 г; выход 82%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_9H_{21}N_3O_2$: 204,28; обнаружено: 204,12.

Пример 47. Синтез 4,4'-((((*трет*-бутоксикарбонил)азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил))бис(4-оксобутановой кислоты) (**53**)



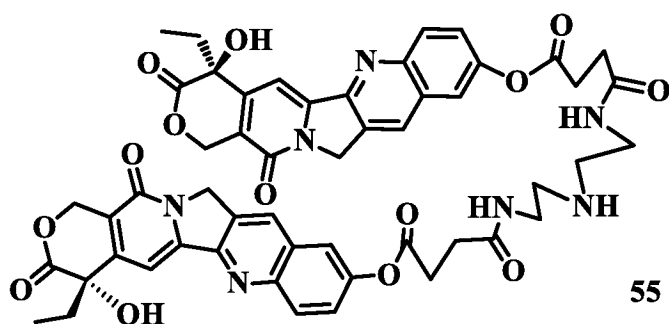
Соединение **52** (1,8 г; 8,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл), к раствору добавляли янтарный ангидрид (2,2 г; 22,1 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи, реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с элюированием смесью дихлорметан/MeOH, получая соединение **53** (2,99 г; выход 84%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{17}H_{29}N_3O_8$: 404,43; обнаружено: 404,11.

Пример 48. Синтез бис((S)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-4,4'-((((*трет*-бутоксикарбонил)азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил))бис(4-оксобутаноата) (**54**)



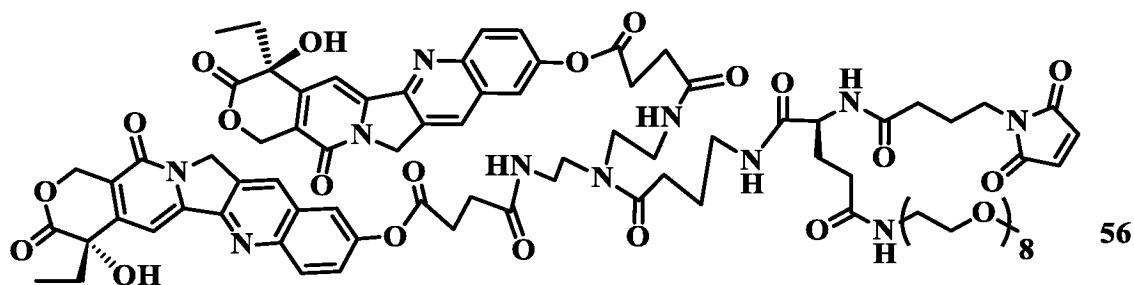
К раствору соединения **53** (853 мг; 2,1 ммоль) и соединения **5** (1,71 г; 4,7 ммоль) в DMF (100 мл) последовательно добавляли триэтиламин (948 мг; 9,4 ммоль) и HATU (1,79 г; 4,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH), получая соединение **54** (2,84 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{57}H_{57}N_7O_{16}$: 1097,10; обнаружено: 1097,65.

Пример 49. Синтез бис((S)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)-4,4'-((азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил))бис(4-оксобутаноата) (**55**)



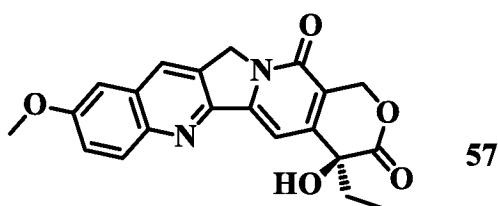
Соединение **54** (2,84 г; 2,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа и затем концентрировали, получая соединение **55** (3,3 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{52}H_{49}N_7O_{14}$: 996,98; обнаружено: 996,60.

Пример 50. Синтез (S)-(S)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-37-(2-(4-(((S)-4-этил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)окси)-4-оксобутанамидо)этил)-27,31,36,41-тетраоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37,40-тетраазатетратетраоконтан-44-оата (**56**)



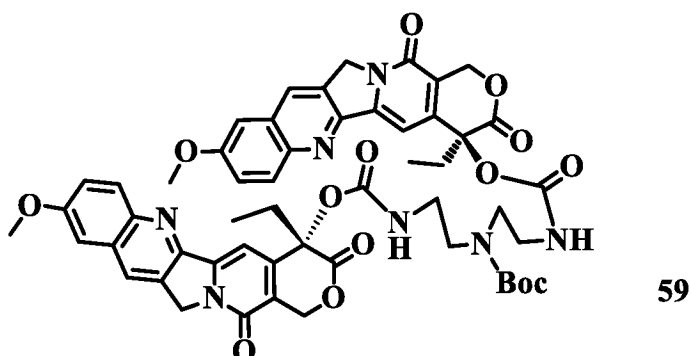
К раствору соединения **55** (614 мг; 0,60 ммоль) и соединения **53** (470 мг; 0,60 ммоль) в DMF (20 мл) последовательно добавляли триэтиламин (249 мг; 2,5 ммоль) и HATU (234 мг; 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 40 минут и затем концентрировали, очищали на колонке с силикагелем (MeOH/дихлорметан), получая соединение **56** (46 мг; выход 5%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{86}H_{105}N_{11}O_{28}$: 17410,81; обнаружено: 1742,01.

Пример 51. Синтез (S)-4-этил-4-гидрокси-9-метокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**57**)



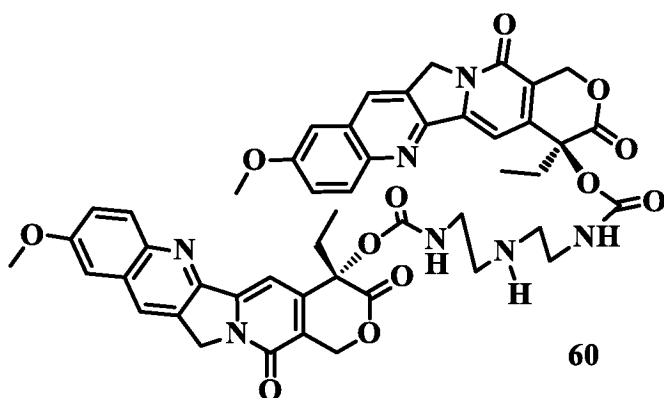
10-Гидроксикамптотецин (2,5 г; 6,86 ммоль) растворяли в DMF (150 мл), к раствору добавляли карбонат калия (1,90 г; 13,72 ммоль) и метилиодид (1,17 г; 8,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли растворитель, представляющий собой смесь петролейного эфира (150 мл) и этилацетата (150 мл), и перемешивали. Желтое твердое вещество выпадало в осадок, и его собирали фильтрованием, затем диспергировали в воде (20 мл). По каплям добавляли 1 н. соляную кислоту до pH 7 и смесь фильтровали еще раз, получая соединение **57** (1,0 г; выход 38%). ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{18}N_2O_5$: 379,38; обнаружено: 379,05.

Пример 52. Синтез бис((S)-4-этил-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-4-ил)((*tert*-бутоксикарбонил)азандиил)бис(этан-2,1-диил)дикарбамата (**59**)



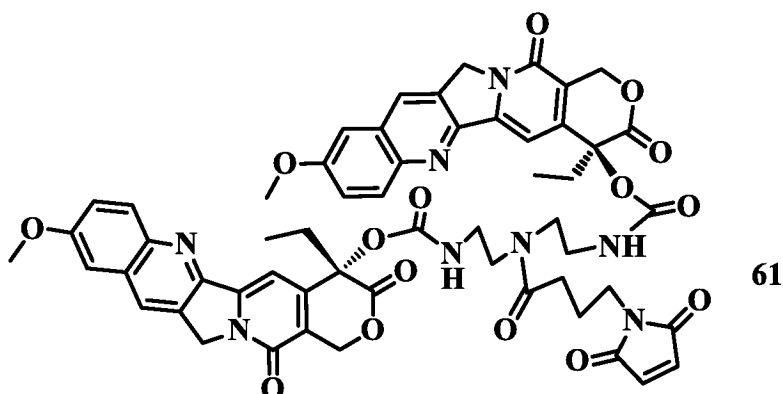
Соединение **57** (350 мг; 0,9 ммоль), 4-диметиламинопиридин (339 мг; 2,8 ммоль) и трифосген (93 мг; 0,34 ммоль) измельчали и равномерно перемешивали в атмосфере N_2 , затем по каплям добавляли безводный дихлорметан (8 мл) и перемешивали в течение 10 минут. К смеси добавляли раствор соединения **52** (64 мг; 0,34 ммоль) в безводном дихлорметане (4 мл), затем триэтиламин (93 мг; 0,9 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут раствор концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (MeOH/дихлорметан), получая соединение **59** (200 мг; выход 22%). ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{53}H_{53}N_7O_{14}$: 1013,03; обнаружено: 1013,26.

Пример 53. Синтез бис((S)-4-этил-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-4-ил)(азандиилбис(этан-2,1-диил)дикарбамата (**60**)



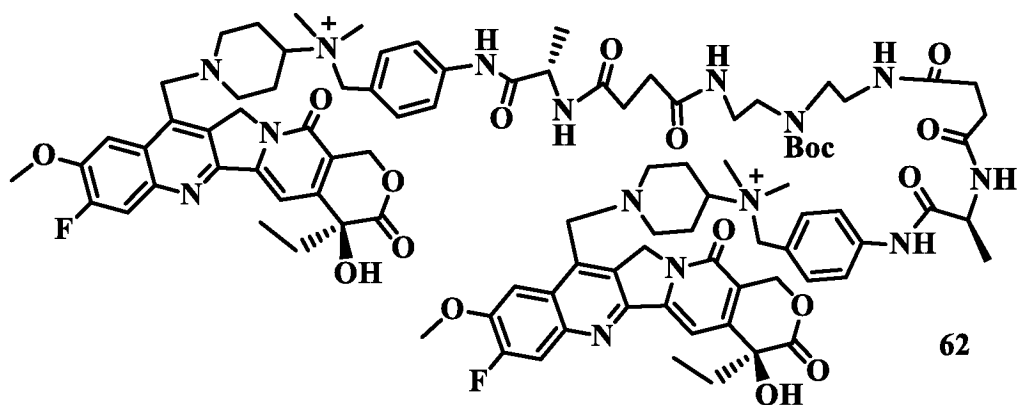
Соединение **59** (200 мг; 0,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) в течение 4 часов. После концентрирования реакционной смеси получали соединение **60** (0,43 г; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{48}H_{45}N_7O_{12}$: 912,91; обнаружено: 912,62.

Пример 54. Синтез бис((S)-4-этил-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-4-ил) (((4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутаноил)азандиил)бис(этан-2,1-диил))дикарбамата (**61**)



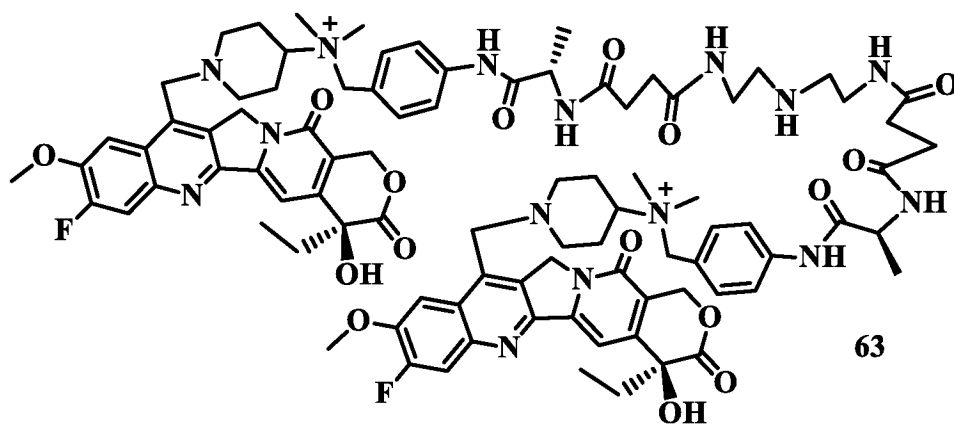
К раствору соединения **59** (249 мг; 0,27 ммоль) и соединения **7** (60 мг; 0,32 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (112 мкл; 0,81 ммоль) и HATU (104 мг; 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут и затем промывали водой (20 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **61** (50 мг). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{56}H_{52}N_8O_{15}$: 1078,06; обнаружено: 1078,77.

Пример 55. Синтез (S)-N,N'-((((2S,20S)-11-(*mpet*-бутоксикарбонил)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил)бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N'-диметилпиперидин-4-аминия) (**62**)



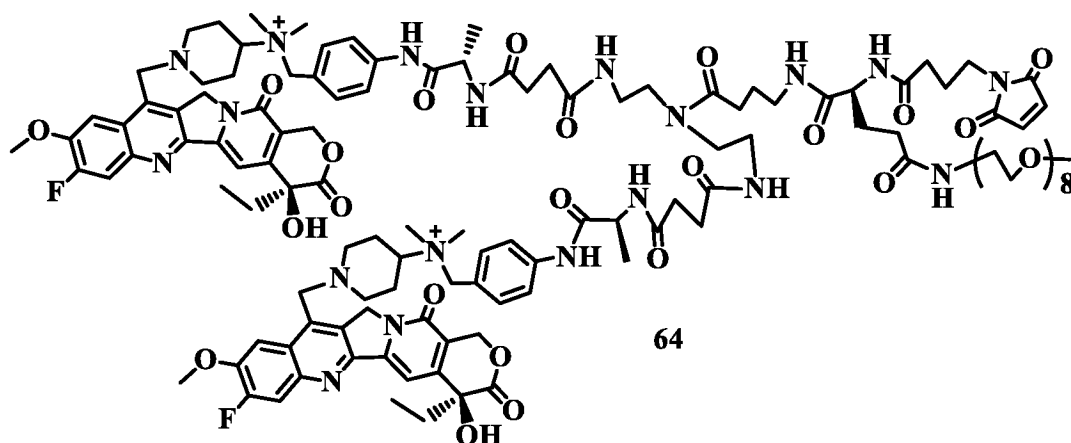
Соединение **40** (96 мг; 0,132 ммоль) и соединение **53** (26 мг; 0,066 ммоль) растворяли в DMF (3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли HATU (50 мг; 0,132 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (46 мкл; 0,264 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут после завершения добавления. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту) (ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты), получая соединение **62** (80 мг; выход 67%). ESI-MS m/z: [M]²⁺ рассчит. для C₉₁H₁₀₉F₂N₁₅O₁₈: 868,90; обнаружено: 868,90.

Пример 56. Синтез (S)-N,N'-((((2S,20S)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (**63**)



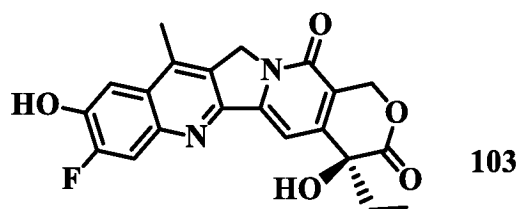
Соединение **62** (80 мг; 0,043 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (3 мл/1 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. После концентрирования реакционной смеси получали соединение **63** (выход 100%). ESI-MS m/z: [M]²⁺ рассчит. для C₈₆H₁₀₁F₂N₁₅O₁₆: 818,87; обнаружено: 818,87.

Пример 57. Синтез (S)-N,N'-((((((2S,20S)-11-((S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32-диазагексатриаконтан-36-оил)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (**64**)



К раствору соединения **63** (74 мг; 0,043 ммоль) и соединения **7** (39 мг; 0,0516 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (15 мкл; 0,086 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов. После концентрирования остаток очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **64** (12 мг). ESI-MS m/z: [M]⁺²⁺ расчит. для C₁₂₀H₁₅₇F₂N₁₉O₃₀: 1191,06; обнаружено: 1191,06.

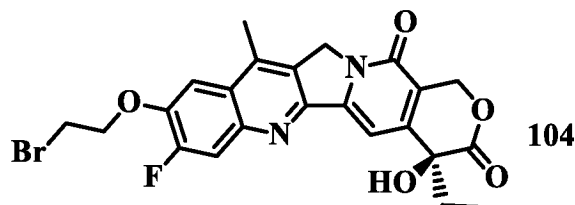
Пример 58. Синтез (S)-4-этил-8-фтор-4,9-дигидрокси-11-метил-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**103**)



1-(2-Амино-4-фтор-5-гидроксифенил)этанон (0,41 г; 2,5 ммоль) и соединение **25** (0,62 г; 2,5 ммоль) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (46 мг; 0,25 ммоль). Суспензию нагревали при температуре дефлегмации в течение 3 суток и оставляли охлаждаться до КТ. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией, получая соединение **103** (0,69

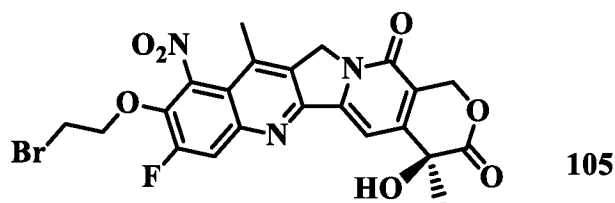
г; выход 73%) в виде серого порошкообразного твердого вещества. ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{21}H_{17}FN_2O_5$: 397,11; обнаружено: 397,16.

Пример 59. Синтез (S)-9-(2-бромэтокси)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-метил-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**104**)



Смесь соединения **103** (0,69 г; 1,74 ммоль), безводного 1,2-дибромэтана (6,4 г; 34,8 ммоль) и безводного K_2CO_3 (1,2 г; 8,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) перемешивали с использованием механической мешалки при $80^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и отфильтрованный остаток хорошо промывали DMF. Объединенные фильтрат и промывки упаривали досуха в вакууме, получая темный остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-5% MeOH/дихлорметан), получая соединение **104** (0,74 г; выход 85%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{23}H_{20}BrFN_2O_5$: 503,05; обнаружено: 503,05.

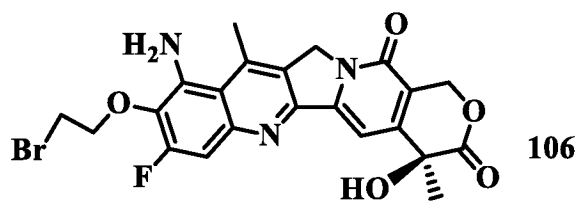
Пример 60. Синтез (S)-9-(2-бромэтокси)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-метил-10-нитро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**105**)



К перемешиваемой концентрированной H_2SO_4 (1 мл) при $0^\circ C$ медленно добавляли соединение **104** (0,74 г; 1,47 ммоль) и полученный прозрачный раствор охлаждали до $-10^\circ C$. Смесь концентрированной H_2SO_4 (0,5 мл) и дымящей HNO_3 (0,5 мл), предварительно охлажденную до $-10^\circ C$, по каплям добавляли к охлажденной реакционной смеси при $-10^\circ C$. Реакционную смесь оставляли нагреваться до $0^\circ C$, перемешивали в течение еще 1 ч и затем медленно выливали на ледяную крошку. Желтый осадок отфильтровывали и промывали H_2O , холодным EtOH и Et_2O . Водный фильтрат еще раз фильтровали через набивку целита, осадок на фильтре экстрагировали смесью 30% MeOH/ CH_2Cl_2 (50 мл). После выпаривания органического растворителя получали дополнительное количество желтого твердого вещества. После растирания объединенного желтого твердого вещества с EtOH получали соединение **105** (0,74 г; выход 92%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: рассчит. для $C_{23}H_{19}BrFN_3O_7$:

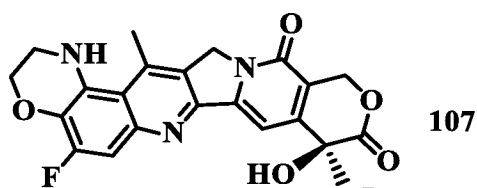
548,04; обнаружено: 548,14.

Пример 61. Синтез (S)-10-амино-9-(2-бромэтокси)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-метил-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н,12Н)-диона (**106**)



К перемешиваемому концентрированному раствору HCl (18 мл) при 0°C малыми порциями добавляли соединение **105** (0,50 г; 0,91 ммоль) и через 15 мин полученный прозрачный раствор охлаждали до -10°C. К реакционной смеси малыми порциями добавляли SnCl₂ (0,86 г; 4,55 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ, перемешивали в течение 1,5 ч и затем медленно выливали на ледяную крошку. Осадок отфильтровывали и промывали EtOH и Et₂O и водный фильтрат экстрагировали смесью 10% MeOH/CH₂Cl₂. Органический раствор объединяли с отфильтрованным осадком, растворенным в смеси 30% MeOH/CH₂Cl₂, затем пропускали через короткую набивку с SiO₂ и элюировали смесью 30% MeOH/CH₂Cl₂. Органический растворитель удаляли, получая соединение **106** (0,44 г; выход 94%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

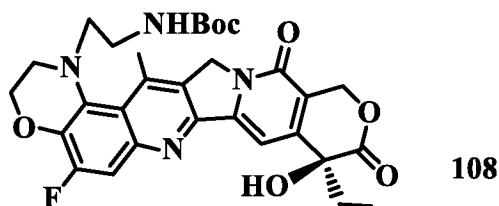
Пример 62. Синтез (S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-16-метил-2,3,12,15-тетрагидро-[1,4]оксаино[3,2-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(1Н,9Н)-диона (**107**)



Раствор соединения **106** (0,44 г; 0,85 ммоль) в DMSO (4 мл) и NaHCO₃ (0,10 г; 1,19 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 4 ч и разбавляли раствором HCl (0,1 М; 8 мл) и H₂O (40 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, растворяли в небольшом объеме смеси 10% MeOH/CH₂Cl₂ и очищали колоночной хроматографией с использованием смеси MeOH/CH₂Cl₂ (от 1:20 до 1:6) в качестве элюента, получая соединение **107** (0,24 г; выход 66%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₂₃H₂₀FN₃O₅: 438,14; обнаружено: 438,14.

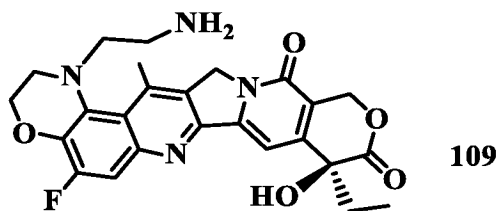
Пример 63. Синтез (S)-трет-бутил-(2-(9-этил-5-фтор-9-гидрокси-16-метил-10,13-диоксо-2,3,9,10-тетрагидро-[1,4]оксаино[3,2-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-

1-(12H,13H,15H)-ил)этил)карбамата (**108**)



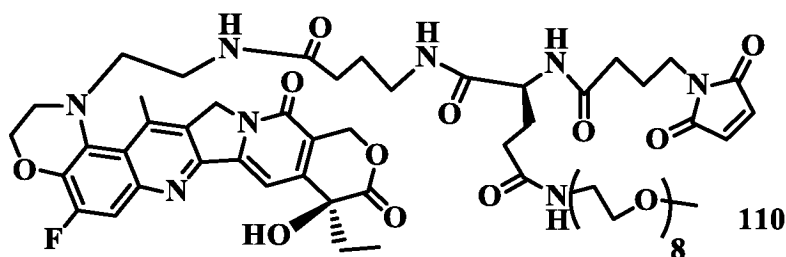
К перемешиваемому раствору соединения **107** (0,20 г; 0,456 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли NaI (0,68 г; 4,56 ммоль) и *трет*-бутил-(2-хлорэтил)карбамат (0,82 г; 4,56 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, упаривали досуха в вакууме и очищали колоночной хроматографией (0-5% MeOH/CH₂Cl₂), получая соединение **108** (0,19 г; выход 75%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₃₀H₃₃FN₄O₇: 581,23; обнаружено: 581,40.

Пример 64. Синтез (S)-1-(2-аминоэтил)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-16-метил-2,3,12,15-тетрагидро-[1,4]оксазино[3,2-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хиолин-10,13(1H,9H)-диона (**109**)



К раствору соединения **108** (0,19 г; 0,327 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли TFA (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, три раза упаривали совместно с дихлорметаном, получая соединение **109**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

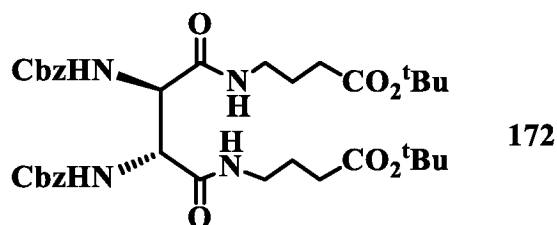
Пример 65. Синтез соединения **110**



Соединение **109** с предыдущей стадии и соединение **7** (0,45 г; 0,49 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (172 мкл; 0,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/ вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **110** (359 мг; выход 60%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺

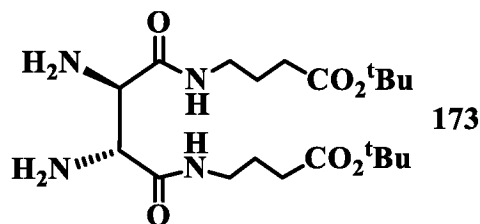
рассчит. для $C_{59}H_{81}FN_8O_{19}$: 1224,56; обнаружено: 1224,78.

Пример 66. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2*R*,3*S*)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)-амино)сукцинил)бис(азандиил))дибутаноата (**172**)



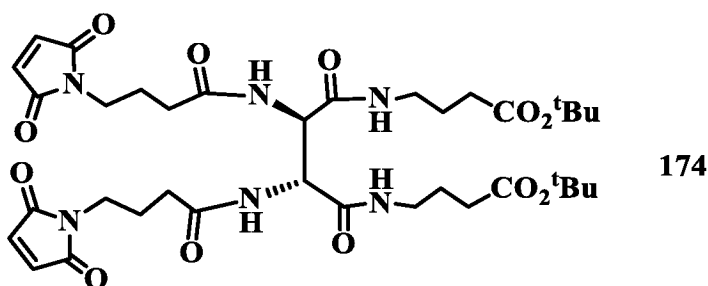
К раствору соединения **171** (4,25 г; 10,21 ммоль) в DMA (70 мл) добавляли *трет*-бутил-4-аминобуаноат (3,25 г; 20,42 ммоль), DMAP (4,47 г; 36,65 ммоль) и EDC·HCl (7,00 г; 36,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая соединение **172** (6,50 г; выход 91%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₆H₅₀N₄O₁₀: 699,35; обнаружено: 699,55.

Пример 67. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2*R*,3*S*)-2,3-диаминосукцинил)бис(азандиил))дибутаноата (**173**)



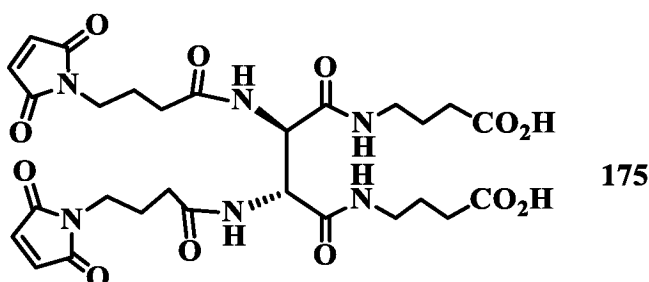
К раствору соединения **172** (2,50 г; 3,58 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (0,30 г; влажность 50%) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 18 ч. Затем катализатор Pd/C удаляли фильтрованием через целит и осадок на фильтре промывали MeOH (приблизительно 70 мл). Фильтрат концентрировали, получая соединение **173** в виде желтой пены, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,54 г; выход 100%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₀H₃₈N₂O₆: 431,28; обнаружено: 431,50.

Пример 68. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2*R*,3*R*)-2,3-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)бутанамидо)сукцинил)бис(азандиил))дибутаноата (**174**)



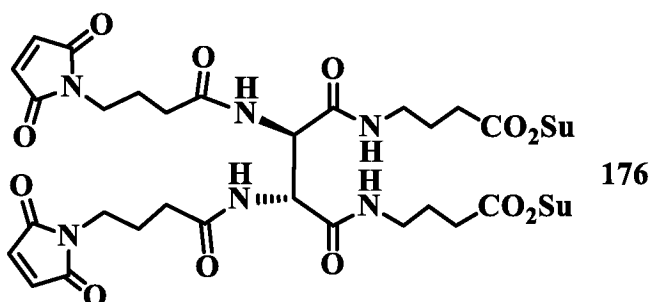
К раствору 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (1,35 г; 7,39 ммоль) и соединения **173** (1,54 г; приблизительно 3,58 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,2 мл; 12,56 ммоль) и HATU (4,77 г; 12,56 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая указанное в заголовке соединение (2,35 г; выход 86%). ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₃₄H₅₂N₆O₁₂: 761,36; обнаружено: 761,36.

Пример 69. Синтез 4,4'-(((2R,3R)-2,3-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)сукцинил)бис(азандиил))дibuтановой кислоты (**175**)



К перемешиваемому раствору соединения **174** (2,30 г; 3,02 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли толуолом (20 мл), концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1,69 г; выход 86%). ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₂₈H₃₆N₆O₁₂: 649,24; обнаружено: 649,30.

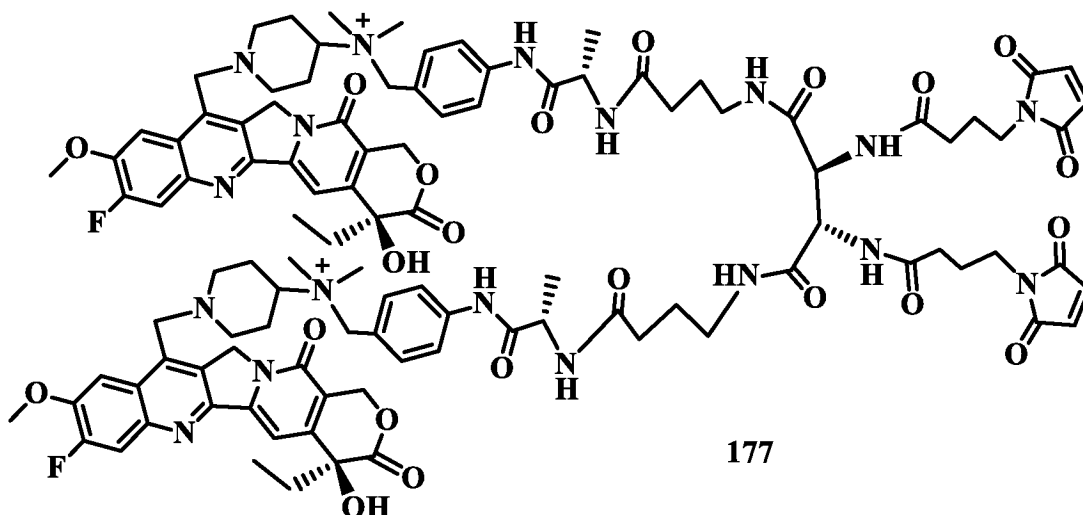
Пример 70. Синтез бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-4,4'-(((2R,3R)-2,3-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)сукцинил)бис(азандиил))дibuтаната (**176**)



К раствору соединения **175** (1,10 г; 1,69 ммоль) в DMA (30 мл) добавляли N-

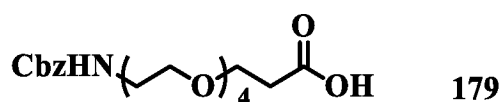
гидроксисукцинимид (1-гидрокси-пирролидин-2,5-дион) (0,58 г; 5,08 ммоль) и EDC·HCl (1,25 г; 6,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая указанное в заголовке соединение (1,30 г; выход 91%). ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₃₆H₄₂N₈O₁₆: 843,27; обнаружено: 843,50.

Пример 71. Синтез (S)-N,N'-((((2S,10S,11S,19S)-10,11-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-2,19-диметил-4,9,12,17-тетраоксо-3,8,13,18-тетраазаикозан-1,20-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (177)



Соединение **28** (94 мг; 0,12 ммоль) и соединение **176** (55 мг; 0,066 ммоль) растворяли в DMA (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл; 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **177** (23 мг; выход 19%). ESI-MS m/z: M²⁺ расчит. для C₁₀₆H₁₂₄F₂N₁₈O₂₂: 1019,46; обнаружено: 1019,50.

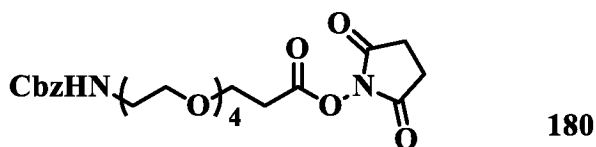
Пример 72. Синтез 3-оксо-1-фенил-2,7,10,13,16-пентаокса-4-азанонадекан-19-овой кислоты (179)



В колбе емкостью 500 мл растворяли H₂N-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (3,0 г; 11,3 ммоль; 1,0 экв.) и K₂CO₃ (4,7 г; 33,93 ммоль; 3,0 экв.) в 50 мл воды и охлаждали в бане с ледяной водой.

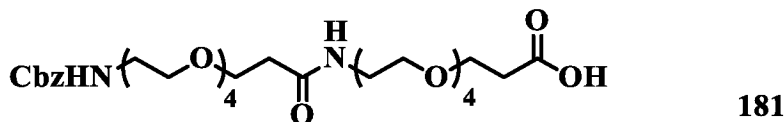
По каплям добавляли карбобензоксихлорид (CbzCl; 2,50 г; 14,7 ммоль; 1,3 экв.) в 50 мл THF. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Значение pH реакционной смеси подвели до 4-5, используя 1 н. раствор KHSO₄, и экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 1; 100 мл × 3), промывали водой (500 мл) и рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве дихлорметана и затем загружали на колонку с силикагелем, элюировали смесью 2-4% MeOH/дихлорметан, фракции объединяли и концентрировали, получая 3,8 г бесцветного масла (выход 84%). ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₁₉H₂₉NO₈: 400,2; обнаружено: 400,2.

Пример 73. Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил-3-оксо-1-фенил-2,7,10,13,16-пентаокса-4-азанонадекан-19-оата (**180**)



К раствору CbzHN-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (3,8 г; 9,5 ммоль; 1,0 экв.) в 50 мл безводного дихлорметана добавляли N-гидроксисукцинимид (1,3 г; 11,4 ммоль; 1,2 экв.) и EDC·HCl (9,1 г; 47,5 ммоль; 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем промывали водой (50 мл × 2), рассолом (100 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₂₃H₃₂N₂O₁₀: 497,2; обнаружено: 497,2.

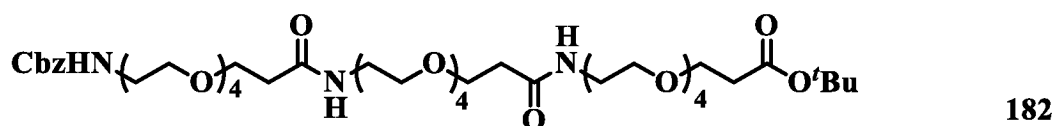
Пример 74. Синтез 3,19-диоксо-1-фенил-2,7,10,13,16,23,26,29,32-нонаокса-4,20-диазапентаатриаконтан-35-овой кислоты (**181**)



В колбе емкостью 300 мл растворяли H₂N-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (2,6 г; 9,5 ммоль; 1,0 экв.) и K₂CO₃ (3,9 г; 28,5 ммоль; 3,0 экв.) в 40 мл воды, охлаждали в бане с ледяной водой и по каплям добавляли раствор указанного выше неочищенного сложного N-гидроксисукцинимидного эфира (3,8 г; 9,5 ммоль) в 40 мл THF, смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Значение pH реакционной смеси подвели до 4-5, используя 1 н. раствор KHSO₄, экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 1; 100 мл × 2), промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия

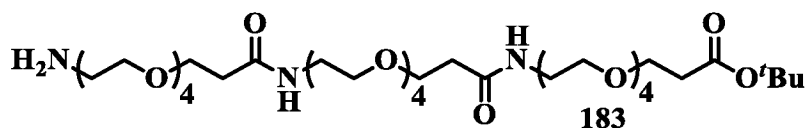
и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве дихлорметана и загружали на колонку с силикагелем, элюировали смесью 4-6% MeOH/дихлорметан, получая бесцветное масло (4,91 г; выход 80%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: расчит. для $C_{30}H_{50}N_2O_{13}$: 646,3, обнаружено: 646,3.

Пример 75. Синтез *трет*-бутил-3,19,35-триоксо-1-фенил-2,7,10,13,16,23,26,29,32,39,42,45,48-тридекаокса-4,20,36-триазагептатетраконтан-51-оата (182)



H_2N -ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂'Bu (0,48 г; 1,5 ммоль; 1,0 экв.) растворяли в 3 мл DMF, охлаждали в бане с ледяной водой, по каплям добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,78 г; 6,0 ммоль; 4,0 экв.), затем раствор соединения **181** (0,97 г; 1,5 ммоль; 1,0 экв.) в 7 мл DMF и HATU (1,72 г; 4,5 ммоль; 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в бане с ледяной водой в течение 2 часов и разбавляли 100 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3), промывали 1 н. раствором KHSO₄ (200 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве дихлорметана, загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 0-5% MeOH/дихлорметан. Фракции объединяли и концентрировали, получая 1,22 г светло-желтого масла (выход 86%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: расчит. для $C_{45}H_{79}N_3O_{18}$: 950,5; обнаружено: 950,5.

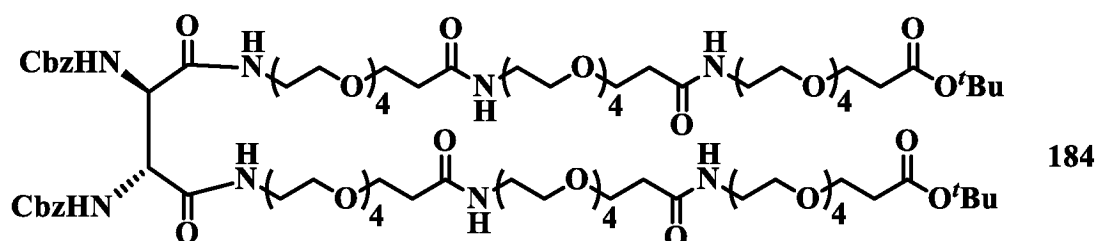
Пример 76. Синтез *трет*-бутил-1-амино-15,31-диоксо-3,6,9,12,19,22,25,28,35,38,41,44-додекаокса-16,32-диазагептатетраконтан-47-оата (183)



Раствор соединения **182** (1,22 г; 1,28 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали с Pd/C (влажность 5%; 500 мг) под давлением H₂ 1 ат. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали, получая светло-желтое масло (1,04 г; выход 100%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: расчит. для $C_{37}H_{73}N_3O_{16}$: 816,5; обнаружено: 816,5.

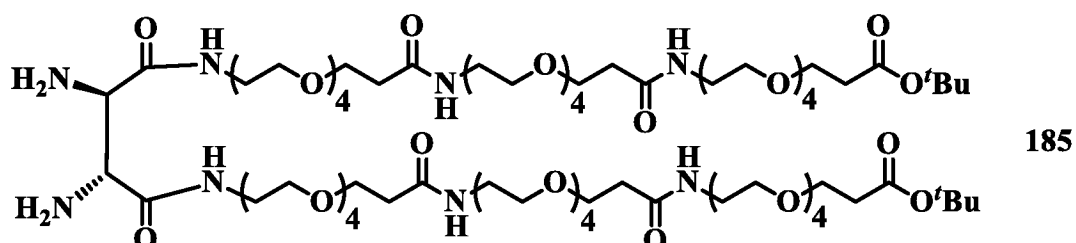
Пример 77. Синтез (50R,51R)-ди-*трет*-бутил-50,51-бис(((бензилокси)карбонил)амино)-17,33,49,52,68,84-гексаоксо-

4,7,10,13,20,23,26,29,36,39,42,45,56,59,62,65,72,75,78,81,88,91,94,97-тетракозаокса-16,32,48,53,69,85-гексаазагектан-1,100-диоата (**184**)



К раствору соединения **171** (0,26 г; 0,64 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли раствор соединения **183** (1,04 г; 1,28 ммоль) в дихлорметане (5 мл), затем DMAP (0,23 г; 1,92 ммоль) и EDC·HCl (0,36 г; 1,92 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью MeOH/CH₂Cl₂ (1:10), получая соединение **184** (0,81 г; выход 63%). ESI-MS m/z: [M+2H]²⁺ рассчит. для C₉₄H₁₆₂N₈O₃₈: 1006,55; обнаружено: 1006,70.

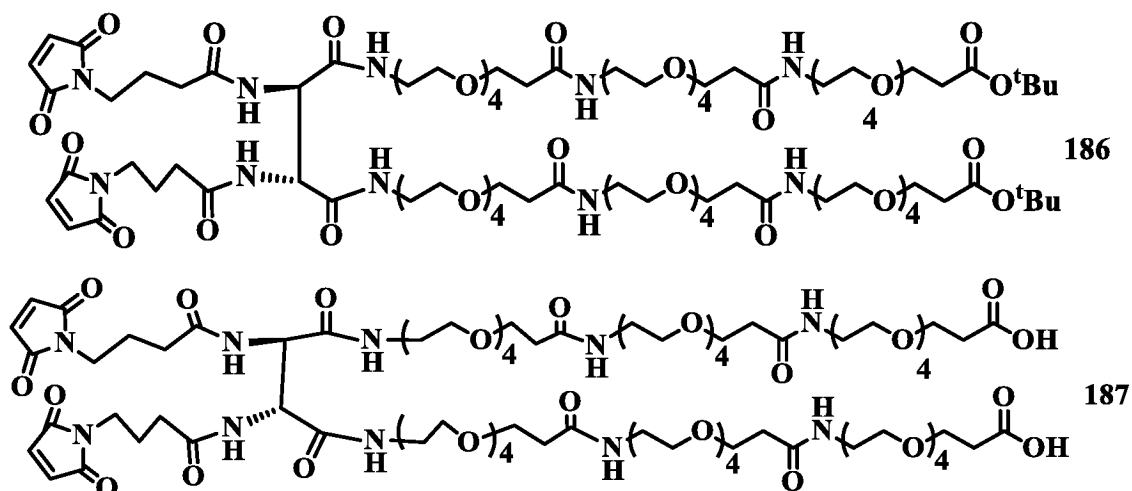
Пример 78. Синтез (50R,51R)-ди-*трет*-бутил-50,51-диамино-17,33,49,52,68,84-гексаоксо-4,7,10,13,20,23,26,29,36,39,42,45,56,59,62,65,72,75,78,81,88,91,94,97-тетракозаокса-16,32,48,53,69,85-гексаазагектан-1,100-диоата (**185**)



К раствору соединения **184** (0,81 г; 0,40 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (100 мг; 5 масс.%) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 18 ч. Затем катализатор Pd/C удаляли фильтрованием через целит и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат и промывки объединяли и концентрировали, получая соединение **185** (0,70 г; выход 100%). ESI-MS m/z: [M+2H]²⁺ рассчит. для C₇₈H₁₅₀N₈O₃₄: 872,52; обнаружено: 872,55.

Пример 79. Синтез (50R,51R)-ди-*трет*-бутил-50,51-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-17,33,49,52,68,84-гексаоксо-4,7,10,13,20,23,26,29,36,39,42,45,56,59,62,65,72,75,78,81,88,91,94,97-тетракозаокса-16,32,48,53,69,85-гексаазагектан-1,100-диоата (**186**) и (50S,51S)-50,51-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-17,33,49,52,68,84-гексаоксо-4,7,10,13,20,23,26,29,36,39,42,45,56,59,62,65,72,75,78,81,88,91,94,97-тетракозаокса-

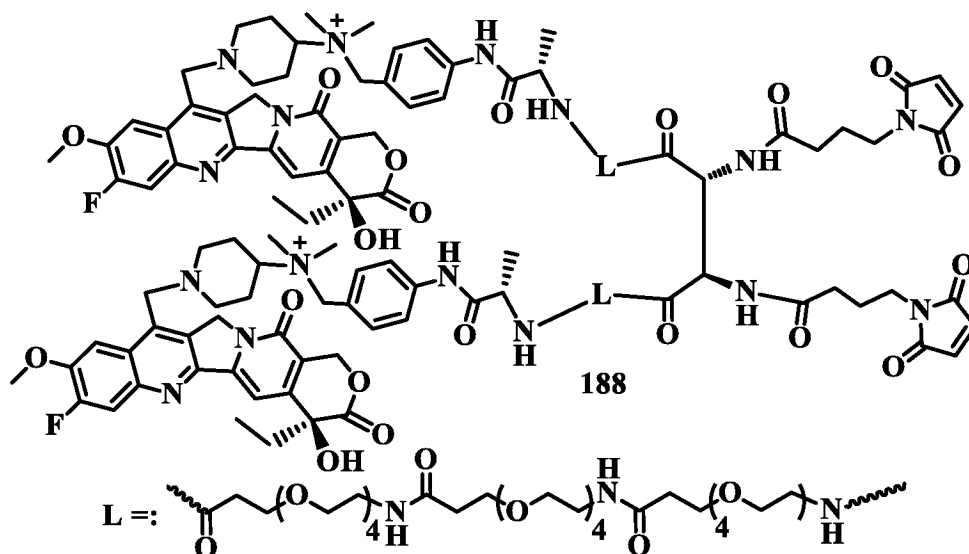
16,32,48,53,69,85-гексаазагектан-1,100-диовой кислоты (**187**)



К раствору 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (0,17 г; 1,00 ммоль) и соединения **185** (0,70 г; 0,40 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,88 мл; 5 ммоль) и HATU (1,90 г; 12,56 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью 1-10% MeOH/CH₂Cl₂, получая соединение **186** в виде масла (0,548 г; выход 66%). ESI-MS m/z [M+2H]²⁺: рассчит. для C₉₄H₁₆₆N₁₀O₄₀: 2075,1264; обнаружено: 2075,1350.

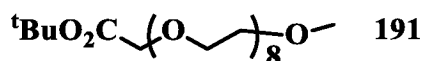
Соединение **186** (0,54 г; 0,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали TFA (2,5 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, разбавляли толуолом (20 мл), концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **187** (0,488 г; выход 96%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z [M+H]⁺: рассчит. для C₈₆H₁₄₉N₁₀O₄₀: 1961,9933; обнаружено: 1961,9987.

Пример 80. Синтез (S)-N,N'-((((2S,53S,54S,105S)-53,54-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-2,105-диметил-4,20,36,52,55,71,87,103-октаоксо-7,10,13,16,23,26,29,32,39,42,45,48,59,62,65,68,75,78,81,84,91,94,97,100-тетракозаокса-3,19,35,51,56,72,88,104-октаазагексагектан-1,106-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (**188**)



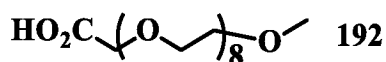
Соединение **28** (47 мг; 0,060 ммоль) и соединение **187** (59 мг; 0,030 ммоль) растворяли в DMA (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мкл; 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **188** (36 мг; 36% выход). ESI-MS m/z: M²⁺ рассчит. для C₁₆₄H₂₃₈F₂N₂₂O₅₀: 1675,8279; обнаружено: 1675,8392.

Пример 81. Синтез *трет*-бутил-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-оата (**191**)



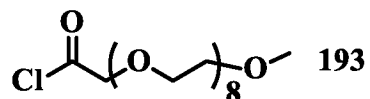
NaH (60%-ный; 24 г; 600 ммоль) добавляли к раствору простого монометилового эфира октаэтиленгликоля (115 г; 300 ммоль) в THF (3,0 л). После перемешивания при КТ в течение 1 ч к смеси добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (146 г; 750 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (4 л) и выливали в ледяную воду (2 кг). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1 л). Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄. После очистки колоночной хроматографией (20% EtOAc/PE (петролейный эфир), после чего от чистого дихлорметана до 5%-ного MeOH в дихлорметане) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (108 г; выход 72%).

Пример 82. Синтез 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-овой кислоты (**192**)



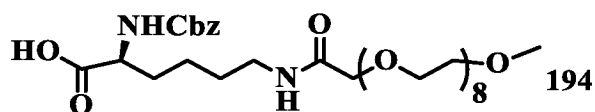
трет-Бутил-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-оат (210 г; 422 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл) и безводной муравьиной кислоте (1 л). Полученный раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Все летучие вещества удаляли под вакуумом, что позволило получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (200 г; выход свыше 100%).

Пример 83. Синтез 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-оилхлорида (**193**)



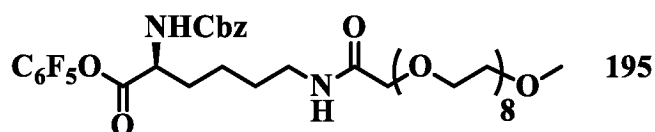
К раствору 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-овой кислоты (198 г; 422 ммоль) в дихлорметане (2,6 л) добавляли $(\text{COCl})_2$ (275 мл) и DMF (0,5 мл) при КТ. Полученный раствор перемешивали при КТ в течение 3 ч. Все летучие вещества удаляли под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (210 г; выход свыше 100%).

Пример 84. Синтез (S)-34-(((бензилокси)карбонил)амино)-28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азапентатриаконтан-35-овой кислоты (**194**)



Z-L-Lys-OH (236 г; 844 ммоль), Na_2CO_3 (89,5 г; 844 ммоль) и NaOH (33,8 г; 844 ммоль) растворяли в воде (1,6 л). Смесь охлаждали ниже 0°C , используя баню из соли со льдом, в смесь добавляли раствор 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксаоктакозан-28-оилхлорида (210 г; 422 ммоль) в THF (160 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем разбавляли EtOAc (1 л). Водный слой отделяли, к нему с охлаждением во льду добавляли концентрированную HCl до достижения pH 3. После экстрагирования дихлорметаном органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (290 г; выход 97%).

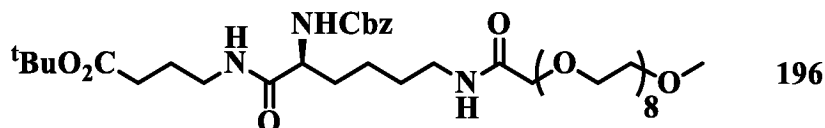
Пример 85. Синтез (S)-перфторфенил-34-(((бензилокси)карбонил)амино)-28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азапентатриаконтан-35-оата (**195**)



К раствору соединения **194** (183 г; 260 ммоль) в дихлорметане (2 л) добавляли пентафторфенол (95,4 г; 520 ммоль) и DIC (131 г; 1,04 моль). Реакционную смесь

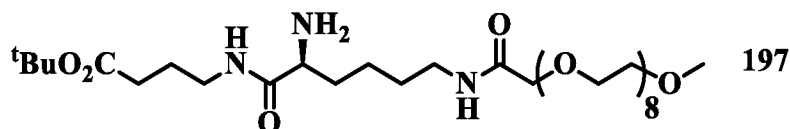
перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем концентрировали, получая неочищенный указанный в заголовке продукт (430 г).

Пример 86. Синтез (S)-*трет*-бутил-34-(((бензилокси)карбонил)амино)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**196**)



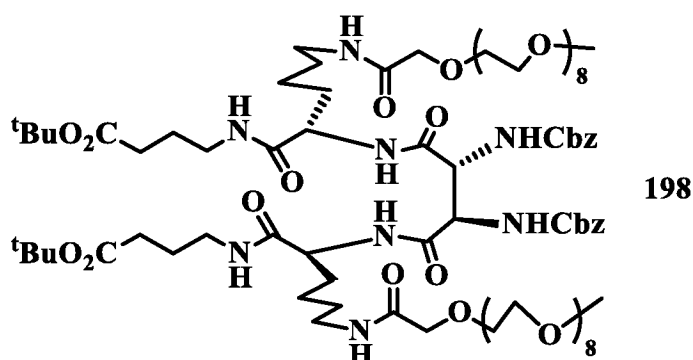
К раствору *трет*-бутил-4-аминобутаноата (62,0 г; 390 ммоль) в DMF (1,5 л) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (134 г; 1,04 моль) при 0°C. Затем добавляли соединение **195** (430 г; неочищенное) при 10-20°C и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. DMF удаляли под вакуумом и остаток разбавляли дихлорметаном, промывали водой. Водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу промывали 0,2 н. HCl и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. После проведения колоночной хроматографии (от 25% EtOAc/PE до чистого EtOAc, затем от 0 до 5% MeOH/дихлорметан) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (180 г; выход 82%).

Пример 87. Синтез (S)-*трет*-бутил-34-амино-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**197**)



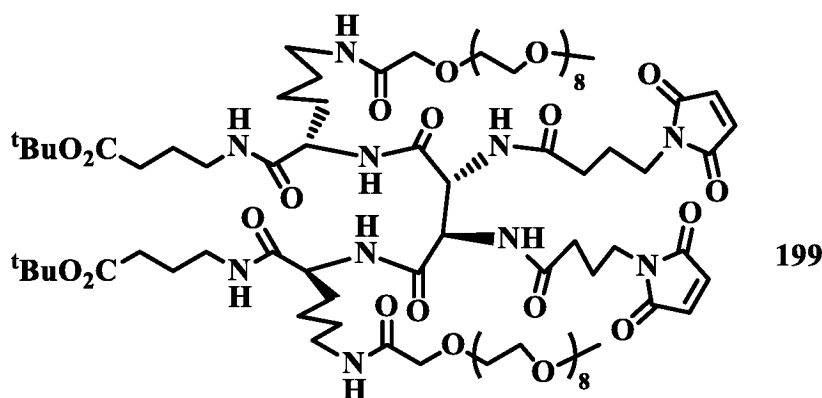
К раствору соединения **196** (78,0 г; 92,3 ммоль; 1,0 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (13 г; 10%-ный Pd/C; влажность 50%). Смесь гидрировали под давлением H₂ 1 ат. при КТ в течение ночи, затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-20% MeOH/дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение в виде зеленовато-желтого масла (70,2 г; выход 92%).

Пример 88. Синтез (7S,10R,11R,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-бис(((бензилокси)карбонил)амино)-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азатриаконтан-33-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (**198**)



К раствору соединения **171** (0,85 г; 2,00 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли раствор соединения **197** (3,20 г; 4,50 ммоль) в дихлорметане (10 мл), DMAP (1,50 г; 12 ммоль) и EDC·HCl (2,3 г; 12 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂, элюировали смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая соединение **198** (3,33 г; выход 88%). ESI-MS m/z: [M+2H]²⁺ расчит. для C₈₆H₁₄₆N₈O₃₂: 902,50; обнаружено: 902,55.

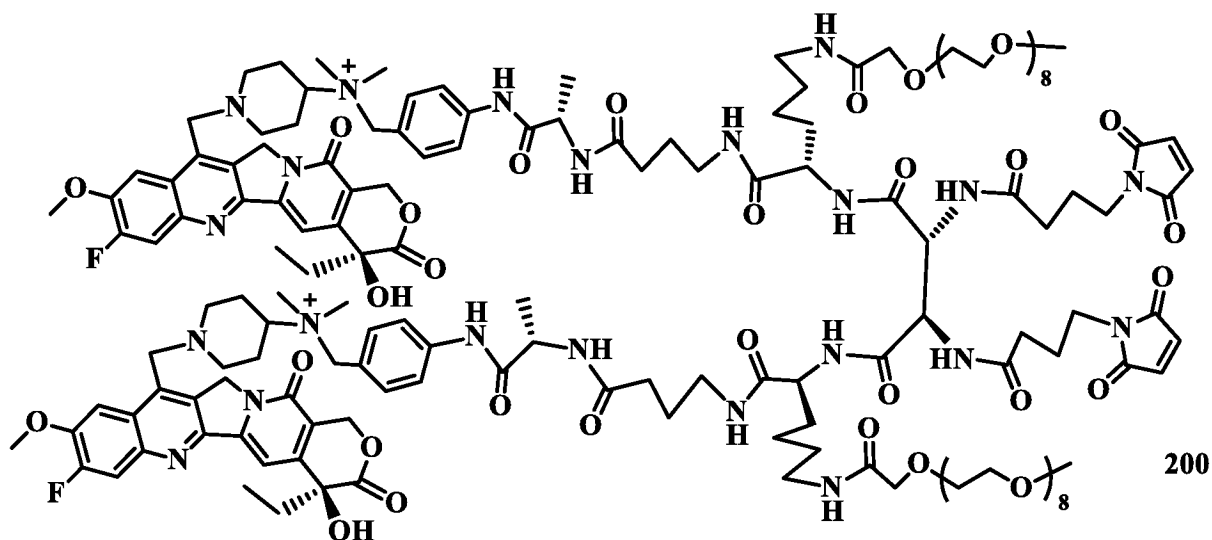
Пример 89. Синтез (7S,10R,11R,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азатририаконтан-33-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (**199**)



Смесь соединения **198** (3,33 г; 1,76 ммоль) и Pd/C (5 масс.%; 0,10 г) в дихлорметане (50 мл) гидрировали под давлением H₂ 1 ат. в течение ночи и затем фильтровали через целит (фильтрующую среду). Фильтрат концентрировали и затем растворяли в DMF (10 мл), к нему добавляли EDC·HCl (1,00 г; 5,28 ммоль) и соединение **4** (1,84 г; 5,28 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (MeOH/дихлорметан, 1:4), получая масло (2,56 г; выход 78%). ESI-MS m/z: [M+2H]²⁺ расчит. для C₈₆H₁₄₈N₁₀O₃₄: 933,51; обнаружено: 933,55.

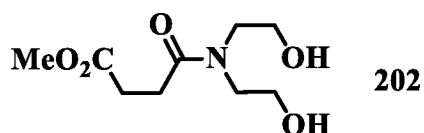
Пример 90. Синтез (S)-N,N'-((((2S,10S,13R,14R,17S,25S)-13,14-бис(4-(2,5-диоксо-

2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)бутанамидо)-2,25-диметил-4,9,12,15,18,23-гексаоксо-10,17-бис(28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азатриаконтан-33-ил)-3,8,11,16,19,24-гексаазагекса-козан-1,26-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия), соли муравьиной кислоты (**200**)



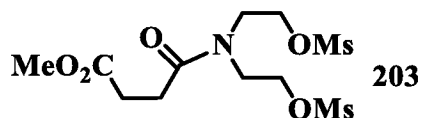
Смесь соединения **199** (1,00 г; 0,536 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и муравьиной кислоте (5 мл) перемешивали при КТ в течение 24 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в DMA (5 мл), к нему добавляли соединение **28** (0,64 г; 0,89 ммоль), триэтиламин (0,15 мл; 1,07 ммоль) и НАТУ (0,41 г; 1,07 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. После удаления растворителя под высоким вакуумом остаток очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту) (ацетонитрил/вода), получая соединение **200** (1,06 г; выход 63%). ESI-MS m/z: M²⁺ рассчит. для C₁₅₆H₂₂₀F₂N₂₂O₄₄: 1571,78; обнаружено: 1571,78.

Пример 91. Синтез метил-4-(бис(2-гидроксиэтил)амино)-4-оксобутаноата (**202**)



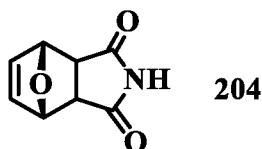
Диметилсукцинат (20,0 г; 136,9 ммоль) и дигидроксиэтиламин (7,20 г; 68,7 ммоль) в смеси безводного толуола (500 мл) и пиридина (50 мл) нагревали при 150°C в течение 28 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с элюированием смесью 5-25% этилацетат/дихлорметан, получая указанное в заголовке соединение (12,5 г; выход 83%). ESI-MS m/z 242,42 ([M+Na]⁺).

Пример 92. Синтез метил-4-(бис(2-((метилсульфонил)окси)этил)амино)-4-оксобутаноата (**203**)



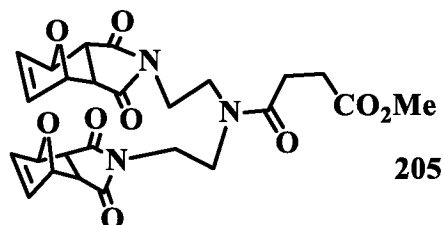
К раствору метил-4-(бис(2-гидроксиэтил)амино)-4-оксобутаноата (12,0 г; 49,56 ммоль) в безводном пиридине (350 мл) добавляли метансульфонилхлорид (20,0 г; 175,4 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали холодным 1 М раствором NaH_2PO_4 (2×300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получая неочищенный продукт (приблизительно 18,8 г; выход свыше 100%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z 376,06 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 93. Синтез 3,6-эндоксо- Δ -тетрагидрофталимида (**204**)



К раствору малеимида (10,0 г; 103,0 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли фуран (10,0 мл; 137,4 ммоль). Смесь нагревали в сосуде автоклава емкостью 1 л при 100°C в течение 8 ч. Сосуд охлаждали до КТ, твердое вещество промывали MeOH , концентрировали и кристаллизовали в смеси этилацетат/гексан, получая 16,7 г (99%) указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (CDCl_3): 11.12 (s, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H); ESI-MS m/z 188,04 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

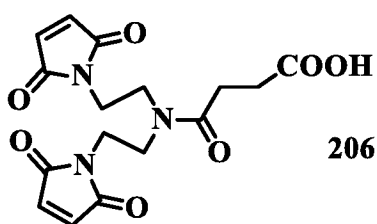
Пример 94. Синтез метил-4-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-1,3-диоксо-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-2(3H)-ил)этил)(2-((4R,7S,7aS)-1,3-диоксо-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-2(3H)-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (**205**)



К раствору метил-4-(бис(2-((метилсульфонил)окси)этил)амино)-4-оксобутаноата (соединения **203** свежеполученного; чистотой 90%; 8,5 г; приблизительно 20 ммоль) в DMA (350 мл) добавляли 3,6-эндоксо- Δ -тетрагидрофталиמיד (соединение **204**; 10,2 г; 61,8 ммоль), карбонат натрия (8,0 г; 75,5 ммоль) и иодид натрия (0,3 г; 2,0 ммоль). Смесь перемешивали

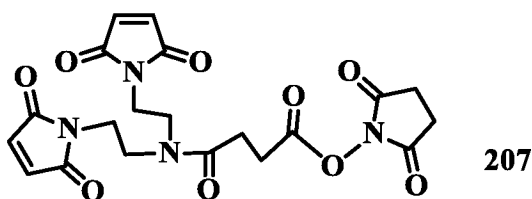
при КТ в течение ночи, концентрировали, разбавляли этилацетатом (350 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл), рассолом (300 мл) и 1 М раствором NaH_2PO_4 (300 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали, загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 10-30% этилацетат/гексан, получая указанное в заголовке соединение (7,9 г; выход 77%). ESI-MS m/z 536,4 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Пример 95. Синтез 4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (**206**)



Соединение **205** (3,0 г; 5,8 ммоль) и триметилстаннан (4,8 г; 26,4 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (150 мл) кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 8 ч, после чего охлаждали до КТ, остаток пропускали через короткую колонку с силикагелем и элюировали смесью дихлорметан/MeOH для удаления избытка гидроксида триметиллолова. Затем собранные фракции объединяли, концентрировали, разбавляли DMA и толуолом, нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 5-10% MeOH/дихлорметан, получая указанное в заголовке соединение (1,62 г; выход 76%). ESI-MS m/z 386,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

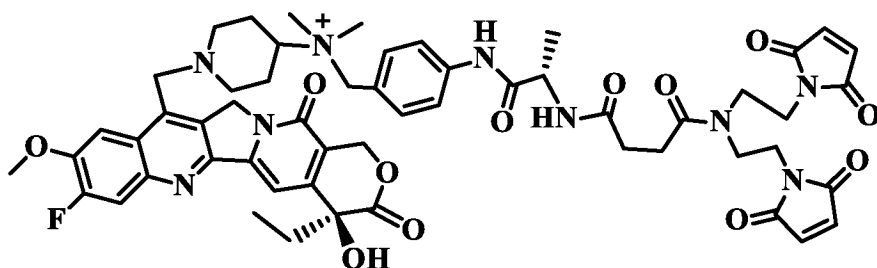
Пример 96. Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил-4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутаноата (**207**)



К раствору соединения **206** (1,62 г; 4,46 ммоль; 1,0 экв.) в 10 мл DMA добавляли N-гидроксисукцинимид (0,61 г; 5,35 ммоль; 1,2 экв.) и EDC·HCl (1,71 г; 8,92 ммоль; 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем промывали водой (50 мл \times 2), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая масло (2,00 г). Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: расчет. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_9$: 461,12; обнаружено: 461,24.

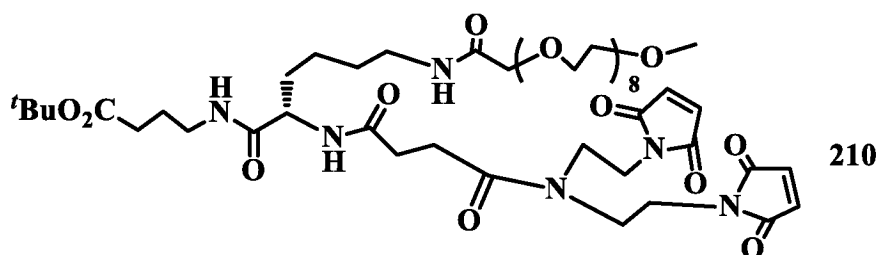
Пример 97. Синтез N-(4-((S)-2-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-

ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**208**)

**208**

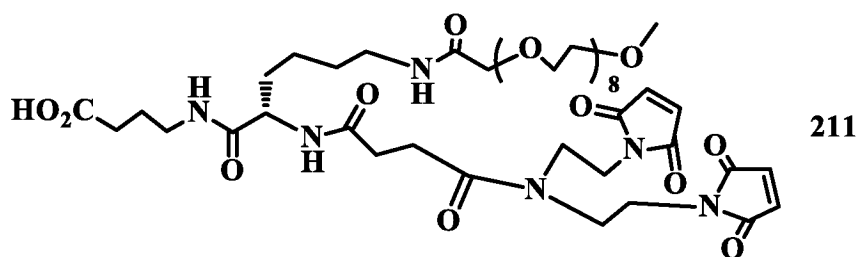
Неочищенный продукт с предыдущей стадии (0,20 г) растворяли в DMA (5 мл), к раствору добавляли соединение **28** (0,71 г; 1,00 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,20 мл; 1,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **208** (0,85 г; выход 80%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₅₅H₆₁FN₉O₁₂: 1058,44; обнаружено: 1058,60.

Пример 98. Синтез (S)-*трет*-бутил-34-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**210**)

**210**

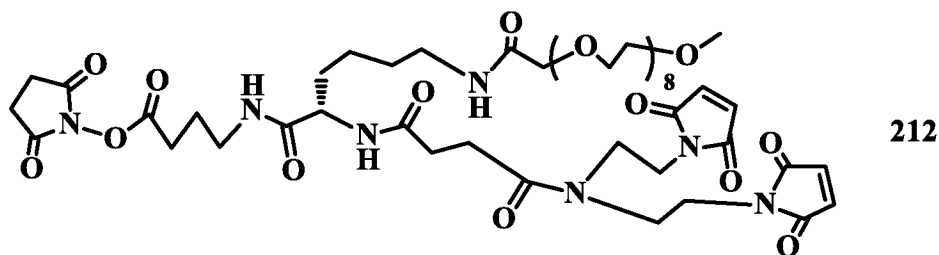
К раствору соединения **197** (2,98 г; 4,20 ммоль) и соединения **206** (1,39 г; 3,82 ммоль) в DMA (20 мл) добавляли EDC·HCl (0,80 г; 4,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (10-50% этилацетата/петролейный эфир), получая бесцветное масло (3,23 г; выход 80%). ESI-MS m/z 1057,85 ([M+H]⁺).

Пример 99. Синтез (S)-34-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-овой кислоты (**211**)



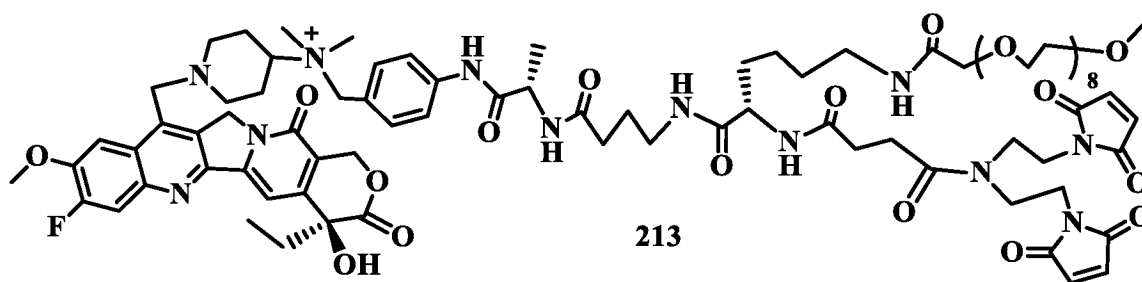
Раствор соединения **210** (3,20 г; 3,03 ммоль) в муравьиной кислоте (10 мл) и дихлорметане (5 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Затем раствор концентрировали и три раза упаривали совместно с толуолом, получая бесцветное масло (3,00 г; неочищенное), которое использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z 1001,50 ($[M+H]^+$).

Пример 100. Синтез (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-34-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-диазатетраконтан-40-оата (**212**)



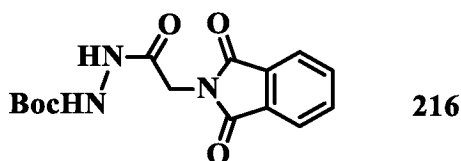
К раствору соединения **211** (3,00 г; неочищенного; 3,03 ммоль) в DMA (15,0 мл) добавляли N-гидроксисукцинимид (0,38 г; 3,33 ммоль) и EDC·HCl (0,87 г; 4,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10-50% этилацетата/петролейный эфир), получая бесцветное масло (2,90 г; выход 90%). ESI-MS m/z 1098,50 ($[M+H]^+$).

Пример 101. Синтез N-(4-((34S,42S)-34-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)-42-метил-28,35,40-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36,41-триазатритетраконтанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**213**)



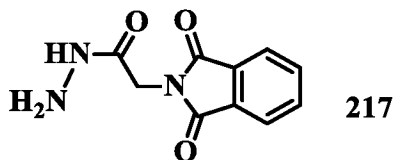
Соединение **212** (0,10 г; 0,091 ммоль) растворяли в DMA (5 мл), к раствору добавляли соединение **28** (56,8 мг; 0,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,020 мл; 0,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **213** (84 мг; выход 62%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₈₄H₁₁₆FN₁₂O₂₄: 1695,82; обнаружено: 1695,82.

Пример 102. Синтез *трет*-бутил-2-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетил)гидразинкарбоксилата (**216**)



К раствору Вос-гидразина (7,08 г; 53,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C последовательно добавляли триэтиламин (13,5 мл; 97,4 ммоль) и соединение **215** (10,8 г; 48,7 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая белое твердое вещество (15,5 г; выход 100%). ESI-MS m/z 320,12 ([M+H]⁺).

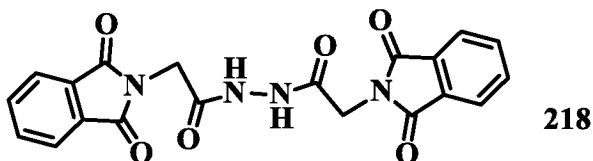
Пример 103. Синтез 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетогидразида (**217**)



Соединение **216** (15,5 г; 48,7 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и обрабатывали 25%-ным раствором HCl (50 мл) при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем упаривали совместно с толуолом, получая белое твердое вещество (10,6 г; выход 100%). ESI-MS m/z 220,06 ([M+H]⁺).

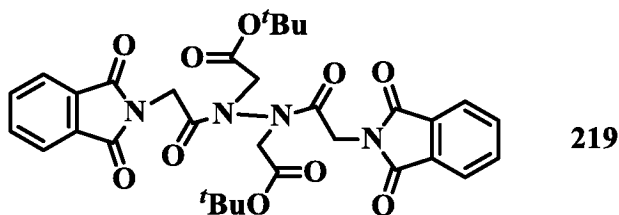
Пример 104. Синтез 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-N¹-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-

ил)ацетил)ацетогидразида (**218**)



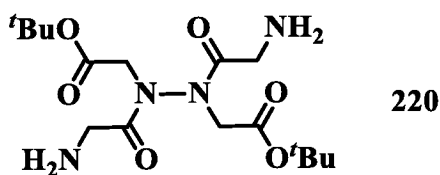
К раствору соединения **217** (10,6 г; 48,7 ммоль) в THF (200 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (13,5 мл; 97,4 ммоль) и соединение **215** (10,8 г; 48,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Осадок собирали фильтрованием, суспендировали в воде (100 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Смесь еще раз фильтровали и собирали соединение **218** в виде белого твердого вещества (15,7 г; выход 80%). ESI-MS m/z 407,09 ($[M+H]^+$).

Пример 105. Синтез ди-*tert*-бутил-2,2'-(1,2-бис(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетил)гидразин-1,2-диил)диацетата (**219**)



NaH (0,5 г; 12,3 ммоль) порциями добавляли к раствору соединения **218** (2,0 г; 4,92 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C. Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. После этого добавляли *tert*-бутилбромацетат (2,0 г; 10,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле, получая белое твердое вещество (1,5 г; выход 50%). ESI-MS m/z 635,23 ($[M+H]^+$).

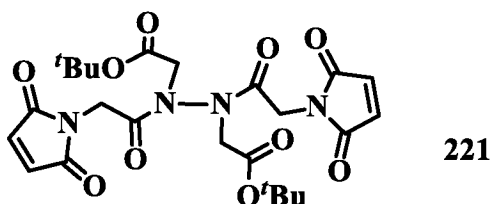
Пример 106. Синтез ди-*tert*-бутил-2,2'-(1,2-бис(2-аминоацетил)гидразин-1,2-диил)диацетата (**220**)



Смесь соединения **219** (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 КТ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и переносили в этилацетат (20 мл), еще раз

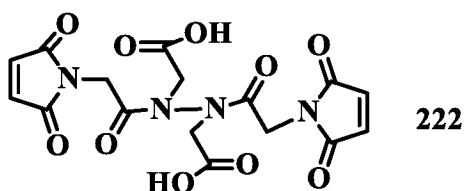
фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая белое твердое вещество **220** (750 мг; выход 85%). ESI-MS m/z 375,22 ($[M+H]^+$).

Пример 107. Синтез ди-*трет*-бутил-2,2'-(1,2-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетил)гидразин-1,2-диил)диацетата (**221**)



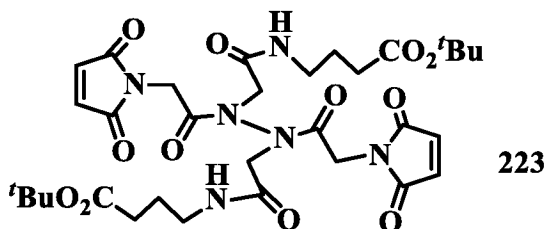
К раствору соединения **220** (750 мг; 2 ммоль) в THF (20 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (30 мл) при 0°C добавляли *N*-метоксикарбонилмалеимид (622 мг; 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Соединение **221** собирали фильтрованием в виде белого твердого вещества (854 мг; выход 80%). ESI-MS m/z 535,20 ($[M+H]^+$).

Пример 108. Синтез 2,2'-(1,2-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетил)гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (**222**)



Соединение **221** (854 мг; 1,6 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) и обрабатывали 25%-ным раствором HCl (3 мл) при КТ в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали, получая соединение **222** (675 мг; выход 100%). ESI-MS m/z 423,07 ($[M+H]^+$).

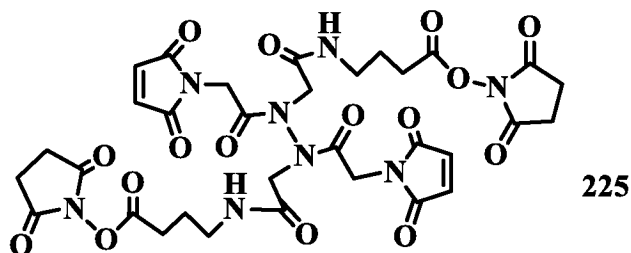
Пример 109. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-((2,2'-(1,2-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетил)гидразин-1,2-диил)бис(ацетил))бис(азандиил))дибутаноата (**223**)



К раствору соединения **222** (200 мг; 0,47 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли *трет*-бутил-4-аминобутаноат (158 мг; 0,99 ммоль) и EDC·HCl (189,7 мг; 0,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенную органическую фазу

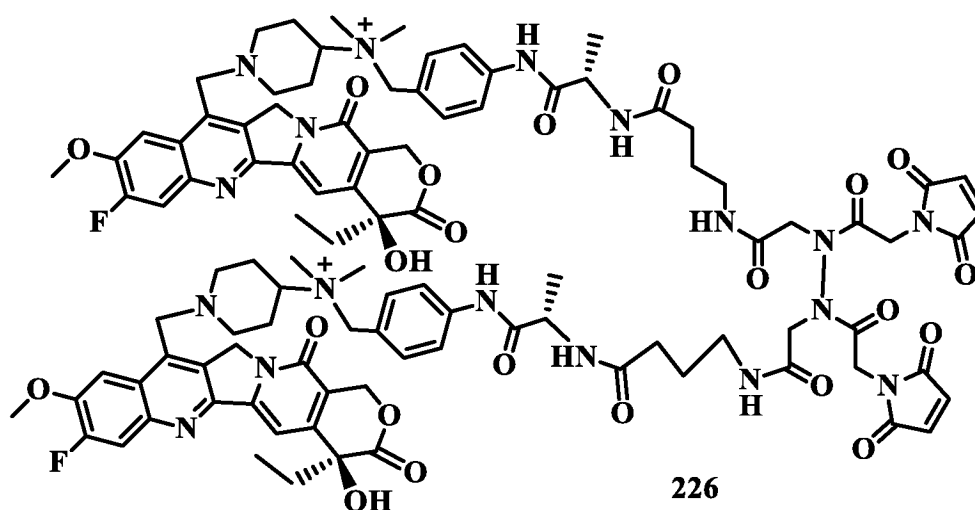
промывали 0,2 н. HCl (5 мл), водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая белое твердое вещество (330 мг; выход 100%).

Пример 110. Синтез бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-4,4'-((2,2'-(1,2-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетил)гидразин-1,2-диил)бис(ацетил))бис(азандиил))дибутаноата (**225**)



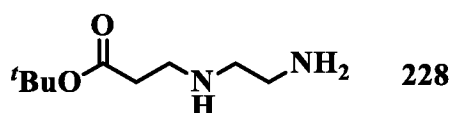
Соединение **223** (330 мг; 0,47 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) и обрабатывали 25%-ным раствором HCl при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, перерастворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C, последовательно добавляли N-гидроксисукцинимид (113 мг; 0,98 ммоль) и EDC·HCl (189 мг; 0,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая белое твердое вещество **225** (369 мг; выход 100%). ESI-MS m/z 787,21 ([M+H]⁺).

Пример 111. Синтез (S)-N,N'-((((((2S,21S)-11,12-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетил)-2,21-диметил-4,9,14,19-тетраоксо-3,8,11,12,15,20-гексаазадокозан-1,22-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) **226**



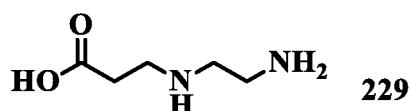
Соединение **225** (31,5 мг; 0,04 ммоль) растворяли в DMA (5 мл), к раствору добавляли соединение **28** (56,8 мг; 0,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,020 мл; 0,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **226** (57 мг; выход 72%). ESI-MS m/z: M²⁺ рассчит. для C₁₀₂H₁₁₆F₂N₁₈O₂: 991,42; обнаружено: 991,86.

Пример 112. Синтез *трет*-бутил-3-((2-аминоэтил)амино)пропаноата (**228**)



трет-Бутилакрилат (12,81 г; 0,10 ммоль) и этан-1,2-диамин (24,3 г; 0,40 моль) в THF (150 мл) перемешивали при 45°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с гелем Al₂O₃, для элюирования использовали смесь триэтиламин/MeOH/CH₂Cl₂ (5%:15%:80%), получая указанное в заголовке соединение (17,50 г; выход 92%). ESI-MS m/z 189,20 ([M+H]⁺).

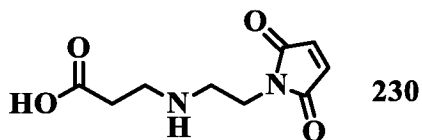
Пример 113. Синтез 3-((2-аминоэтил)амино)пропановой кислоты, соли HCl (**229**)



трет-Бутил-3-((2-аминоэтил)амино)пропаноат (17,00 г; 90,33 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) обрабатывали конц. HCl (15 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, концентрировали и разбавляли чистой водой (150 мл) и смесью EtOAc/PE (40 мл; 1:5). Смесь разделяли и органический слой экстрагировали водой (2 × 10 мл). Водный слой концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (18,70 г; выход 100% и чистота 96% по данным жидкостной

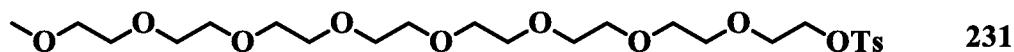
хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (LC-MS)). ESI-MS m/z 133,20 ($[M+H]^+$).

Пример 114. Синтез 3-((2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)пропановой кислоты (**230**)



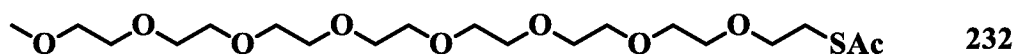
К раствору 3-((2-аминоэтил)амино)пропановой кислоты (18,70 г; 90,33 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C добавляли малеиновый ангидрид (8,85 г; 90,33 ммоль). Смесь перемешивали при 0-4°C в течение 4 ч, концентрировали, получая (Z)-4-((2-((2-карбоксиил)амино)этил)амино)-4-оксобут-2-еновую кислоту с количественным выходом и подтверждением по данным LC-MS. Затем к смеси добавляли толуол (150 мл) и DMA (50 мл), кипятили с обратным холодильником при 90°C с ловушкой Дина-Старка. После того, как в ловушке собиралось 30 мл растворителя, добавляли гексаметилдисилан (9,0 мл; 43,15 ммоль) и $ZnCl_2$ (16 мл; 1,0 М раствор в диэтиловом эфире). Смесь нагревали до 115-125°C и с использованием ловушки Дина-Старка собирали толуол. Реакционную смесь плавил при 120°C в течение 6 ч. За этот периода времени добавляли 2 × 40 мл безводного толуола для поддержания объема смеси около 50 мл. Затем смесь охлаждали и в нее добавляли 1 мл смеси 1:10 HCl (конц.)/CH₃OH. Смесь упаривали и очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью вода/CH₃CN (1:15), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (14,75 г; выход 77,0%). ESI-MS m/z 213,10 ($[M+H]^+$).

Пример 115. Синтез 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил-4-метилбензолсульфоната (**231**)



К раствору 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ола (50,0 г; 0,130 моль) в дихлорметане (200 мл) и пиридине (100 мл) добавляли TsCl (30,2 г; 0,159 моль). Смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью ацетон/дихлорметан (от 1:1 до 4:1), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (57,34 г; выход 82,0%). ESI-MS m/z 539,40 ($[M+H]^+$).

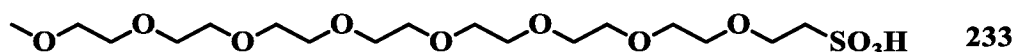
Пример 116. Синтез S-2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил-этантаноата (**232**)



К раствору 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил-4-

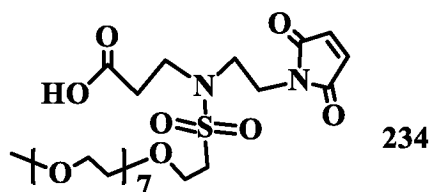
метилбензолсульфоната (57,30 г; 0,106 моль) в смеси THF (300 мл) и N,N-диизопропилэтиламина (50 мл) добавляли тиоуксусную кислоту (HSAc; 10,0 г; 0,131 моль). Смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью EtOAc/дихлорметан (от 1:2 до 4:1), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (40,51 г; выход 86%). ESI-MS m/z 443,35 ([M+H]⁺).

Пример 117. Синтез 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-сульфоновой кислоты (233)



S-2,5,8,11,14,17,20,23-Октаоксапентакозан-25-ил-этангиоат (40,40 г; 0,091 моль) в смеси уксусной кислоты (200 мл) и 30%-ной H₂O₂ (100 мл) перемешивали при 35°C в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли чистой водой (200 мл) и толуолом (150 мл), проводили разделение слоев и органический слой экстрагировали водой (2 × 25 мл). Водные растворы объединяли, упаривали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (40,50 г; выход 99%; чистота 95% по данным LC-MS). ESI-MS m/z 449,30 ([M+H]⁺).

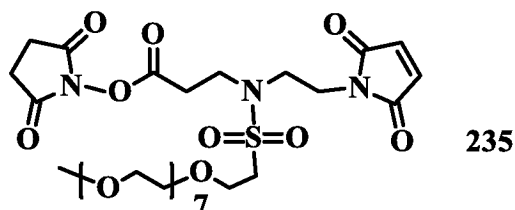
Пример 118. Синтез 3,3-N,N-(2''-малеимидоэтил)(2',5',8',11',14',17',20',23',26'-нонаоксоптакозан-28'-сульфин)аминопропановой кислоты (234)



К раствору 2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-сульфоновой кислоты (20,0 г; 44,62 ммоль) в смеси THF (100 мл) и дихлорметана (100 мл) последовательно добавляли (COCl)₂ (25,21 г; 200,19 ммоль) и DMF (0,015 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, концентрировали, упаривали совместно со смесью дихлорметан/толуол (1:1; 2 x 50 мл) и затем перерастворяли в THF (50 мл). К соединению 3-((2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-пропановая кислота (7,50 г; 35,36 ммоль) в THF (100 мл) добавляли указанный выше раствор сульфонилхлорида. Смесь перемешивали в течение ночи, упаривали в вакууме и очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью MeOH/дихлорметан (от 1:6 до 1:5), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (14,76 г; выход 65%). ESI-MS m/z 643,35 ([M+H]⁺).

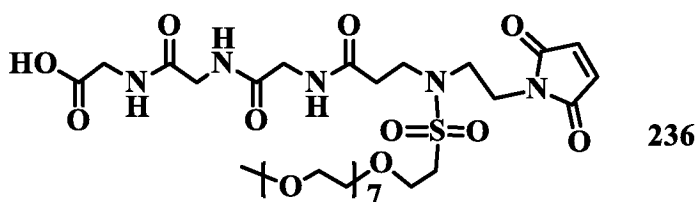
Пример 119. Синтез N,N-сукцинимидо-3,3-N,N-(2''-малеимидоэтил)-

(2',5',8',11',14',17',20',23',26'-нонаоксаоктакозан-28'-сульфин)аминопропаноата (**235**)



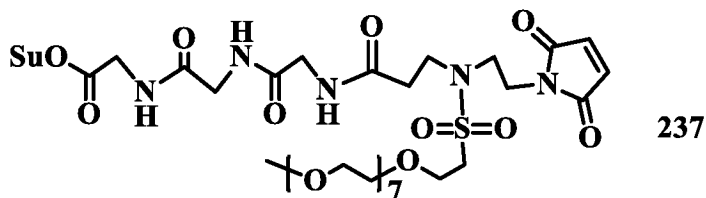
Смесь 3,3-N,N-(2''-малеимидоэтил)(2',5',8',11',14',17',20',23',26'-нонаоксаоктакозан-28'-сульфин)аминопропановой кислоты (**234**) (7,50 г; 11,67 ммоль), N-гидроксисукцинимида (1,50 г; 13,04 ммоль) и EDC·HCl (10,10 г; 52,60 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали в течение ночи, упаривали под вакуумом и очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью EtOAc/дихлорметан (от 1:4 до 2:1), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке соединение (6,30 г; выход 73%). ESI-MS m/z 740,40 ([M+H]⁺).

Пример 120. Синтез соединения **236**



К раствору H-Gly-Gly-Gly-OH (0,50 г; 2,03 ммоль) и соединения **235** (1,65 г; 2,22 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, при КТ в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на SiO₂ (смесь 95:5 ацетонитрил/вода с 0,1% муравьиной кислоты), получая указанное в заголовке соединение (1,04 г; выход 63%). ESI-MS m/z [M+H]⁺: расчит. для C₃₂H₅₆N₅O₁₇S: 814,33; обнаружено: 814,46.

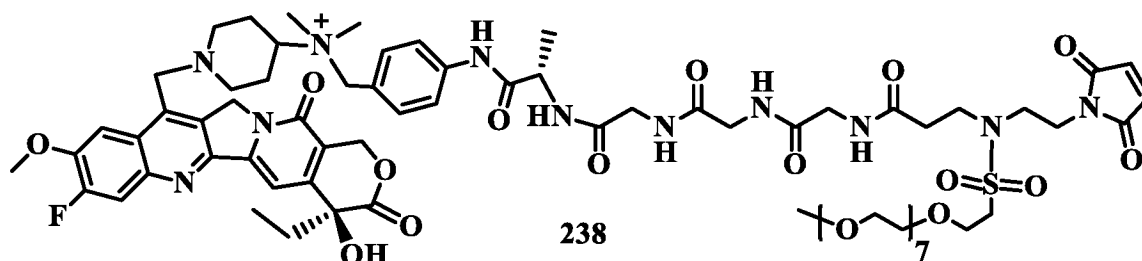
Пример 121. Синтез соединения **237**



Смесь соединения **236** (0,70 г; 0,86 ммоль), N-гидроксисукцинимида (0,20 г; 1,73 ммоль) и EDC·HCl (1,21 г; 6,36 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали в течение ночи, упаривали в вакууме, очищали на колонке с SiO₂, элюируя смесью EtOAc/дихлорметан (от 1:4 до 2:1), и сушили с использованием вакуумного насоса, получая указанное в заголовке

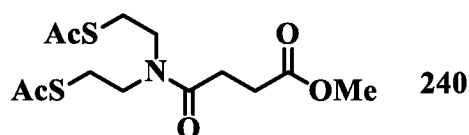
соединение (0,540 г; выход 69%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$: рассчит. для $C_{36}H_{59}N_6O_{19}S$: 911,34; обнаружено: 911,42.

Пример 122. Синтез соединения **238**



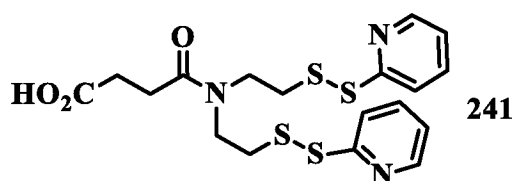
Соединение **237** (36 мг; 0,04 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), к раствору добавляли соединение **28** (56,8 мг; 0,08 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (0,020 мл; 0,12 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **238** (48 мг; выход 80%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{71}H_{99}FN_{11}O_{22}S$: 1508,67; обнаружено: 1508,86.

Пример 123. Синтез метил-4-(бис(2-(ацетилтио)этил)амино)-4-оксобутаноата (**240**)



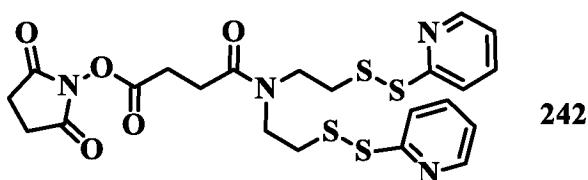
К метил-4-(бис(2-((метилсульфонил)окси)этил)амино)-4-оксобутаноату (свежеполученному; чистотой 90%; 8,5 г; приблизительно 20 ммоль) в DMA (350 мл) при 0°C добавляли тиоуксусную кислоту (10 мл; 134 ммоль), затем триэтиламин (30 мл; 215 ммоль). Далее смесь перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали, разбавляли EtOAc (350 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл), рассолом (300 мл) и 1 М раствором NaH_2PO_4 (300 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью EtOAc/гексан (10%-25% EtOAc), получая указанное в заголовке соединение (5,1 г; выход 76%). ESI-MS m/z $[M+Na]^+$: рассчит. для $C_{13}H_{21}NO_5S_2$: 358,1; обнаружено: 358,2.

Пример 124. Синтез 4-(бис(2-(пиридин-2-илдисульфанил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (**241**)



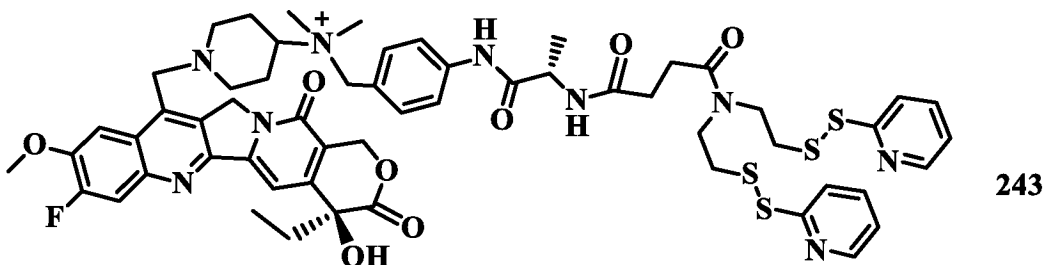
К метил-4-(бис(2-(ацетилтио)этил)амино)-4-оксобутаноату (5,0 г; 14,9 ммоль) в THF (150 мл) добавляли NaOH (5,0 г; 125 ммоль) в воде (100 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 35 мин, нейтрализовали, используя H_3PO_4 , до pH 7. Затем добавляли 2,2'-дитиодипиридин (PySSPy) (26,0 г; 118 ммоль) в THF (100 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью MeOH/дихлорметан/HOAc (1:20/0,2), получая указанный в заголовке продукт (5,8 г; выход 85,6%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: рассчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_4$: 478,0; обнаружено: 478,2.

Пример 125. Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил-4-(бис(2-(пиридин-2-илдисульфанил)этил)амино)-4-оксобутаноата (242)



К раствору 4-(бис(2-(пиридин-2-илдисульфанил)этил)амино)-4-оксобутановой кислоты (5,2 г; 11,5 ммоль) в DMA (100 мл) добавляли N-гидроксисукцинимид (1,6 г; 13,9 ммоль) и EDC·HCl (5,0 г; 26,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью EtOAc/дихлорметан (от 5% до 15% EtOAc), получая указанный в заголовке продукт (5,8 г; выход 85,6%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: рассчит. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_4$: 575,1; обнаружено: 575,2.

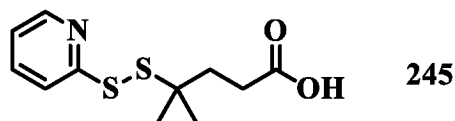
Пример 126. Синтез N-(4-(((S)-2-(4-(бис(2-(пиридин-2-илдисульфанил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (243)



Соединение 242 (23 мг; 0,04 ммоль) растворяли в DMA (5 мл), к раствору добавляли соединение 28 (56,8 мг; 0,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,020 мл; 0,12 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение 273 (39 мг; выход 85%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит.

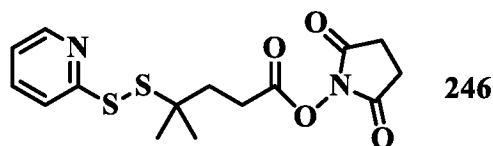
для $C_{57}H_{65}FN_9O_8S_4$: 1150,38; обнаружено: 1150,45.

Пример 127. Синтез 4-(2-пиридилдитио)-4-метилпентановой кислоты (**245**)



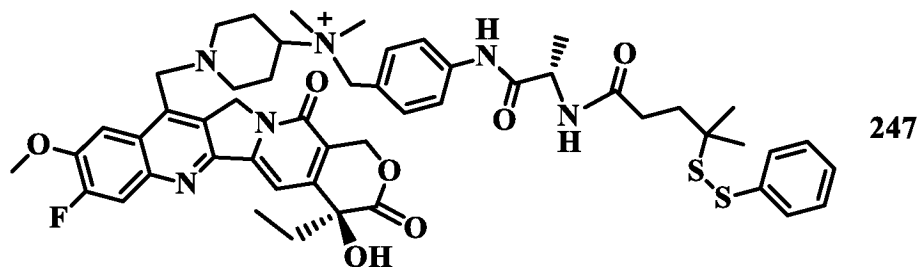
К 4-меркапто-4-метилпентановой кислоте (Goff, D. et al., BioConjugate Chem., 1990, 1, 381-386) (4,67 г; 31,5 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 2,2'-дитиодипиридина (30,0 г; 136,2 ммоль) в смеси MeOH (80 мл) и 100 mM буферного раствора фосфата натрия (pH 7,5; 70 мл). После перемешивания в течение 6 ч смесь концентрировали, экстрагировали смесью EtOAc/гексан (1:1). Значение pH водного раствора подводили до 3 и раствор экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали и очищали на колонке с SiO_2 (MeOH/дихлорметан/HOAc; 1:15:0,01), получая указанное в заголовке соединение (7,05 г; выход 87%). ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ расчит. для $C_{11}H_{15}NO_2S_2$: 258,05; обнаружено: 258,05.

Пример 128. Синтез N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-4-метилпентаноата (**246**)



К 4-(2-пиридилдитио)-4-метилпентановой кислоте (2,0 г; 7,78 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N-гидроксисукцинимид (1,10 г; 9,56 ммоль) и EDC·HCl (4,0 г; 20,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи, упаривали и очищали на колонке с SiO_2 (EtOAc/дихлорметан; 1:10), получая указанное в заголовке соединение (2,48 г; выход 90%). ESI-MS m/z: $[M+Na]^+$ расчит. для $C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$: 377,07; обнаружено: 377,08.

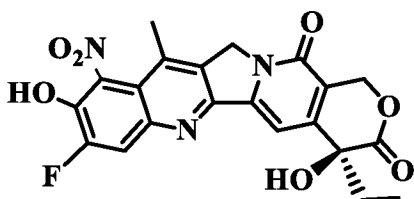
Пример 129. Синтез 1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметил-N-(4-((S)-2-(4-метил-4-(фенилдисульфанил)пентанамидо)пропанамидо)бензил)пиперидин-4-аминия (**247**)



Соединение **246** (15 мг; 0,04 ммоль) растворяли в DMA (2 мл), к раствору добавляли

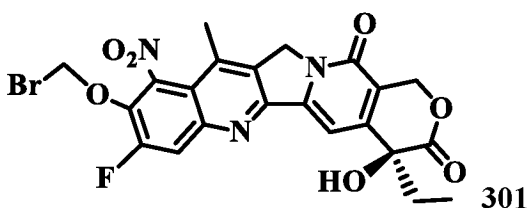
соединение **28** (56,8 мг; 0,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,020 мл; 0,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **247** (32 мг; выход 86%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₅₁H₆₀FN₆O₇S₂: 951,39; обнаружено: 951,39.

Пример 130. Синтез (S)-4-этил-8-фтор-4,9-дигидрокси-11-метил-10-нитро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**124**)



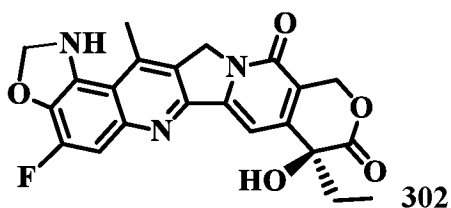
К соединению **103** (451,1 мг; 1,139 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HOAc (1 мл), Ac₂O (0,2 мл) и HNO₃ (конц.; 0,3 мл; 4,665 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой (10 мл), проводили разделение и водный раствор экстрагировали DCM (3 x 25 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и очищали на короткой колонке с SiO₂ с элюированием смесью MeOH/DCM (1:10), получая указанное в заголовке соединение (361,6 мг; выход 72%). ESI-MS m/z: (M+H)⁺ рассчит. для C₂₁H₁₇FN₃O₇: 442,3739; обнаружено: 442,3810.

Пример 131. Синтез (S)-9-(бромметокси)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-метил-10-нитро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**301**)



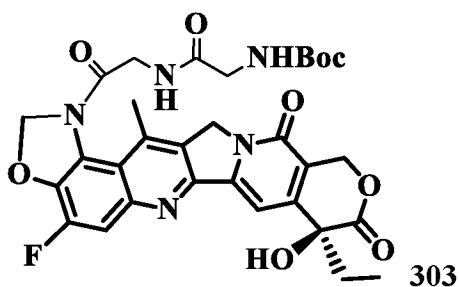
Соединение **124** (350,3 мг; 0,793 ммоль), CH₂Br₂ (1 мл; 14,41 ммоль) и NaHCO₃ (0,25 г; 2,97 ммоль) в THF перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали и разбавляли HCl (0,1 M; 8 мл) и H₂O (40 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали, растворяли в небольшом объеме смеси EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10) и очищали колоночной хроматографией с использованием смеси MeOH/CH₂Cl₂ (от 1:10 до 1:6) в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (0,366 г; выход 86%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₂H₁₈BrFN₃O₇: 534,0313; обнаружено: 534,0385.

Пример 132. Синтез (S)-8-этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-11,14-дигидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9,12(2H,8H)-диона (**302**)



К перемешиваемой смеси THF (10 мл) и концентрированного раствора HCl (5 мл) при 0°C малыми порциями добавляли (S)-9-(бромметокси)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-метил-10-нитро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-дион (0,360 г; 0,675 ммоль) и полученный прозрачный раствор через 15 мин охлаждали до -10°C. К реакционной смеси малыми порциями добавляли SnCl₂ (0,384 г; 2,022 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ, перемешивали в течение 1,5 ч и затем охлаждали на льду. Смесь нейтрализовали до pH 5,5-6,0, медленно добавляя NaHCO₃ в бане с ледяной водой, после чего кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение 6 ч и концентрировали в вакууме. Осадок отфильтровывали и промывали EtOH и Et₂O и водный фильтрат экстрагировали 10%-ным MeOH в CH₂Cl₂. Органический раствор объединяли с отфильтрованным осадком, растворенным в 30%-ном MeOH в CH₂Cl₂, затем пропускали через короткую набивку с SiO₂ и элюировали 20%-ным MeOH в CH₂Cl₂. Органический растворитель удаляли, получая указанное в заголовке соединение (0,120 г; выход за две стадии 42%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₂₂H₁₈FN₃O₅: 424,1309; обнаружено: 424,1375.

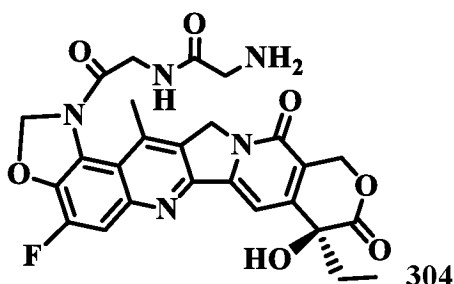
Пример 133. Синтез (S)-*трет*-бутил-(2-((2-(8-этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-9,12-диоксо-2,8,9,11,12,14-гексагидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (**303**)



(S)-8-Этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-11,14-дигидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9,12(2H,8H)-дион, соль HCl (158,3 мг; 0,344 ммоль), 2-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)ацетамидо)уксусную кислоту (gly-gly-NHBoc) (103,9 мг; 0,447 ммоль) и EDC (153,5 мг; 0,799 ммоль) перемешивали в DMA (10 мл) в течение 8 ч. Смесь концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью

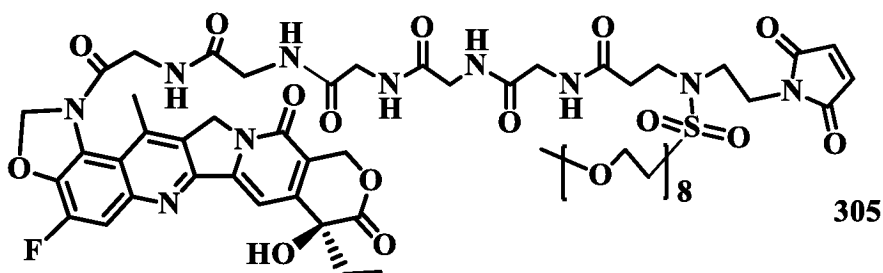
EtOAc/DCM (от 1:10 до 1:3), получая указанное в заголовке соединение (182,6 мг; выход 82%). ESI-MS m/z : $(M+H)^+$ расчит. для $C_{31}H_{33}FN_5O_9$: 638,2263; обнаружено: 638,2295.

Пример 134. Синтез (S)-2-амино-N-(2-(8-этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-9,12-диоксо-2,8,9,11,12,14-гексагидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)-2-оксоэтил)ацетамида, соли HCl (**304**)



(S)-*трет*-Бутил-(2-((2-(8-этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-9,12-диоксо-2,8,9,11,12,14-гексагидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (175,6 мг; 0,275 ммоль) в смеси концентрированного раствора HCl (1 мл) и диоксана (4 мл) перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли толуолом (5 мл), концентрировали и упаривали совместно со смесью DCM/толуол (5:5 мл; 2 раза), получая указанное в заголовке соединение для следующей стадии без дополнительной очистки (154,6 мг; выход 98%). ESI-MS m/z : $(M+H)^+$ расчит. для $C_{26}H_{25}FN_5O_7$: 538,1739; обнаружено: 538,1780.

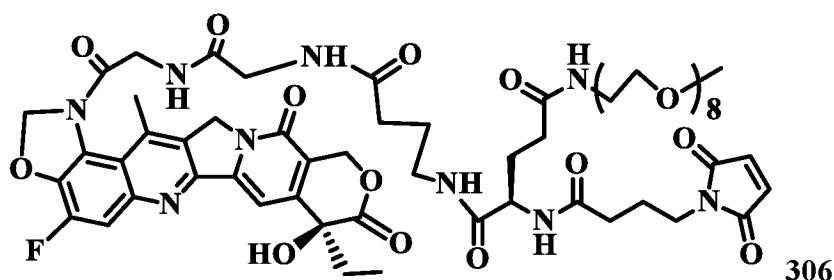
Пример 135. Синтез соединения **305**



В раствор соединения **236** (83,2 мг; 0,102 ммоль) и соединения **274** (55,1 мг; 0,0960 ммоль) в DMA (8 мл) добавляли EDC (95,5 мг; 0,497 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью MeOH/DCM (от 1:6 до 1:3), получая соединение **305** (103,3 мг; выход 81%). ESI-MS m/z : $(M+H)^+$ расчит. для $C_{58}H_{78}FN_{10}O_{23}S$: 1333,4947; обнаружено: 1333,5015.

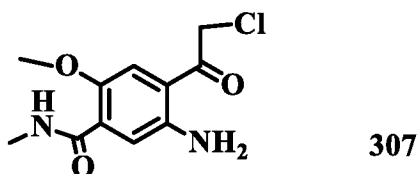
Пример 136. Синтез (R)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(4-((2-((2-((S)-8-этил-4-фтор-8-гидрокси-15-метил-9,12-диоксо-2,8,9,11,12,14-гексагидро-1H-оксазоло[4,5-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)-2-

оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-4-оксобутил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**306**)



К раствору соединения **304** (47,3 мг; 0,088 ммоль) и (S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32-диазагексатриаконтан-36-овой кислоты (соединения **6**) (70,1 мг; 0,092 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDC (55 мг; 0,286 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов. После концентрирования остаток очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью MeOH/DCM (от 1:6 до 1:3), получая соединение **306** (89,3 мг; выход 79%). ESI-MS m/z: (M+H)⁺ рассчит. для C₆₀H₈₁FN₉O₂₁: 1282,5532; обнаружено: 1282,5590.

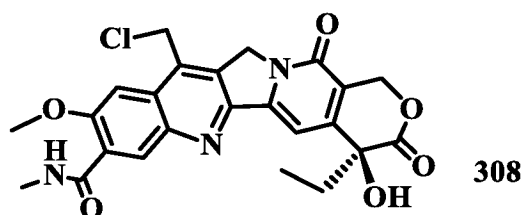
Пример 137. Синтез 5-амино-4-(2-хлорацетил)-2-метокси-N-метилбензамида (**307**)



Раствор 5-амино-2-метокси-N-метилбензамида (5,00 г; 27,76 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли к охлажденному в бане с ледяной водой раствору трихлорида бора (1 М в дихлорметане; 38,9 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли хлорацетонитрил (3,2 г; 42,5 ммоль) и трихлорид алюминия (5,2 г; 38,9 ммоль). По завершении добавления реакцию смесь нагревали до КТ и затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакцию смесь охлаждали до примерно 0°C, гасили 2 М HCl (80 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 часов. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3 × 80 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, очищали на колонке C-18 с элюированием смесью EtOH/H₂O (от 1:6 до 1:1), получая соединение **307** (3,05 г; выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₁H₁₄ClN₂O₃: 257,0693; обнаружено: 257,0725.

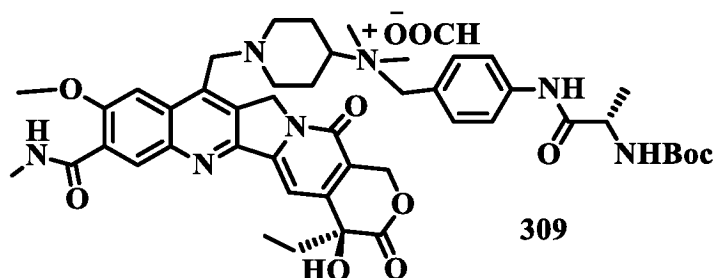
Пример 138. Синтез (S)-11-(хлорметил)-4-этил-4-гидрокси-9-метокси-N-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-8-

карбоксамид (308)



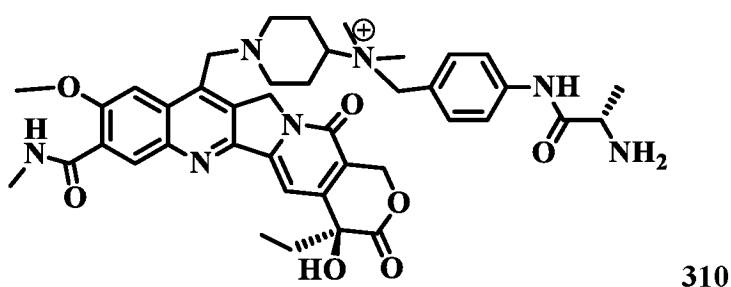
Соединение **307** (0,59 г; 2,30 ммоль) и соединение **25** (0,57 г; 2,19 ммоль) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (42 мг; 0,219 ммоль). Суспензию нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 суток и оставляли охлаждаться до КТ. После удаления примерно двух третей толуола остаток фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном, сушили на воздухе, получая соединение **308** (0,74 г; выход 70%) в виде серого порошкообразного твердого вещества. ESI-MS *m/z*: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₄H₂₃ClN₃O₆: 484,1276; обнаружено: 484,1220.

Пример 139. Синтез N-(4-((S)-2-((мет-
бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4-гидрокси-9-метокси-8-
(метилкарбамоил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-
b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия, соли муравьиной кислоты (**309**)



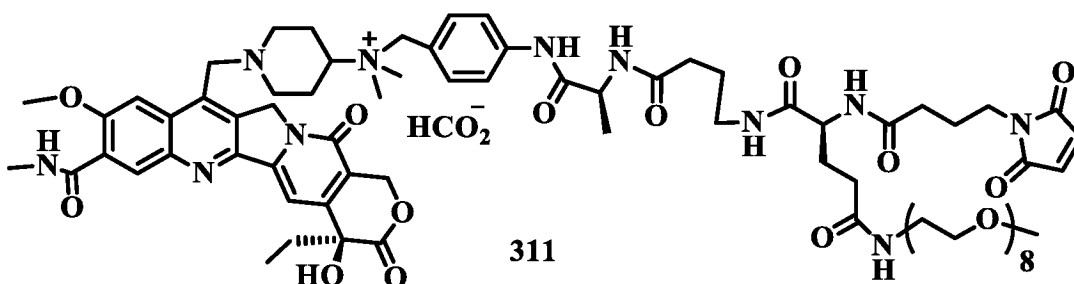
Смесь соединения **308** (238 мг; 0,49 ммоль) и соединения **18** (200 мг; 0,49 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли триэтиламин (63 мкл; 0,45 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту; Ø = 5 см, скорость (v) = 30 мл/мин; от 100% воды до 50% воды за 45 мин), получая соединение **309** (242 мг; выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS *m/z*: M⁺ рассчит. для C₄₆H₅₈N₇O₉: 852,4291; обнаружено: 852,4355.

Пример 140. Синтез N-(4-((S)-2-аминопропанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4-
гидрокси-9-метокси-8-(метилкарбамоил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-
пирано[3',4':6,7]-индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-
аминия, соли трифторуксусной кислоты (**310**)



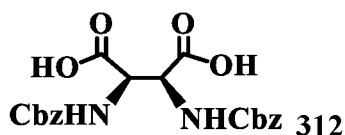
Соединение **309** (95 мг; 0,111 ммоль) растворяли в смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (2 мл/6 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 минут. Смесь разбавляли толуолом (10 мл), затем концентрировали и сушили с использованием вакуумного насоса, получая соединение **310** (108 мг; выход 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z : M^+ расчит. для $C_{41}H_{50}N_7O_7$: 752,3766; обнаружено: 752,3710.

Пример 141. Синтез формиата N-(4-((30S,38S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-38-метил-27,31,36-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37-триазанонатриаконтанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-4-гидрокси-9-метокси-8-(метилкарбамоил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**311**)



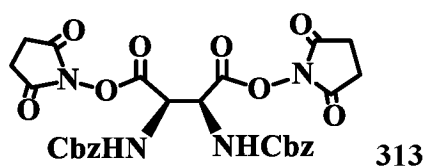
Соединение **310** (60 мг; 0,061 ммоль) и соединение **7** (60 мг; 0,064 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мкл; 0,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту, $\varnothing = 3$ см; $v = 20$ мл/мин; от 100% воды до 50% воды за 45 мин), получая соединение **281** (38,5 мг; выход 41%). ESI-MS m/z : M^+ расчит. для $C_{75}H_{106}N_{11}O_{21}$: 1496,7559; обнаружено: 1496,7595.

Пример 142. Синтез (2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)янтарной кислоты (**312**)



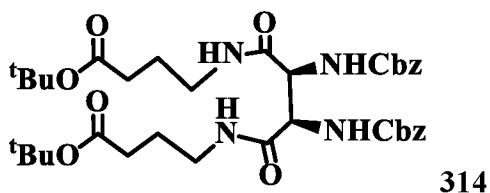
К раствору (2R,3S)-2,3-диаминоянтарной кислоты (4,03 г; 27,30 ммоль) в смеси THF (250 мл) и NaH_2PO_4 (0,1 M; 250 мл; pH 8,0) добавляли бензилхлорформиат (15,0 г; 88,23 ммоль) в виде 4 порций за 2 ч. Смесь перемешивали в течение еще 6 ч, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:9), содержащей 1% муравьиной кислоты, получая указанное в заголовке соединение (8,63 г; выход 75%). MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчит. для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_8$: 417,12; обнаружено: 417,50.

Пример 143. Синтез (2R,3S)-бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-2,3-бис(((бензилокси)-карбонил)амино)сукцината



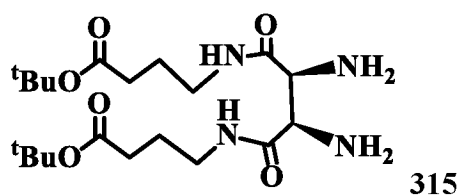
К раствору (2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)янтарной кислоты (4,25 г; 10,21 ммоль) в смеси DMA (70 мл) добавляли NHS (3,60 г; 31,30 ммоль) и EDC (7,00 г; 36,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:6), получая указанное в заголовке соединение (5,48 г; выход 88%). MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчит. для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_{12}$: 611,15; обнаружено: 611,45.

Пример 144. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)сукцинил)бис(азандиил)дибутаноата



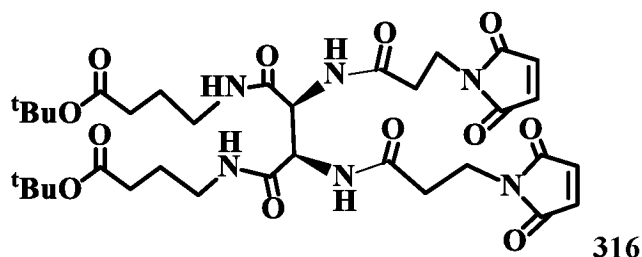
К раствору (2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)янтарной кислоты (4,25 г; 10,21 ммоль) в смеси DMA (70 мл) добавляли *трет*-бутил-4-аминобутаноат (3,25 г; 20,42 ммоль) и EDC (7,00 г; 36,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:10), получая указанное в заголовке соединение (6,50 г; выход 91%). MS-ESI m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчит. для $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_{10}$: 699,35; обнаружено: 699,55.

Пример 145. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-диаминосукцинил)-бис(азандиил)дибутаноата



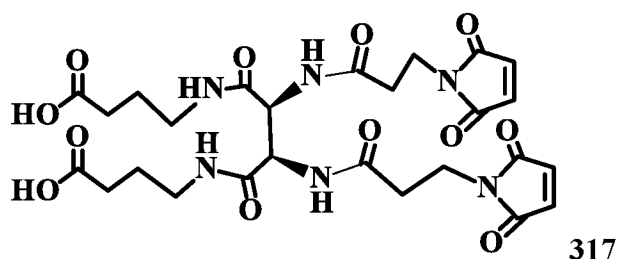
К раствору ди-*tert*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)-сукцинил)бис(азандиил))дибутаноата (2,50 г; 3,58 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10%-ный Pd/C (0,30 г; влажность 50%), смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем Pd/C удаляли фильтрованием через целит и набивку для фильтрования промывали MeOH (приблизительно 70 мл). Фильтрат концентрировали, получая продукт в виде желтой пены, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,54 г; выход 100%). MS-ESI m/z: расчит. для C₂₀H₃₉N₂O₆ [M+H]⁺: 431,28; обнаружено: 431,50.

Пример 146. Синтез ди-*tert*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)сукцинил)бис(азандиил))дибутаноата



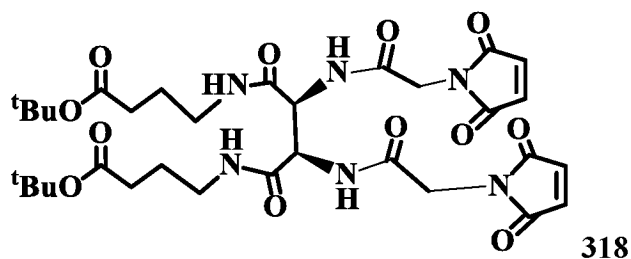
К раствору 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропановой кислоты (1,25 г; 7,39 ммоль) в смеси DMA (60 мл) добавляли ди-*tert*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-диаминосукцинил)-бис(азандиил))дибутаноат (1,54 г; приблизительно 3,57 ммоль) и EDC (2,40 г; 12,56 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая указанное в заголовке соединение (2,35 г; выход 90%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺: расчит. для C₃₄H₄₉N₆O₁₂: 733,33; обнаружено: 733,60.

Пример 147. Синтез 4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)сукцинил)бис(азандиил))дибутановой кислоты



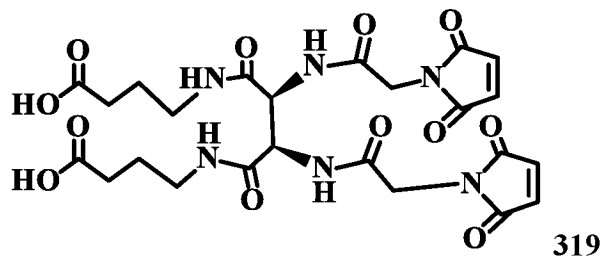
К перемешиваемому раствору ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)сукцинил)бис(азандиил))-дибутаноата (2,30 г; 3,14 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (36%-ный раствор; 7,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли толуолом (20 мл), концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью MeOH/CH₂Cl₂ (от 1:10 до 1:4), получая указанное в заголовке соединение (1,69 г; выход 86%). MS-ESI m/z: расчит. для C₂₆H₃₃N₆O₁₂ [M+H]⁺: 621,21; обнаружено: 621,70.

Пример 148. Синтез ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетамидо)сукцинил)бис(азандиил))-дибутаноата



К раствору 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)уксусной кислоты (1,12 г; 7,22 ммоль) в смеси DMA (60 мл) добавляли ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-диаминосукцинил)-бис(азандиил))-дибутаноат (1,54 г; приблизительно 3,58 ммоль) и EDC (2,40 г; 12,56 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:10), получая указанное в заголовке соединение (2,29 г; выход 91%). MS-ESI m/z: расчит. для C₃₂H₄₅N₆O₁₂ [M+H]⁺: 704,30; обнаружено: 704,60.

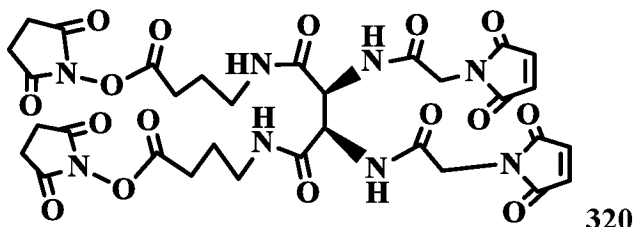
Пример 149. Синтез 4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетамидо)сукцинил)бис(азандиил))-дибутановой кислоты



К перемешиваемому раствору ди-*трет*-бутил-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетамидо)сукцинил)бис(азандиил))-дибутаноата (2,20 г; 3,12 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (36%-ный раствор; 7,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли толуолом (20 мл), концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ с элюированием смесью MeOH/CH₂Cl₂ (от 1:10 до 1:4), получая указанное

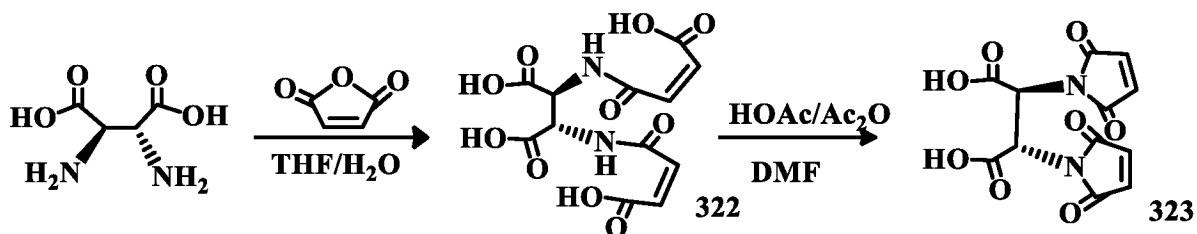
в заголовке соединение (1,69 г; выход 86%). MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{24}H_{29}N_6O_{12}$ $[M+H]^+$: 593,18, обнаружено: 593,40.

Пример 150. Синтез бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетиламино)сукцинил)бис(азандиил))дибутаноата



К раствору 4,4'-(((2R,3S)-2,3-бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)ацетиламино)сукцинил)бис(азандиил))дибутановой кислоты (1,10 г; 1,85 ммоль) в смеси DMA (30 мл) добавляли NHS (1-гидроксипирролидин-2,5-дион) (0,55 г; 4,78 ммоль) и EDC (1,25 г; 6,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:10), получая указанное в заголовке соединение (1,30 г; выход 90%). MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{32}H_{35}N_8O_{16}$ $[M+H]^+$: 787,21; обнаружено: 787,60.

Пример 151. Синтез (2S,3S)-2,3-бис(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)янтарной кислоты

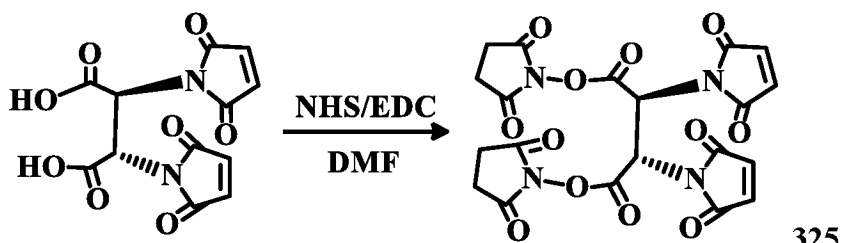


К (2R,3R)-2,3-диаминаянтарной кислоте (5,00 г; 33,77 ммоль) в смеси THF/ H_2O /DIPEA (125 мл/125 мл/2 мл) добавляли малеиновый ангидрид (6,68 г; 68,21 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, упаривали, получая (2S,3S)-2,3-бис((Z)-3-карбоксиакриламидо)янтарную кислоту (11,05 г; выход 99%) в виде белого твердого вещества. MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{12}H_{13}N_2O_{10}$ $[M+H]^+$: 345,05, обнаружено: 345,35.

К (2S,3S)-2,3-бис((Z)-3-карбоксиакриламидо)янтарной кислоте (11,05 г; 33,43 ммоль) в растворе смеси HOAc (70 мл), DMF (10 мл) и толуола (50 мл) добавляли уксусный ангидрид (30 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, кипятили с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка при $100^\circ C$ в течение 6 ч, концентрировали, упаривали совместно с EtOH (2 x 40 мл) и толуолом (2 x 40 мл) и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью H_2O/CH_3CN (1:10), получая указанное в заголовке соединение (8,10 г; выход 78%).

MS-ESI m/z : расчит. для $C_{12}H_9N_2O_8$ $[M+H]^+$: 309,03; обнаружено: 309,50.

Пример 152. Синтез (2S,3S)-бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-2,3-бис(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)сукцината



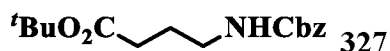
К раствору (2S,3S)-2,3-бис(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)янтарной кислоты (4,00 г; 12,98 ммоль) в смеси DMF (70 мл) добавляли NHS (3,60 г; 31,30 моль) и EDC (7,00 г; 36,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью $EtOAc/CH_2Cl_2$ (1:6), получая указанное в заголовке соединение (5,79 г; выход 89%; чистота приблизительно 96% по данным HPLC). MS-ESI m/z : расчит. для $C_{20}H_{15}N_4O_{12}$ $[M+H]^+$: 503,06, обнаружено: 503,60.

Пример 153. Синтез 4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановой кислоты



К раствору NaOH (23,3 г; 0,58 моль; 2,0 экв.) в воде (140 мл) добавляли 4-аминобутановую кислоту (30,0 г; 0,29 моль; 1,0 экв.) и THF (60 мл) при $-20^\circ C$, затем по каплям добавляли $CbzCl$ (54 мл; 0,38 моль; 1,3 экв.) в THF (57 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали и промывали $EtOAc$ (4×100 мл). К водному раствору добавляли концентрированную соляную кислоту до достижения pH 3. Раствор экстрагировали этилацетатом (EA) (4×150 мл; 2×100 мл), объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (48,3 г; выход 70,3%). MS-ESI m/z : расчит. для $C_{12}H_{16}NO_4$ $[M+H]^+$: 238,1; обнаружено: 238,1.

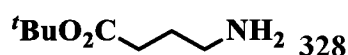
Пример 154. Синтез *tert*-бутил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноата



К раствору 4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (48,0 г; 0,2 моль; 1,0 экв.) и *t*-BuOH (58,0 мл; 0,6 моль; 3,0 экв.) в безводном дихлорметане (480 мл) добавляли DCC (50,0 г; 0,24 моль; 1,2 экв.) и DMAP (2,5 г; 0,02 моль; 0,1 экв.) при $0^\circ C$, затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество

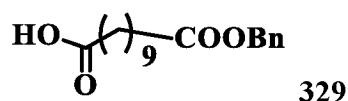
отфильтровывали и фильтрат концентрировали, после чего разбавляли EtOAc (400 мл), промывали 5%-ным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (PE/EtOAc = 5:1), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (32,8 г; выход 55,1%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₁₆H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 294,2; обнаружено: 294,2.

Пример 155. Синтез *трет*-бутил-4-аминобутаноата



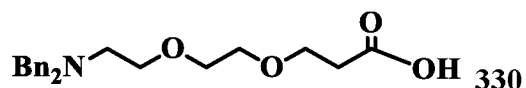
К раствору *трет*-бутил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)бутаноата (29,0 г; 0,099 моль; 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (2,9 г; 10%-ный Pd/C; влажность 50%). Смесь встряхивали под давлением H₂ 1 ат. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (13,8 г; выход 83,7%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₈H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 160,1; обнаружено: 160,1.

Пример 156. Синтез 11-(бензилокси)-11-оксоундекановой кислоты



К раствору ундекандиовой кислоты (1,73 г; 8 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K₂CO₃ (1,1 г; 8 ммоль) и бензилбромид (BnBr; 1,36 г; 8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией (PE/EtOAc), получая указанное в заголовке соединение (1,1 г; выход 45%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₁₈H₂₇O₄ [M+H]⁺: 307,18; обнаружено: 307,15.

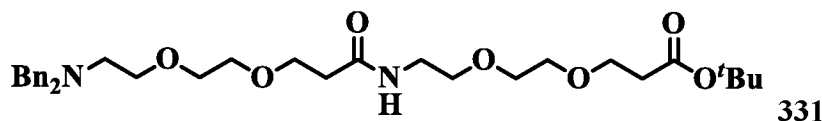
Пример 157. Синтез 3-(2-(2-(дибензиламино)этокси)этокси)пропановой кислоты



К раствору *трет*-бутил-3-(2-(2-(дибензиламино)этокси)этокси)пропаноата (2,00 г; 4,84 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCO₂H (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали досуха, упаривали дважды совместно с DCM и остаток сушили с отсасыванием с использованием насоса, получая указанное в заголовке соединение (1,72 г; выход приблизительно 100%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₂₁H₂₇NO₄ [M+H]⁺: 358,19; обнаружено: 358,19.

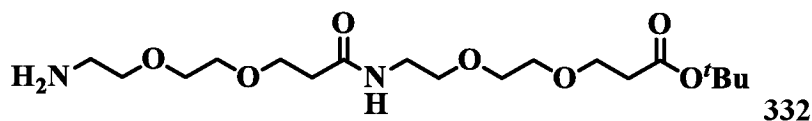
Пример 158. Синтез *трет*-бутил-2-бензил-11-оксо-1-фенил-5,8,15,18-тетраокса-

2,12-диазагенэйкозан-21-оата



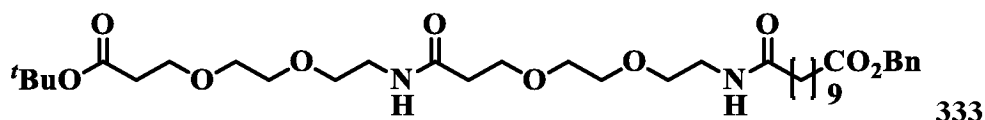
К раствору 3-(2-(2-(дибензиламино)этокс)этокс)пропановой кислоты (1,12 г; 4,83 ммоль) и *tert*-бутил-3-(2-(2-аминоэтокс)этокс)пропаноата (1,72 г; 4,83 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли НАТУ (1,83 г; 4,83 ммоль) и ТЕА (0,68 мл; 4,83 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли 50 мл DCM и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение (2,21 г; выход 80%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₃₂H₄₈N₂O₇ [M+H]⁺: 573,35; обнаружено: 573,35.

Пример 159. Синтез *tert*-бутил-1-амино-9-оксо-3,6,13,16-тетраокса-10-азанадекан-19-оата



К раствору *tert*-бутил-2-бензил-11-оксо-1-фенил-5,8,15,18-тетраокса-2,12-диазагенэйкозан-21-оата (2,21 г; 3,86 ммоль) в MeOH (20 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10 масс.%; 0,2 г). Смесь перемешивали под давлением H₂ 1 ат. в течение ночи, фильтровали через целит (фильтрующую среду) и фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (1,5 г; выход приблизительно 100%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₁₈H₃₆N₂O₇ [M+H]⁺: 393,25; обнаружено: 393,25.

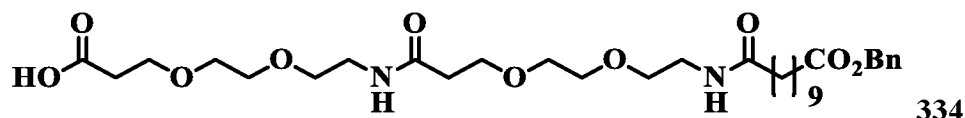
Пример 160. Синтез 31-бензил-1-*tert*-бутил-11,21-диоксо-4,7,14,17-тетраокса-10,20-диазагептриаконтан-1,31-диоата



К раствору *tert*-бутил-1-амино-9-оксо-3,6,13,16-тетраокса-10-азанадекан-19-оата (1,50 г; 3,86 ммоль) и 11-(бензилокси)-11-оксоундекановой кислоты (1,10 г; 3,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли НАТУ (1,48 г; 3,9 ммоль) и ТЕА (0,55 мл; 3,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли 50 мл DCM и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу отделяли,

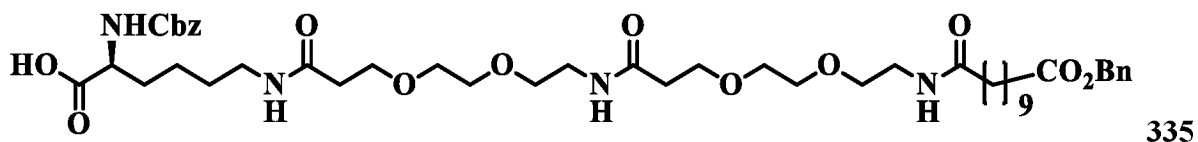
промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение (1,50 г; выход 61%). MS-ESI m/z: рассчит. для $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 681,42; обнаружено: 681,42.

Пример 161. Синтез 3,13,23-триоксо-1-фенил-2,17,20,27,30-пентаокса-14,24-диазатриаконтан-33-овой кислоты



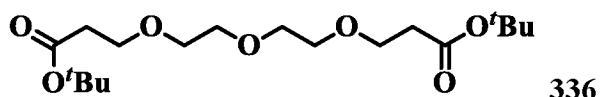
К раствору 31-бензил-1-*трет*-бутил-11,21-диоксо-4,7,14,17-тетраокса-10,20-диазагептриаконтан-1,31-диоата (1,50 г; 2,2 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха, дважды упаривали совместно с DCM и остаток сушили с отсасыванием с использованием насоса, получая указанное в заголовке соединение (0,09 г; 2,2 ммоль; неочищенный продукт). MS-ESI m/z: рассчит. для $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 625,36; обнаружено: 625,35.

Пример 162. Синтез (S)-39-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,13,23,33-тетраоксо-1-фенил-2,17,20,27,30-пентаокса-14,24,34-триазатетрааконтан-40-овой кислоты



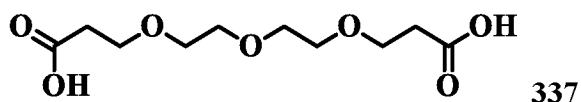
К раствору 3,13,23-триоксо-1-фенил-2,17,20,27,30-пентаокса-14,24-диазатриаконтан-33-овой кислоты (1,50 г; 2,20 ммоль) и Z-Lys-OH (0,62 г; 2,20 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли HATU (0,84 г; 2,20 ммоль) и TEA (0,31 мл; 2,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли 50 мл DCM и выливали в делительную воронку, содержащую 100 мл воды. Органическую фазу отделяли и промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение (1,00 г; выход 53%). MS-ESI m/z: рассчит. для $\text{C}_{46}\text{H}_{71}\text{N}_4\text{O}_{13}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 887,49; обнаружено: 887,50.

Пример 163. Синтез ди-*трет*-бутил-3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))дипропаноата



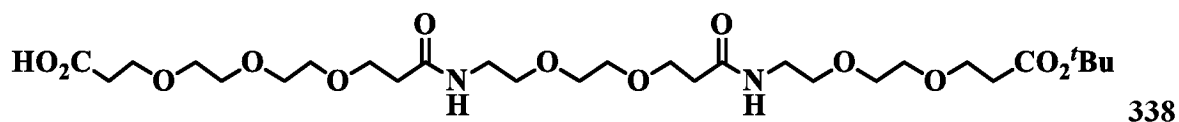
К раствору диэтиленгликоля (20 г; 0,188 моль) в THF (200 мл) добавляли Na (0,43 г; 0,018 моль). После перемешивания при КТ в течение 1 ч добавляли *трет*-бутилакрилат (48 г; 0,376 моль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией, получая указанное в заголовке соединение (34 г; выход 50%). MS-ESI m/z: расчит. для C₁₈H₃₅O₇ [M+H]⁺: 363,23; обнаружено: 363,23.

Пример 164. Синтез 3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))дипропановой кислоты



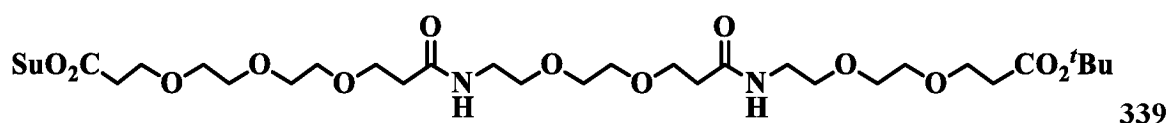
Ди-*трет*-бутил-3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))дипропаноат (34 г; 0,093 моль) растворяли в муравьиной кислоте (100 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение. MS-ESI m/z: расчит. для C₁₀H₁₉O₇ [M+H]⁺: 251,11; обнаружено: 251,11.

Пример 165. Синтез 2,2-диметил-4,14,24-триоксо-3,7,10,17,20,27,30,33-октаокса-13,23-диазагексатриаконтан-36-овой кислоты



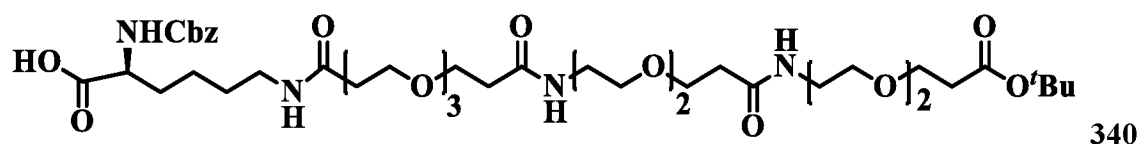
К раствору *трет*-бутил-1-амино-9-оксо-3,6,13,16-тетраокса-10-азанодекан-19-оата (1,50 г; 3,82 ммоль) и 3,3'-((оксибис(этан-2,1-диил))бис(окси))дипропановой кислоты (1,90 г; 7,64 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,45 г; 3,82 ммоль) и DIPEA (0,66 мл; 3,82 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли DCM (80 мл), промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости (1,75 г; выход 75%). MS-ESI m/z: расчит. для C₂₈H₅₃N₂O₁₃ [M+H]⁺: 625,35; обнаружено: 625,35.

Пример 166 Синтез 1-*трет*-бутил-33-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-11,21-диоксо-4,7,14,17,24,27,30-гептаокса-10,20-дiazатриаконтан-1,33-диоата



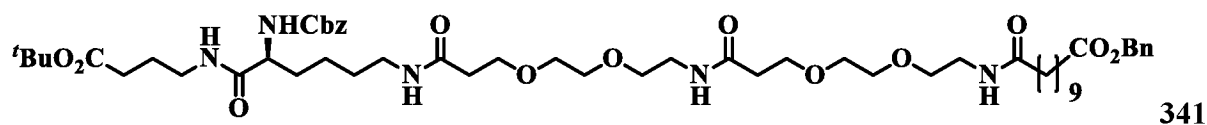
К раствору 2,2-диметил-4,14,24-триоксо-3,7,10,17,20,27,30,33-октаокса-13,23-диазагексатриаконтан-36-овой кислоты (1,75 г; 2,8 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли EDCI (1,07 г; 5,6 ммоль) и NHS (0,64 г; 5,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем разбавляли DCM (80 мл), промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение (2,00 г; выход приблизительно 100%). MS-ESI m/z: расчит. для C₃₂H₅₆N₃O₁₅ [M+H]⁺: 722,36; обнаружено: 722,36.

Пример 167. Синтез (S)-42-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,2-диметил-4,14,24,36-тетраоксо-3,7,10,17,20,27,30,33-октаокса-13,23,37-триазатритетрактан-43-овой кислоты



К раствору N-α-Cbz-L-лизина (1,17 г; 4,2 ммоль) в воде (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,47 г; 5,6 ммоль), реакционную смесь охлаждали до 5°C и добавляли 1-трет-бутил-33-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-11,21-диоксо-4,7,14,17,24,27,30-гептаокса-10,20-диазатритриаконтан-1,33-диоат (2,00 г; 2,8 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем подкисляли до pH 3, добавляя 1 н. HCl, экстрагировали DCM (50 мл x 3). Органические экстракты промывали водой (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанный в заголовке продукт (2,3 г; выход 92%). MS-ESI m/z: расчит. для C₄₂H₇₁N₄O₁₆ [M+H]⁺: 887,48; обнаружено: 887,48.

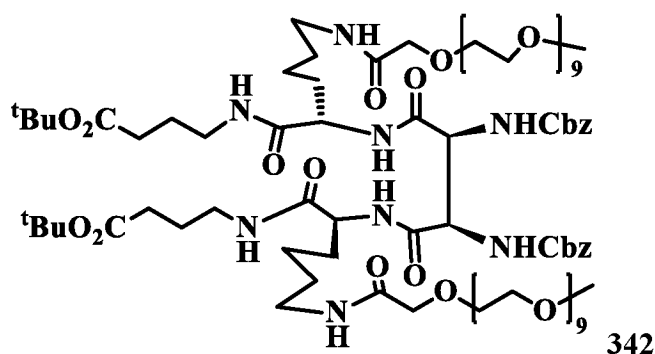
Пример 168. Синтез (S)-43-бензил-1-трет-бутил-7-(((бензилокси)карбонил)амино)-6,13,23,33-тетраоксо-16,19,26,29-тетраокса-5,12,22,32-тетраазатритетрактан-1,43-диоата



(S)-39-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3,13,23,33-тетраоксо-1-фенил-2,17,20,27,30-пентаокса-14,24,34-триазатетрактан-40-овую кислоту (200 мг, 0,225 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C, последовательно добавляли трет-бутил-4-аминобутаноат (71,8 мг; 0,45 ммоль) и EDC (86,2 мг; 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи, выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (3 × 10 мл).

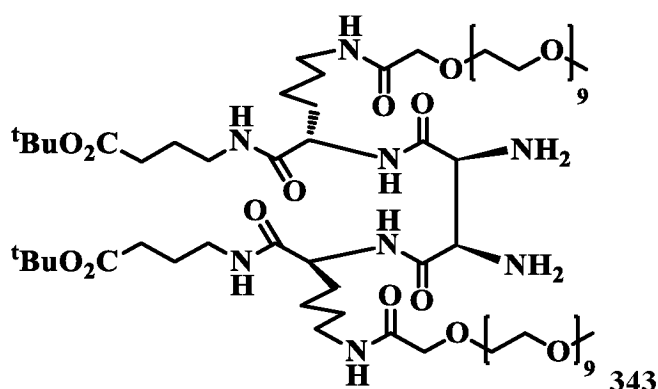
Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (231 мг; выход 100%). MS-ESI m/z: расчет. для $\text{C}_{54}\text{H}_{86}\text{N}_5\text{O}_{14}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1028,61; обнаружено: 1028,61.

Пример 169. Синтез (7S,10R,11S,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-бис(((бензилокси)карбонил)амино)-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(31-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32-азагексатриаконтан-36-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (**342**)



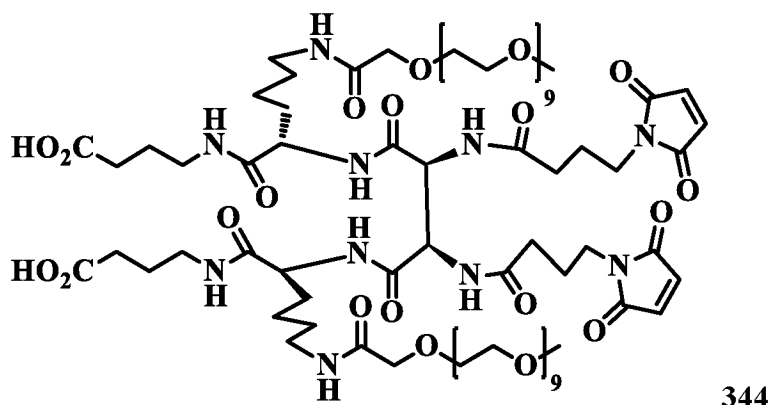
Смесь (S)-*трет*-бутил-37-(((бензилокси)карбонил)амино)-31,38-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32,39-дiazатритетраконтан-43-оата (5,98 г; 6,73 ммоль) и Pd/C (10 масс.%; 0,6 г) в метаноле (30 мл) гидрировали под давлением H_2 1 ат. в течение ночи и затем фильтровали через целит (фильтрующую среду). Фильтрат концентрировали и перерастворяли в THF (60 мл), добавляли (2R,3S)-2,3-бис(((бензилокси)карбонил)амино)янтарную кислоту (1,01 г; 2,42 ммоль) и HOBT (817 мг; 6,05 ммоль) при 0°C . Последовательно добавляли DCC (1,25 г; 6,05 ммоль) и DIPEA (2,1 мл; 12,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем разбавляли EtOAc (400 мл) и промывали 0,1 н. HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (смесь 24:1 DCM/MeOH), получая указанное в заголовке соединение (5,65 г; выход 49%). MS-ESI m/z: расчет. для $\text{C}_{90}\text{H}_{154}\text{N}_8\text{O}_{34}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1892,06; обнаружено: 1892,60.

Пример 170. Синтез (7S,10R,11S,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-диамино-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(31-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32-азагексатриаконтан-36-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (**343**)



Смесь (7S,10R,11S,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-бис(((бензилокси)-карбонил)амино)-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(31-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32-азагексатриаконтан-36-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (3,71 г; 1,96 ммоль) и Pd/C (10 масс.%; 0,40 г) в метаноле (50 мл) гидрировали под давлением H₂ 1 ат. в течение ночи и затем фильтровали через целит (фильтрующую среду). Фильтрат концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (3,18 г; выход 100%). MS-ESI m/z: расчит. для C₇₄H₁₄₂N₈O₃₀ [M+H]⁺: 1623,98; обнаружено: 1624,50.

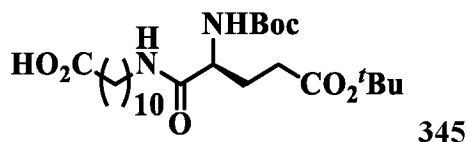
Пример 171. Синтез (7S,10R,11S,14S)-10,11-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(31-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32-азагексатриаконтан-36-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диовой кислоты (344)



К раствору (7S,10R,11S,14S)-ди-*трет*-бутил-10,11-диамино-6,9,12,15-тетраоксо-7,14-бис(31-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29-декаокса-32-азагексатриаконтан-36-ил)-5,8,13,16-тетраазаикозан-1,20-диоата (315 мг; 0,194 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли EDC (150 мг; 0,785 ммоль) и 4-малеимида-бутановую кислоту (72 мг; 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (смесь 1:4 MeOH/DCM), получая масло (329 мг; выход 87%), которое растворяли в дихлорметане (25 мл) и обрабатывали TFA (5 мл) при КТ в течение 1 ч и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (309 мг;

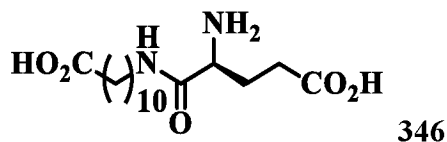
выход 99%). MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{82}H_{140}N_{10}O_{36}$ $[M+H]^+$: 1841,94; обнаружено: 1842,50.

Пример 172. Синтез (S)-11-(5-(*трет*-бутоксид)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентанамидо)ундекановой кислоты (**345**)



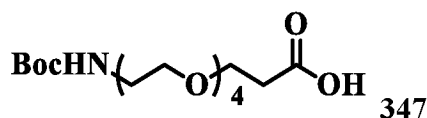
К раствору Boc-Glu(OtBu)-OH (0,50 г; 1,65 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (0,69 г; 1,82 ммоль) и TEA (0,26 мл; 1,82 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли раствор 11-аминоундекановой кислоты (0,33 г; 1,65 ммоль) в DMF (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем выливали в делительную воронку, содержащую 200 мл 1 н. HCl, и экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органическую фазу промывали один раз 100 мл рассола, затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM), получая указанное в заголовке соединение (1,0 г; выход свыше 100%). MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{25}H_{47}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 487,33; обнаружено: 487,34.

Пример 173. Синтез (S)-11-(2-амино-4-карбоксивбутанамидо)ундекановой кислоты



К раствору (S)-11-(5-(*трет*-бутоксид)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентанамидо)ундекановой кислоты (1,0 г; приблизительно 2,05 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха и дважды сушили с использованием DCM. Окончательно, после отсасывания с использованием вакуумного насоса получали указанное в заголовке соединение (0,68 г; приблизительно 2,06 ммоль; выход приблизительно 100%). MS-ESI m/z: рассчит. для $C_{16}H_{31}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 331,22; обнаружено: 331,22.

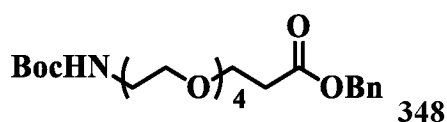
Пример 174. Синтез соединения **347**



В колбе емкостью 500 мл растворяли H_2N -ПЭГ₄- $CH_2CH_2CO_2H$ (3,0 г; 11,3 ммоль; 1,0 экв.) и K_2CO_3 (4,7 г; 33,93 ммоль; 3,0 экв.) в 50 мл воды и охлаждали в бане с ледяной водой. По каплям добавляли Boc_2O (3,2 г; 14,7 ммоль; 1,3 экв.) в 50 мл THF. Реакционную смесь

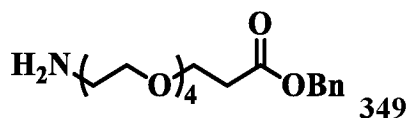
оставляли нагреваться до КТ и перемешивали в течение ночи. Значение pH реакционной смеси подводили до 4-5, используя 1 н. раствор KHSO_4 , и экстрагировали DCM (200 мл \times 1; 100 мл \times 3), промывали водой (500 мл \times 1) и рассолом (500 мл \times 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве DCM и затем загружали на колонку с силикагелем, элюировали смесью 2-4% MeOH/DCM, фракции объединяли и концентрировали, получая в виде бесцветного масла 3,8 г соединения **347** (выход 93%). MS-ESI m/z: расчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366,2; обнаружено: 366,2.

Пример 175. Синтез соединения **348**



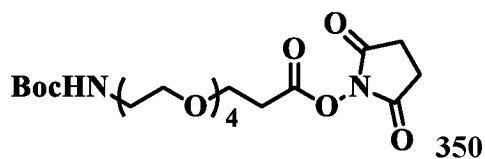
В одnogорлой колбе емкостью 50 мл смешивали BocHN-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (0,81 г; 2,22 ммоль; 1,0 экв.), K₂CO₃ (0,92 г; 6,66 ммоль; 3,0 экв.) и NaI (0,033 г; 0,222 ммоль; 0,1 экв.) в 10 мл DMF, охлаждали в бане с ледяной водой, по каплям добавляли BnBr (0,57 г; 3,33 ммоль; 1,5 экв.), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды, экстрагировали DCM (100 мл \times 2), промывали водой (200 мл \times 1) и рассолом (200 мл \times 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на колонку с силикагелем, элюировали смесью 70-90% EA/PE, получая в виде бесцветного масла 0,69 г соединения **348** (выход 69%). MS-ESI m/z: расчит. для $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446,3; обнаружено: 446,3.

Пример 176. Синтез соединения **349**



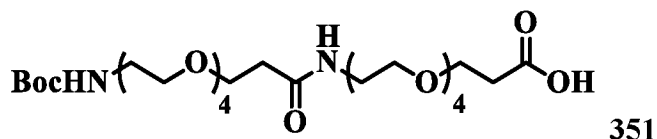
Раствор BocHN-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂Bn (0,69 г; 1,5 ммоль; 1,0 экв.) в 6 мл DCM и 3 мл TFA перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворители удаляли и остаток три раза упаривали совместно с DCM, сушили под высоким вакуумом. Неочищенный продукт использовали непосредственно для следующей реакции. MS-ESI m/z: расчит. для $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356,2; обнаружено: 356,2.

Пример 177. Синтез соединения **350**



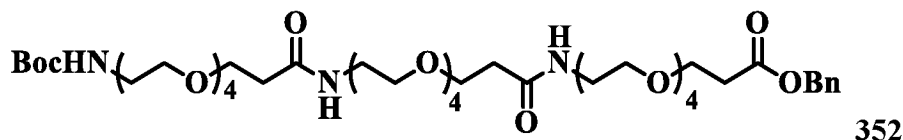
К раствору BocHN-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (3,8 г; 10,4 ммоль; 1,0 экв.) в 50 мл безводного DCM добавляли NHS (1,4 г; 12,5 ммоль; 1,2 экв.) и EDC (10,0 г; 52,0 ммоль; 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и затем промывали водой (50 мл × 2), рассолом (100 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. MS-ESI m/z: расчит. для C₂₀H₃₅N₂O₁₀ [M+H]⁺: 463,2; обнаружено: 463,2.

Пример 178. Синтез соединения **351**



В колбе емкостью 300 мл растворяли H₂N-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂H (2,8 г; 10,4 ммоль; 1,0 экв.) и K₂CO₃ (4,3 г; 31,2 ммоль; 3,0 экв.) в 40 мл воды, охлаждали в бане с ледяной водой, по каплям добавляли указанный выше раствор неочищенного сложного NHS эфира (3,8 г; 10,4 ммоль; 1,0 экв.) в 40 мл THF, смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Значение pH реакционной смеси подвели до 4-5, используя 1 н. раствор KHSO₄, экстрагировали DCM (150 мл × 1, 100 мл × 2), промывали водой (200 мл × 1) и рассолом (200 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на колонку с силикагелем, элюировали смесью 4-6% MeOH/DCM, получая бесцветное масло (5,18 г; выход 81%). MS-ESI m/z: расчит. для C₂₇H₅₃N₂O₁₃ [M+H]⁺: 613,3; обнаружено: 613,3.

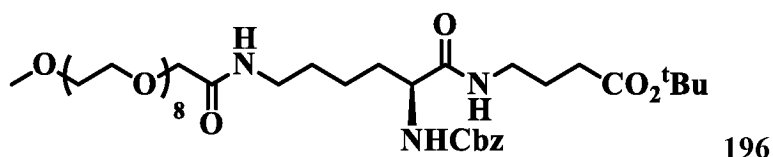
Пример 179. Синтез соединения **352**



H₂N-ПЭГ₄-CH₂CH₂CO₂Bn (неочищенный продукт с предыдущей стадии) растворяли в 3 мл DMF, охлаждали в бане с ледяной водой, по каплям добавляли DIPEA (0,78 г; 6,0 ммоль; 4,0 экв.), затем добавляли раствор соединения **22** (0,93 г; 1,5 ммоль; 1,0 экв.) в 7 мл DMF и NATU (1,72 г; 4,5 ммоль; 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 2 часов и разбавляли 100 мл воды, экстрагировали DCM (100 мл × 3), промывали 1 н. раствором KHSO₄ (200 мл × 1), насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл ×

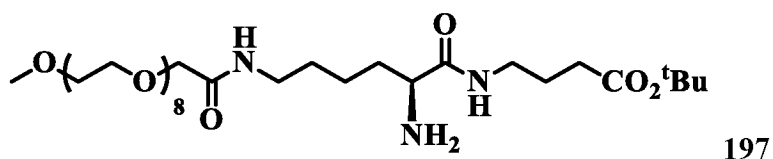
1) и рассолом (200 мл × 1), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток растворяли в небольшом количестве DCM, загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью 0-5% MeOH/DCM. Фракции объединяли и концентрировали, получая 1,0 г светло-желтого масла (выход 71%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₄₅H₈₀N₃O₁₈ [M+H]⁺: 950,5; обнаружено: 950,5.

Пример 180. Синтез (S)-*mpet*-бутил-34-(((бензилокси)карбонил)амино)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**196**)



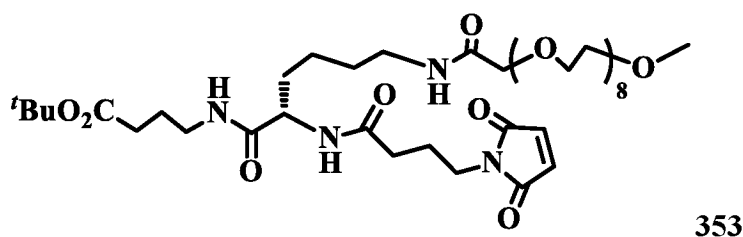
К смеси *mpet*-бутил-4-аминобутаноата (1,03 г; 6,12 ммоль) и (S)-34-(((бензилокси)карбонил)амино)-28-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29-азапентатриаконтан-35-овой кислоты (3,91 г; 5,56 ммоль) в DMF (18 мл) при 0°C последовательно добавляли НАТУ (2,32 г; 6,12 ммоль) и ТЕА (1,2 мл; 8,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 250 мл). Органический раствор промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь 32:1 дихлорметан/метанол), получая указанное в заголовке соединение (5,10 г; выход 99%). ESI-MS m/z: 846,50 ([M+H]⁺).

Пример 181. Синтез (S)-*mpet*-бутил-34-амино-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**197**)



Соединение **210** (1,0 г; 1,18 ммоль) и Pd/C (10 масс.%; 0,10 г) добавляли в сосуд для гидрирования, содержащий метанол (50 мл). Смесь встряхивали в течение 2 ч, фильтровали через целит (фильтрующую среду) и фильтрат концентрировали, получая соединение **197** (0,93 г; выход свыше 100%). ESI-MS m/z: 712,50 ([M+H]⁺).

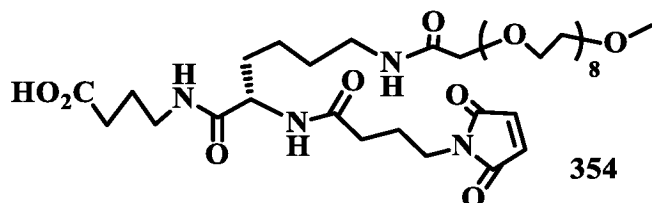
Пример 182. Синтез (S)-*mpet*-бутил-34-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраконтан-40-оата (**353**)



353

К раствору соединения **197** (0,93 г; 1,18 ммоль) в 95%-ном EtOH (50 мл) и растворе NaH_2PO_4 (0,1 М; pH 5,0; 10 мл) добавляли N-сукцинимидил-4-малеимидо-бутират (0,50 г; 1,77 ммоль; 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь 25:1 дихлорметан/метанол), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (0,82 г; выход 80%). ESI-MS m/z : 877,52 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

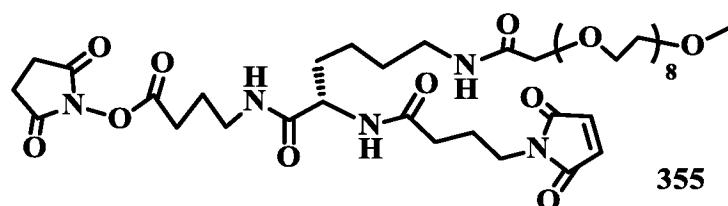
Пример 183. Синтез (S)-34-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраоктан-40-овой кислоты (**354**)



354

Соединение **353** (0,82 г; 0,94 ммоль) растворяли в HCOOH (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, дважды упаривали совместно с толуолом и остаток отсасывали с использованием вакуумного насоса, получая соединение **354** (0,80 г; неочищенный продукт). ESI-MS m/z : 820,45 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 184. Синтез (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-34-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-28,35-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаокса-29,36-дiazатетраоктан-40-оата (**355**)

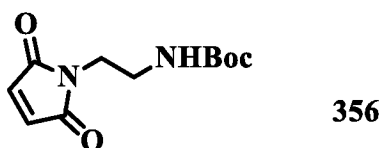


355

К раствору соединения **213** (0,80 г; неочищенного; 0,94 ммоль) в DMA (5,0 мл) добавляли NHS (0,12 г; 1,03 ммоль) и EDC·HCl (0,27 г; 1,41 ммоль) и реакционную смесь

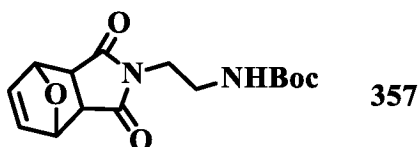
перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10-50% этилацетата/петролейный эфир), получая в виде бесцветного масла соединение (0,67 г; выход 78%). ESI-MS m/z : 918,55 ($[M+H]^+$).

Пример 185. Синтез *трет*-бутил-(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)карбамата (**356**)



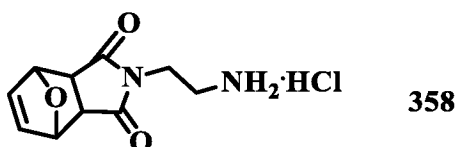
Смесь *N*-Boc-этилендиамина (5,6 мл; 35,4 ммоль; 1,1 экв.) и насыщенного раствора NaHCO_3 (60 мл) охлаждали до 0°C , к смеси порциями добавляли *N*-метоксикарбонилмалеимид (5,00 г; 32,2 ммоль; 1,0 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием и промывали холодной водой, затем растворяли в этилацетате и промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая белое твердое вещество (6,69 г; выход 87%). ESI-MS m/z : 241,12 ($[M+H]^+$).

Пример 186. Синтез *трет*-бутил-(2-(1,3-диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-2(3H)-ил)этил)карбамата (**357**)



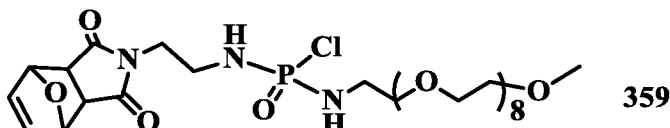
В пробирке для работы под высоким давлением раствор соединения **356** (6,00 г; 25,0 ммоль), фуран (18,0 мл) в толуоле (120 мл) нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали в течение 16 ч. Бесцветный раствор становился во время реакции желтым. Затем смесь охлаждали до КТ и концентрировали. Полученное белое твердое вещество растирали с этиловым эфиром, получая соединение **357** (6,5 г; выход 84%). ESI-MS m/z : 309,13 ($[M+H]^+$).

Пример 187. Синтез гидрохлорида 2-(2-аминоэтил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-эпоксизоиндол-1,3(2H)-диона (**358**)



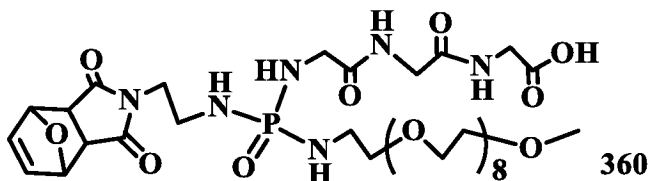
Раствор соединения **357** (9,93 г; 32,2 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали концентрированной HCl (15 мл) при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с промывкой осадка на фильтре этилацетатом. Твердое вещество сушили в сушильном шкафу (50°C) в течение ночи, получая соединение **217** (6,94 г; выход 88%). ESI-MS m/z: 206,05 ([M+H]⁺).

Пример 188. Синтез соединения **359**



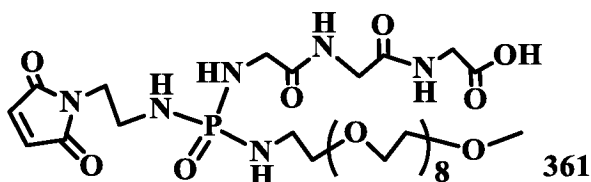
К раствору соединения **358** (1,22 г; 5 ммоль) в THF (10 мл) и CH₃CN (10 мл) при -10°C добавляли POCl₃ (0,47 мл; 5 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксоактозан-28-амин (2,14 г; 5 ммоль), затем DIPEA (0,87 мл; 5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 0°C, перемешивали в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме, получая неочищенное соединение (приблизительно 3,7 г; чистотой приблизительно 50%), которое непосредственно использовали на следующей стадии. ESI-MS m/z: 716,29 ([M+H]⁺).

Пример 189. Синтез соединения **360**



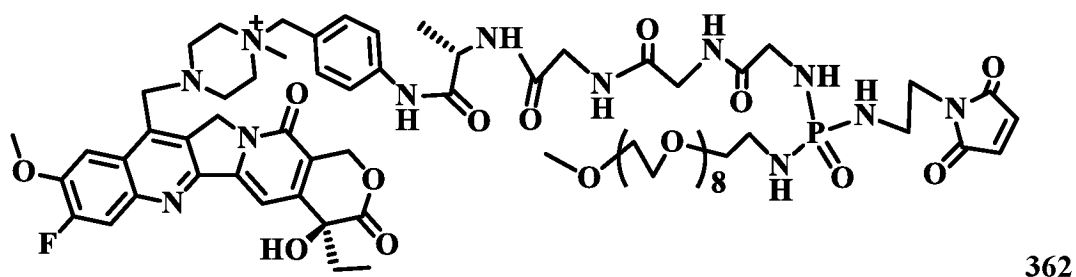
К раствору 2-(2-(2-аминоацетида)ацетида)уксусной кислоты (gly-gly-gly; 0,501 г; 2,644 ммоль) в CH₃CN (20 мл) и DIPEA (0,87 мл; 5 ммоль) добавляли соединение **359** (1,00 г; чистотой 50%; приблизительно 0,699 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту; Ø = 5 см; v = 30 мл/мин; от 70% воды до 25% воды за 45 мин), получая соединение **360** (321,5 мг; выход приблизительно 53%). ESI-MS m/z: (M+H)⁺ рассчит. для C₃₅H₆₂N₆O₁₇P: 869,3910; обнаружено: 869,3995.

Пример 190. Синтез соединения **361**



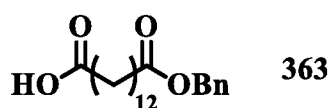
Раствор соединения **360** (160,1 мг; 0,184 ммоль) в DMA (10 мл) и толуоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 1% муравьиной кислоты; Ø = 3 см; v = 20 мл/мин; от 70% воды до 25% воды за 45 мин), получая после лиофилизации соединение **361** (125,5 мг; выход 85%). ESI-MS m/z: (M+H)⁺ рассчит. для C₃₅H₆₂N₆O₁₇P: 801,3648; обнаружено: 801,3725.

Пример 190. Синтез соединения **362**



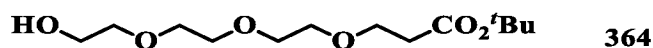
К раствору соединения **40** (50 мг; 0,064 ммоль) и соединения **361** (51,5 мг; 0,064 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли EDC (99,5 мг; 0,517 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (45 мкл; 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 0,5% муравьиной кислоты; Ø = 3 см; v = 20 мл/мин; от 70% воды до 25% воды за 45 мин), получая соединение **41** (66,7 мг; выход 71%). ESI-MS m/z: M⁺ рассчит. для C₄₅H₄₉FN₇O₉: 1467,6607; обнаружено: 1467,6675.

Пример 191. Синтез 14-(бензилокси)-14-оксотетрадекановой кислоты (**363**)



К раствору тетрадекандиовой кислоты (2,06 г; 8 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K₂CO₃ (1,1 г; 8 ммоль) и VnBr (1,36 г; 8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир), получая указанное в заголовке соединение **363** (1,2 г; выход 45%). ESI-MS m/z: 349,23 ([M+H]⁺).

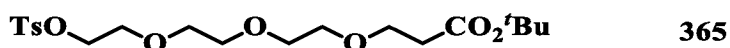
Пример 192. Синтез *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)-пропаноата (**364**)



К раствору 2,2'-(этан-1,2-диилбис(окси))диэтанола (55,0 мл; 410,75 ммоль; 3,0 экв.) в безводном THF (200 мл) добавляли натрий (0,1 г). Смесь перемешивали до исчезновения

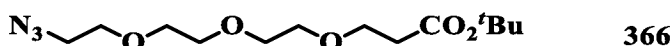
На и затем по каплям добавляли *трет*-бутилакрилат (20,0 мл; 137,79 ммоль; 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и затем гасили раствором HCl (20,0 мл; 1 н.) при 0°C. THF удаляли выпариванием на роторном испарителе, добавляли рассол (300 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои промывали рассолом (3 × 300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая в виде бесцветного масла указанное в заголовке соединение (30,20 г; выход 79,0%), которое использовали без дополнительной очистки. MS-ESI m/z: 278,17 ([M+H]⁺).

Пример 193. Синтез *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-(тозилокси)этокси)этокси)этокси)пропаноата (365)



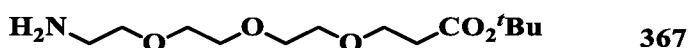
К раствору *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этокси)пропаноата (30,20 г; 108,5 ммоль; 1,0 экв.) и TsCl (41,37 г; 217,0 ммоль; 2,0 экв.) в безводном DCM (220 мл) при 0°C добавляли TEA (30,0 мл; 217,0 ммоль; 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем промывали водой (3 × 300 мл) и рассолом (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь 3:1 гексаны/этилацетат), получая бесцветное масло (39,4 г; выход 84,0%). MS-ESI m/z: 433,28 ([M+H]⁺).

Пример 194. Синтез *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)пропаноата (366)



К раствору *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-(тозилокси)этокси)этокси)этокси)пропаноата (39,4 г; 91,1 ммоль; 1,0 экв.) в безводном DMF (100 мл) добавляли NaN₃ (20,67 г; 316,6 ммоль; 3,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 900 мл) и рассолом (900 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (смесь 5:1 гексаны/этилацетат), получая светло-желтое масло (23,8 г; выход 85,53%). MS-ESI m/z: 326,2 ([M+Na]⁺).

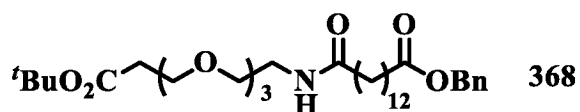
Пример 195. Синтез *трет*-бутил-3-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этокси)пропаноата (367)



Ni Ренея (7,5 г; суспендированный в воде) промывали водой (три раза) и

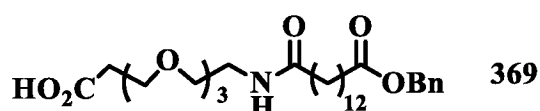
изопропиловым спиртом (три раза) и смешивали с соединением **366** (5,0 г; 16,5 ммоль) в изопропиловом спирте. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 , создаваемой с использованием баллона, при КТ в течение 16 ч и затем фильтровали через набивку целита с промывкой набивки изопропиловым спиртом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (5-25% метанола/дихлорметан), получая светло-желтое масло (2,60 г; выход 57%). MS-ESI m/z: 279,19 ($[M+H]^+$).

Пример 196. Синтез 27-бензил-1-*трет*-бутил-14-оксо-4,7,10-триокса-13-азагептакозан-1,27-диоата (**368**)



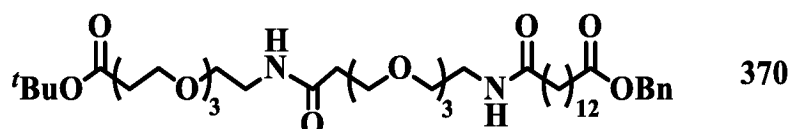
К раствору соединения **363** (2,60 г; 9,35 ммоль) и соединения **367** (3,91 г; 11,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDC·HCl (2,15 г; 11,2 ммоль) и DIPEA (3,6 мл; 20,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли 50 мл дихлорметана и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% метанола/дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение **368** (4,94 г; выход 87%). MS-ESI m/z: 608,40 ($[M+H]^+$).

Пример 197. Синтез 3,16-диоксо-1-фенил-2,20,23,26-тетраокса-17-азаноакозан-29-овой кислоты (**369**)



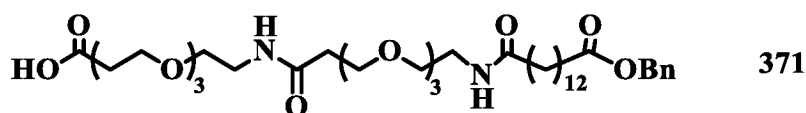
К раствору соединения **368** (4,94 г; 8,14 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли TFA (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха, дважды совместно упаривали с дихлорметаном и остаток сушили с отсасыванием использованием насоса, получая соединение **369** (4,50 г; неочищенный продукт). ESI-MS m/z: 552,35 ($[M+H]^+$).

Пример 198. Синтез 40-бензил-1-*трет*-бутил-14,27-диоксо-4,7,10,17,20,23-гексаокса-13,26-дiazатетраконтан-1,40-диоата (**370**)



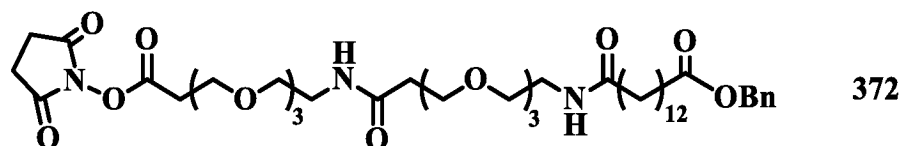
К раствору соединения **369** (4,50 г; неочищенного; 8,14 ммоль) и соединения **367** (1,95 г; 7,00 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли EDC·HCl (1,56 г; 8,14 ммоль) и DIPEA (2,7 мл; 15,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли 50 мл дихлорметана и выливали в делительную воронку, содержащую 50 мл воды. Органическую фазу отделяли, промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% метанола/дихлорметан), получая указанное в заголовке соединение **370** (5,22 г; выход 92%). MS-ESI m/z: 811,52 ([M+H]⁺).

Пример 199. Синтез 3,16,29-триоксо-1-фенил-2,20,23,26,33,36,39-гептаокса-17,30-диазотетраоктан-42-овой кислоты (**371**)



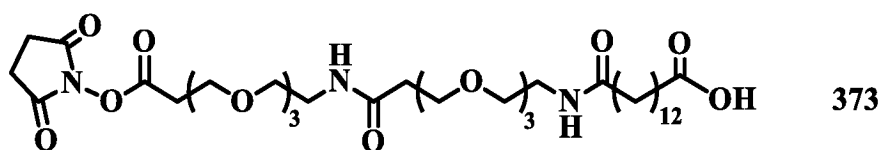
К раствору соединения **370** (5,22 г; 6,44 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха, дважды совместно упаривали с дихлорметаном и остаток сушили с отсасыванием использованием насоса, получая соединение **370** (4,90 г; неочищенный продукт). ESI-MS m/z 755,46 ([M+H]⁺).

Пример 200. Синтез 40-бензил-1-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-14,27-диоксо-4,7,10,17,20,23-гексаокса-13,26-дiazотетраоктан-1,40-диоата (**372**)



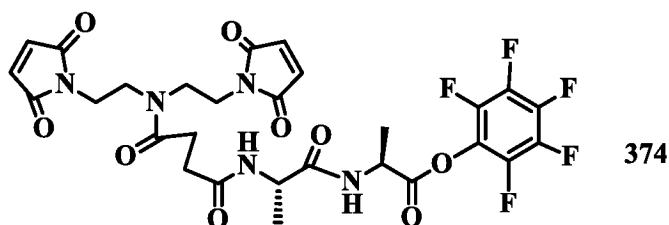
К раствору соединения **371** (4,90 г; неочищенного; 6,44 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли NHS (0,81 г; 7,08 ммоль), EDC·HCl (1,85 г; 9,66 ммоль) и DIPEA (2,8 мл; 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (10-50% этилацетата/петролейный эфир), получая бесцветное масло **372** (4,90 г; выход 90%). ESI-MS m/z: 852,48 ([M+H]⁺).

Пример 201. Синтез 1-((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)-1,14,27-триоксо-4,7,10,17,20,23-гексаокса-13,26-дiazотетраоктан-40-овой кислоты (**373**)



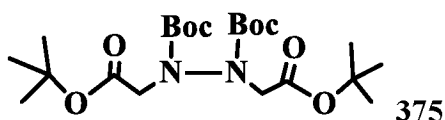
К раствору соединения **372** (4,90 г; 5,75 ммоль) в THF (20 мл) в сосуде для гидрирования добавляли Pd/C (10 масс.%; 0,20 г). Смесь перемешивали под давлением H₂ 1 ат. в течение ночи, фильтровали через целит (фильтрующую среду) и отфильтрованный раствор концентрировали, получая соединение **373** (4,50 г; выход свыше 100%). ESI-MS m/z: 762,44 ([M+H]⁺).

Пример 202. Синтез (S)-перфторфенил-2-((S)-2-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)пропанамидо)пропаноата (**374**)



К раствору (S)-2-((S)-2-(4-(бис(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этил)амино)-4-оксобутанамидо)пропанамидо)пропановой кислоты (47 мг; 0,084 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли EDC (210 мг; 1,10 ммоль) и пентафторфенол (50,0 мг; 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/EtOAc = от 20:1 до 5:1), получая указанное в заголовке соединение **374** (44,6 мг; выход 79%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₈H₂₇F₅N₅O₉: 672,17; обнаружено: 672,17.

Пример 203. Синтез ди-*tert*-бутил-1,2-бис(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (**375**)



К раствору ди-*tert*-бутил-гидразин-1,2-дикарбоксилата (8,01 г; 34,4 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли NaN (60%-ный в масле; 2,76 г; 68,8 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 30 мин добавляли *tert*-бутил-2-бромацетат (14,01 г; 72,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, гасили, добавляя метанол (3 мл), концентрировали, разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), проводили разделение слоев и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, упаривали и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (EtOAc/гексан от

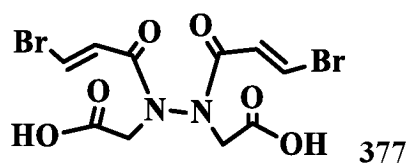
1:5 до 1:3), получая указанное в заголовке соединение (12,98 г; выход 82%) в виде бесцветного масла. MS-ESI m/z : расчит. для $C_{22}H_{41}N_2O_8$ $[M+H]^+$: 461,28; обнаружено: 461,40.

Пример 204. Синтез 2,2'-(гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (**376**)



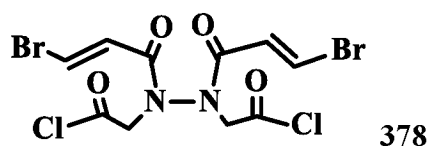
К раствору ди-*трет*-бутил-1,2-бис(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (6,51 г; 14,14 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли HCl (12 М раствор; 10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли диоксаном (20 мл) и толуолом (40 мл), упаривали и досуха упаривали совместно с диоксаном (20 мл) и толуолом (40 мл), получая неочищенный указанный в заголовке продукт для следующей стадии без дальнейшей обработки (2,15 г; выход 103%; чистота приблизительно 93%). MS-ESI m/z : расчит. для $C_4H_9N_2O_4$ $[M+H]^+$: 149,05; обнаружено: 149,40.

Пример 205. Синтез 2,2'-(1,2-бис((*E*)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (**377**)



К раствору 2,2'-(гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (1,10 г; 7,43 ммоль) в смеси THF (50 мл) и NaH_2PO_4 (0,1 М раствора; 80 мл; pH 6,0) добавляли (*E*)-3-бромакрилоилбромид (5,01 г; 23,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч, концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 с элюированием смесью H_2O/CH_3CN (1:9), содержащей 3% муравьиной кислоты, получая указанное в заголовке соединение (2,35 г; выход 77%; чистота приблизительно 93%). MS-ESI m/z : расчит. для $C_{10}H_{11}Br_2N_2O_6$ $[M+H]^+$: 412,89; обнаружено: 413,50.

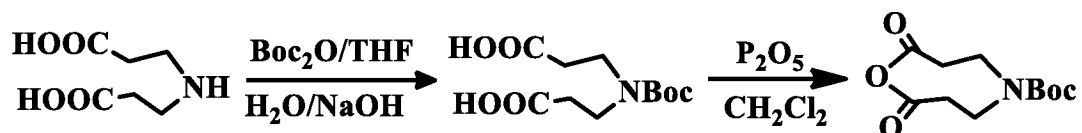
Пример 206. Синтез 2,2'-(1,2-бис((*E*)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил)диацетилхлорида (**378**)



К раствору 2,2'-(1,2-бис((*E*)-3-бромакрилоил)гидразин-1,2-диил)диуксусной кислоты (210 мг; 0,509 ммоль) в дихлорэтане (15 мл) добавляли $(COCl)_2$ (505 мг; 4,01 ммоль), затем добавляли 0,040 мл DMF. После перемешивания при КТ в течение 2 ч смесь

концентрировали и упаривали досуха совместно с дихлорэтаном (2 x 20 мл) и толуолом (2 x 15 мл), получая указанный в заголовке неочищенный продукт (который не был стабильным) для следующей стадии без дополнительной очистки (245 мг; выход 107%). MS-ESI m/z: рассчит. для C₁₀H₉Br₂Cl₂N₂O₄ [M+H]⁺: 448,82; 450,82; 452,82; 454,82; обнаружено: 448,60; 450,60; 452,60; 454,60.

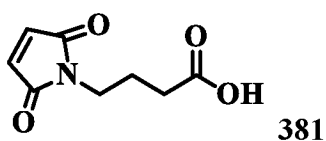
Пример 207. Синтез *трет*-бутил-2,8-диоксо-1,5-оксазокан-5-карбоксилата (**380**)



К раствору 3,3'-азандиилдипропановой кислоты (10,00 г; 62,08 ммоль) в 1,0 М растворе NaOH (300 мл) при 4°C добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (22,10 г; 101,3 ммоль) в 200 мл THF в течение 1 ч. По окончании добавления смесь выдерживали с перемешиванием в течение 2 ч при 4°C. Смесь осторожно подкисляли до pH приблизительно 4, используя 0,2 М раствор H₃PO₄, концентрировали в вакууме, экстрагировали CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄, упаривали и очищали флэш-хроматографией на SiO₂ с элюированием смесью AcOH/MeOH/CH₂Cl₂ (0,01:1:5), получая 3,3'-((*трет*-бутоксикарбонил)азандиил)дипропановую кислоту **379** (13,62 г; выход 84%). ESI-MS m/z: рассчит. для C₁₁H₁₉NO₆ [M+H]⁺: 262,27; обнаружено: 262,40.

К раствору 3,3'-((*трет*-бутоксикарбонил)азандиил)дипропановой кислоты (8,0 г; 30,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C добавляли пентоксид фосфора (8,70 г; 61,30 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при КТ в течение 1 ч, фильтровали через короткую колонку с SiO₂ и промывали колонку смесью EtOAc/CH₂Cl₂ (1:6). Фильтрат концентрировали и растирали со смесью EtOAc/гексан, получая указанное в заголовке соединение **380** (5,64 г; выход 74%). ESI-MS m/z: рассчит. для C₁₁H₁₇NO₅ [M+H]⁺: 244,11; обнаружено: 244,30.

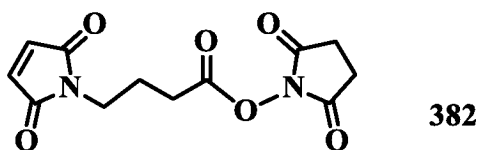
Пример 208. Синтез 4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (**381**)



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 КТ в течение 30 мин реакцию смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч,

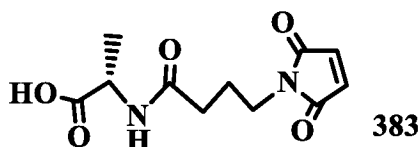
охлаждали до КТ и упаривали под вакуумом, получая остаток, который переносили в ЕА, промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт кристаллизовали из EtOAc и PE, получая белое твердое вещество (400 г; выход 80%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6.71 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2.38 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H).

Пример 209. Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил-4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутаноата (**382**)



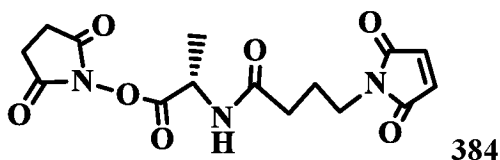
4-(2,5-Диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутановую кислоту (400 г; 2,18 моль; 1,0 экв.) растворяли в CH_2Cl_2 (1,5 л), к раствору добавляли *N*-гидроксиsuccинимид (276 г; 2,40 моль; 1,1 экв.) и DIC (303 г; 2,40 моль; 1,1 экв.) при КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (смесь 1:2 петролейный эфир/EtOAc), получая сложный NHS эфир в виде белого твердого вещества (382 г; выход 63%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6.74 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.68 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H).

Пример 210. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропановой кислоты (**383**)



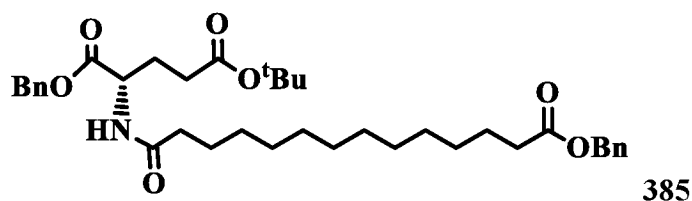
К раствору соединения **382** (7,10 г; 25,35 ммоль) и аланина (3,01 г; 33,80 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли DIPEA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 (подвижная фаза: смесь 10:1 DCM/MeOH с 0,1% муравьиной кислоты), получая соединение **383** (5,21 г; выход 81%). MS-ESI m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: 255,09; обнаружено: 255,15.

Пример 211. Синтез (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропаноата (**384**)



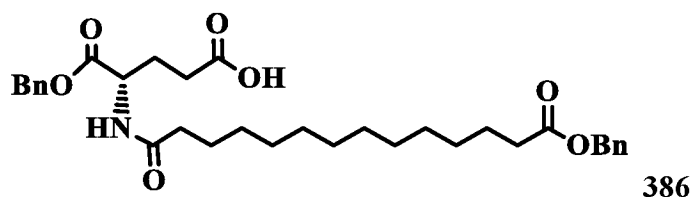
Раствор соединения **383** (5,15 г; 20,26 ммоль), N-гидроксисукцинимид (2,80 г; 24,34 ммоль), EDC (10,28 г; 54,10 ммоль) и DIPEA (5,50 мл; 31,63 ммоль) в DCM (70 мл) перемешивали в течение 6 ч, упаривали в вакууме и очищали на колонке с SiO₂ (подвижная фаза: DCM/EtOAc = 10:1), получая соединение **384** (5,83 г; выход 82%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₁₅H₁₇N₃O₇: 351,11; обнаружено: 351,20.

Пример 212. Синтез (S)-1-бензил-5-*tert*-бутил-2-(14-(бензилокси)-14-оксотетрадеканамидо)пентандиоата (**385**)



Раствор (S)-1-бензил-5-*tert*-бутил-2-аминопентандиоата, соли HCl (8,70 г; 26,39 ммоль), 14-(бензилокси)-14-оксотетрадекановой кислоты (9,19 ммоль), DIPEA (8,0 мл; 46,0 ммоль) и EDC (15,3 г; 80,50 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой (100 мл) и проводили разделение фаз. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл). Органические фазы объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/EtOAc = от 20:1 до 5:1), получая указанное в заголовке соединение **385** (13,65 г; выход 83%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₇H₅₄NO₇: 624,38; обнаружено: 624,38.

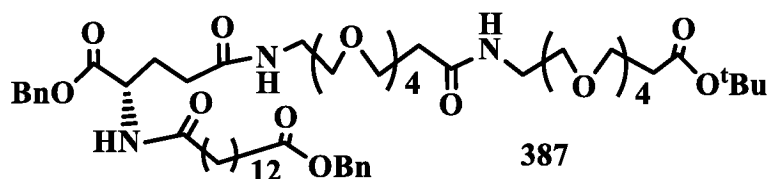
Пример 213. Синтез (S)-5-(бензилокси)-4-(14-(бензилокси)-14-оксотетрадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (**386**)



Соединение **385** (12,50 г; 20,05 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл) при 4°C и обрабатывали соляной кислотой (10 мл; конц. 36%-ной) в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (20 мл) и DMF (20 мл), упаривали при 15°C, получая указанное в заголовке соединение **386** (11,26 г; выход 99%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₃H₄₆NO₇: 568,32; обнаружено: 568,34.

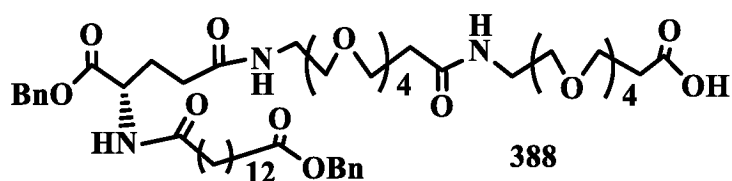
Пример 214. Синтез (S)-35,49-добензил-1-*tert*-бутил-16,32,37-триоксо-3,6,9,12,19,22,25,28-октаокса-15,31,36-триазанонатетраконтан-1,35,49-трикарбоксилата

(387)



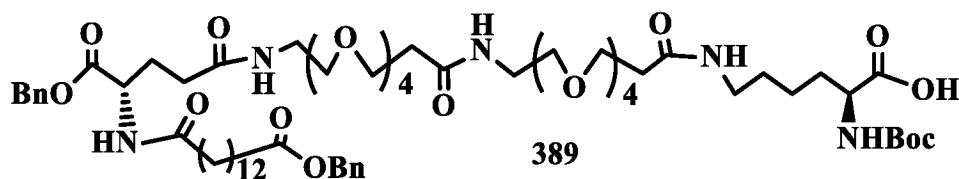
Смесь соединения **386** (10,70 г; 18,86 ммоль), *tert*-бутил-1-амино-15-оксо-3,6,9,12,19,22,25,28-октаокса-16-азагентаконтан-31-оата, соли HCl (11,45 г; 18,93 ммоль), EDC (9,51 г; 50,01 ммоль) и DIPEA (4,00 мл; 23,00 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) перемешивали в течение ночи, разбавляли рассолом (100 мл) и проводили разделение фаз. Водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (100 мл). Органические фазы объединяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/EtOAc = от 10:1 до 4:1), получая указанное в заголовке соединение **387** (18,15 г; выход 86%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₅₉H₉₆N₃O₁₇: 1118,67; обнаружено: 1118,80.

Пример 215. Синтез (S)-18-((бензилокси)карбонил)-3,16,21,37-тетраоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38-триазатрипентаконтан-53-овой кислоты (**388**)



Соединение **387** (10,50 г; 9,39 ммоль) растворяли в диоксане (45 мл) при 4°C и обрабатывали соляной кислотой (15 мл; конц. 36%-ной) в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (20 мл) и DMF (20 мл), упаривали при 15°C и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH = от 10:1 до 6:1), получая указанное в заголовке соединение **388** (8,67 г; выход 87%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₅₅H₈₈N₃O₁₇: 1062,60; обнаружено: 1062,68.

Пример 216. Синтез (18S,59S)-18-((бензилокси)карбонил)-59-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-3,16,21,37,53-пентаоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38,54-тетраазагексаконтан-60-овой кислоты (**389**)

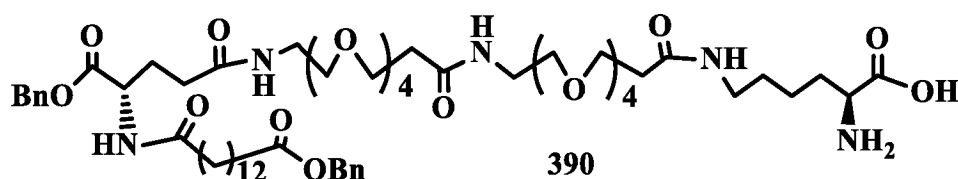


Раствор соединения **388** (8,50 г; 8,01 ммоль), N-гидроксисукцинимид (3,20 г; 27,82 ммоль), EDC (10,28 г; 54,10 ммоль) и DIPEA (6,00 мл; 34,51 ммоль) в THF (150 мл)

перемешивали в течение 6 ч и упаривали в вакууме, получая неочищенный сложный N-сукцинимидиловый эфир (S)-18-((бензилокси)карбонил)-3,16,21,37-тетраоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38-триазатрипентаконтан-53-овой кислоты для применения на следующей стадии без очистки.

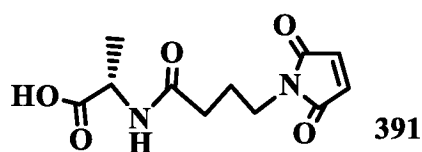
К раствору (S)-6-амино-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты, соли HCl (2,75 г; 9,73 ммоль) в DMF (100 мл) и 1,0 М растворе Na₂PO₄ (pH 7,5; 55 мл) добавляли полученный выше сложный N-сукцинимидиловый эфир в виде четырех порций в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 часов. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH = от 10:1 до 4:1), получая указанное в заголовке соединение **389** (8,16 г; выход 79%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₆₆H₁₀₈N₅O₂₀: 1289,75; обнаружено: 1289,90.

Пример 217. Синтез (18S,59S)-59-амино-18-((бензилокси)карбонил)-3,16,21,37,53-пентаоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38,54-тетраазагексаконтан-60-овой кислоты, соли HCl (**390**)



Соединение **389** (8,10 г; 6,28 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) при 4°C и обрабатывали соляной кислотой (15 мл; конц. 36%-ной) в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (20 мл) и DMF (20 мл), упаривали при 15°C, получая неочищенное указанное в заголовке соединение **390** (7,71 г; выход 100%) для следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₆₁H₈₈N₃O₁₇: 1190,70; обнаружено: 1190,78.

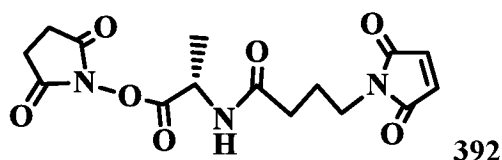
Пример 218. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-пропановой кислоты (**391**)



К раствору соединения **301** (7,10 г; 25,35 ммоль) и аланина (3,01 г; 33,80 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли DIPEA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь

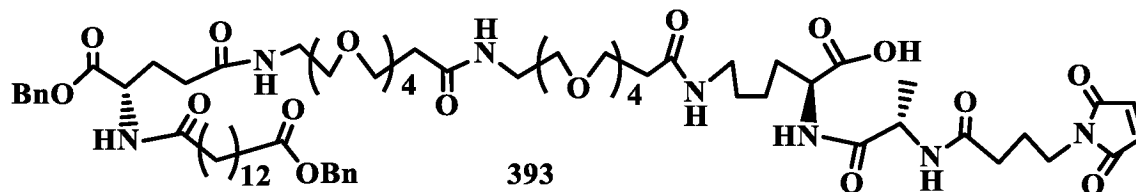
концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 (подвижная фаза: смесь 10:1 DCM/MeOH с 0,1% муравьиной кислоты), получая соединение **391** (5,21 г; выход 81%). MS-ESI m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$: 255,09; обнаружено: 255,15.

Пример 219. Синтез (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропаноата (**392**)



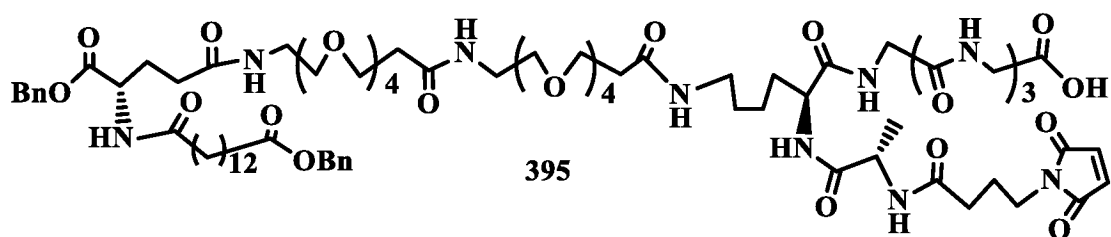
Раствор соединения **391** (5,15 г; 20,26 ммоль), N-гидроксисукцинимид (2,80 г; 24,34 ммоль), EDC (10,28 г; 54,10 ммоль) и DIPEA (5,50 мл; 31,63 ммоль) в DCM (70 мл) перемешивали в течение 6 ч, упаривали в вакууме и очищали на колонке с SiO_2 (подвижная фаза: DCM/EtOAc = 10:1), получая соединение **392** (5,83 г; выход 82%). MS-ESI m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$: 351,11; обнаружено: 351,20.

Пример 220. Синтез (18S,59S)-18-((бензилокси)карбонил)-59-((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)-3,16,21,37,53-пентаоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38,54-тетраазагексаконтан-60-овой кислоты (**393**)



К раствору соединения **390** (7,61 г; 6,39 ммоль) и соединения **392** (2,90 г; 8,280 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли DIPEA (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с SiO_2 (подвижная фаза: смесь 10:1 DCM/MeOH с 0,1% муравьиной кислоты), получая соединение **393** (7,10 г; выход 78%). MS-ESI m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{72}\text{H}_{112}\text{N}_7\text{O}_{22}$: 1426,7782; обнаружено: 1426,7820.

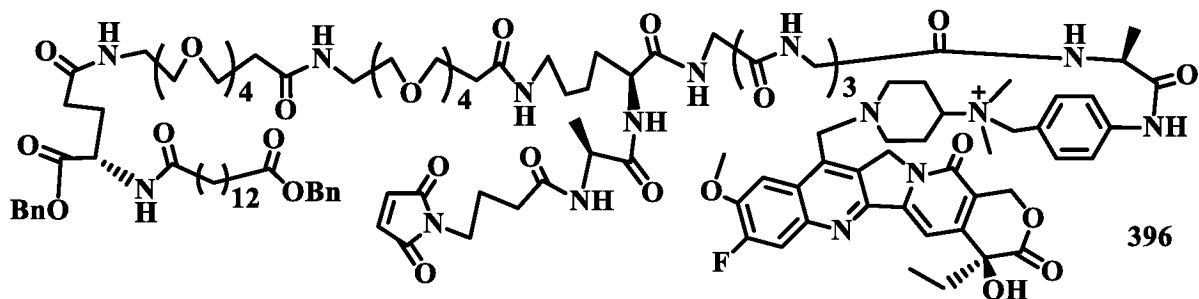
Пример 221. Синтез (18S,59S)-18-((бензилокси)карбонил)-59-((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)-3,16,21,37,53,60,63,66,69-нонаоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38,54,61,64,67,70-октаазадогептаконтан-72-овой кислоты (**395**)



Раствор соединения **393** (7,05 г; 4,94 ммоль), N-гидроксисукцинимид (0,92 г; 8,00 ммоль), EDC (3,01 г; 15,84 ммоль) и DIPEA (1,00 мл; 5,75 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение 6 ч и упаривали в вакууме, получая неочищенное соединение **394** (сложный N-сукцинимидиловый эфир соединения **393**) для применения на следующей стадии без очистки.

К раствору 2-(2-(2-аминоацетида)ацетида)уксусной кислоты (gly-gly-gly), соли HCl (1,67 г; 7,40 ммоль) в DMF (40 мл) и 1,0 M растворе Na₂PO₄ (pH 7,5; 15 мл) добавляли указанное выше соединение **394** в виде четырех порций в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 часов. После концентрирования остаток очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH = от 10:1 до 7:1), получая указанное в заголовке соединения **395** (8,16 г; выход 79%). MS-ESI m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₇₈H₁₂₁N₁₀O₂₅: 1597,8426; обнаружено: 1597,8495.

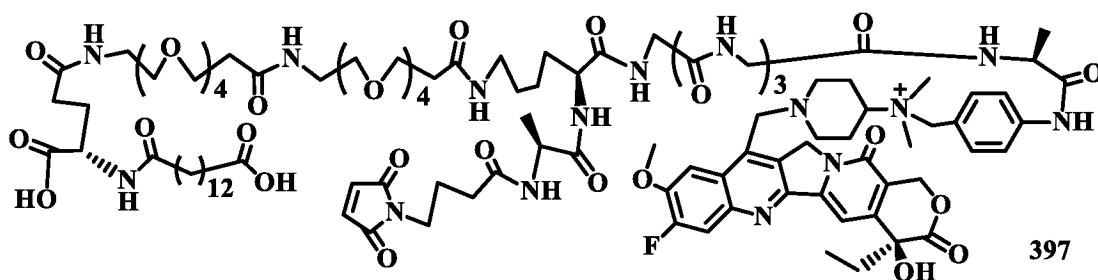
Пример 222. Синтез формиата N-(4-((18S,61S,76S)-18-((бензилокси)карбонил)-61-((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)-76-метил-3,16,21,38,55,62,65,68,71,74-декаоксо-1-фенил-2,25,29,32,35,42,46,49,52-нонаокса-17,22,39,56,63,66,69,72,75-нонаазагептагептаконтанамидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**396**)



Раствор соединения **395** (251 мг; 0,157 ммоль), соединения **28**, соли TFA (147,8 мг; 0,157 ммоль), EDC (101 мг; 0,526 ммоль) и DIPEA (0,10 мл; 0,575 ммоль) в DMA (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь упаривали в вакууме и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 0,5% муравьиной кислоты; Ø = 3 см, ν = 20 мл/мин; от 90% воды до 30% воды за 45 мин), получая соединение

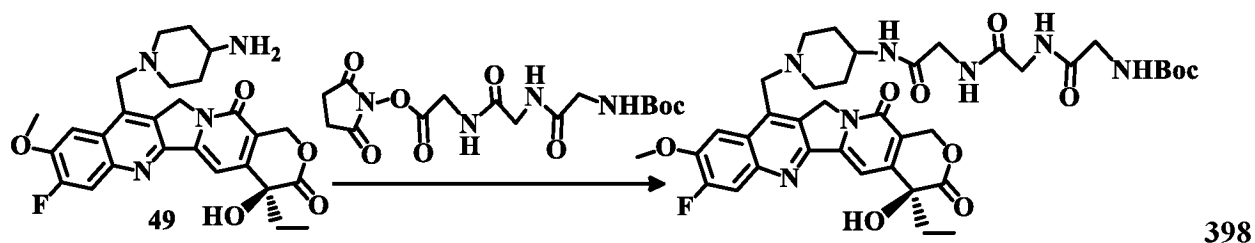
396 (235,8 мг; выход 62%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{121}H_{171}FN_{17}O_{31}$: 2377,2305; обнаружено: 2377,2415.

Пример 223. Синтез N-(4-((2S,17S,60S)-60,74-дикарбокси-17-((S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)пропанамидо)-2-метил-4,7,10,13,16,23,40,57,62-нонаоксо-26,29,32,36,43,46,49,53-октаокса-3,6,9,12,15,22,39,56,61-нонаазатетрагептаконтан-амидо)бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (**397**)



Соединение **396** (110 мг; 0,0454 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали TFA (4 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (5 мл) и DMF (5 мл), упаривали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 0,5% муравьиной кислоты; $\varnothing = 3$ см; $v = 20$ мл/мин; от 95% воды до 30% воды за 45 мин), получая соединение **397** (70,2 мг; выход 69%). ESI-MS m/z : M^+ рассчит. для $C_{107}H_{159}FN_{17}O_{31}$: 2197,1366; обнаружено: 2197,1410.

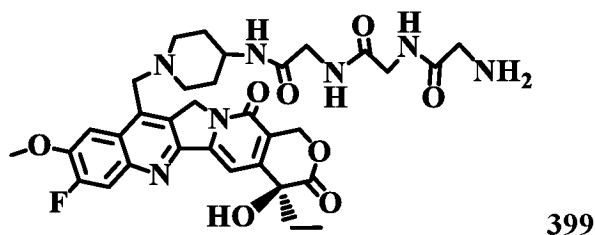
Пример 224. Синтез (S)-трет-бутил-(2-((2-((2-((1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (**398**)



В раствор (S)-11-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона, соли HCl (**49**) (0,805 г; 1,478 ммоль) в DMF (25 мл) и 0,1 М растворе NaH_2PO_4 (pH 7,5; 50 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил-2,2-диметил-4,7,10-триоксо-3-окса-5,8,11-триазатридекан-13-оат (0,855 г; 2,214 ммоль) в виде 4 порций в течение 3 ч. По окончании добавления смесь

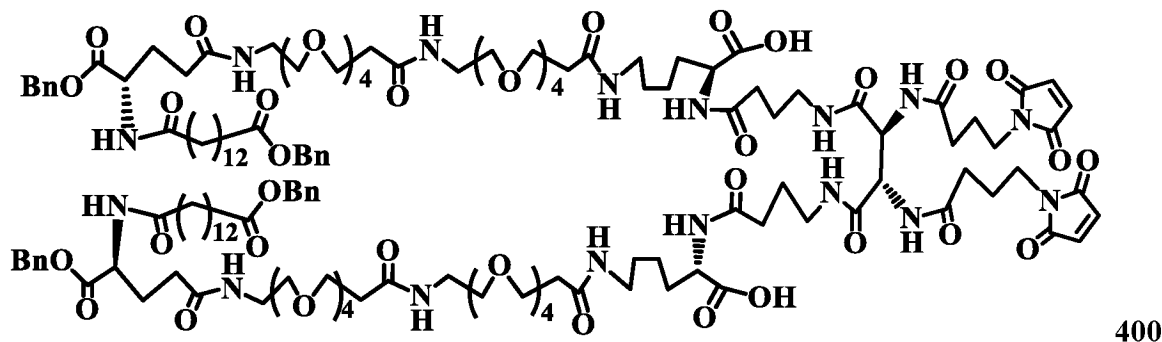
перемешивали в течение еще 2 ч, концентрировали, экстрагировали смесью EtOAc/*n*-бутанол (1:1; 15 мл x 3). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH = от 12:1 до 7:1), получая указанное в заголовке соединение **398** (0,841 г; выход 73%). MS-ESI *m/z*: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₈H₄₇FN₇O₁₀: 780,3369; обнаружено: 780,3415.

Пример 225. Синтез (S)-2-амино-N-(2-(((2-(((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)ацетамида, соли HCl



Соединение **398** (0,810 г; 1,039 ммоль) растворяли в диоксане (25 мл) при 4°C и обрабатывали соляной кислотой (10 мл; конц. 36%-ной) в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (15 мл) и DMF (15 мл), упаривали при 15°C, получая неочищенное указанное в заголовке соединение **399** (0,744 г; выход 100%) для следующей стадии без дополнительной очистки. MS-ESI *m/z*: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₃H₃₉FN₇O₈: 680,2845; обнаружено: 680,2895.

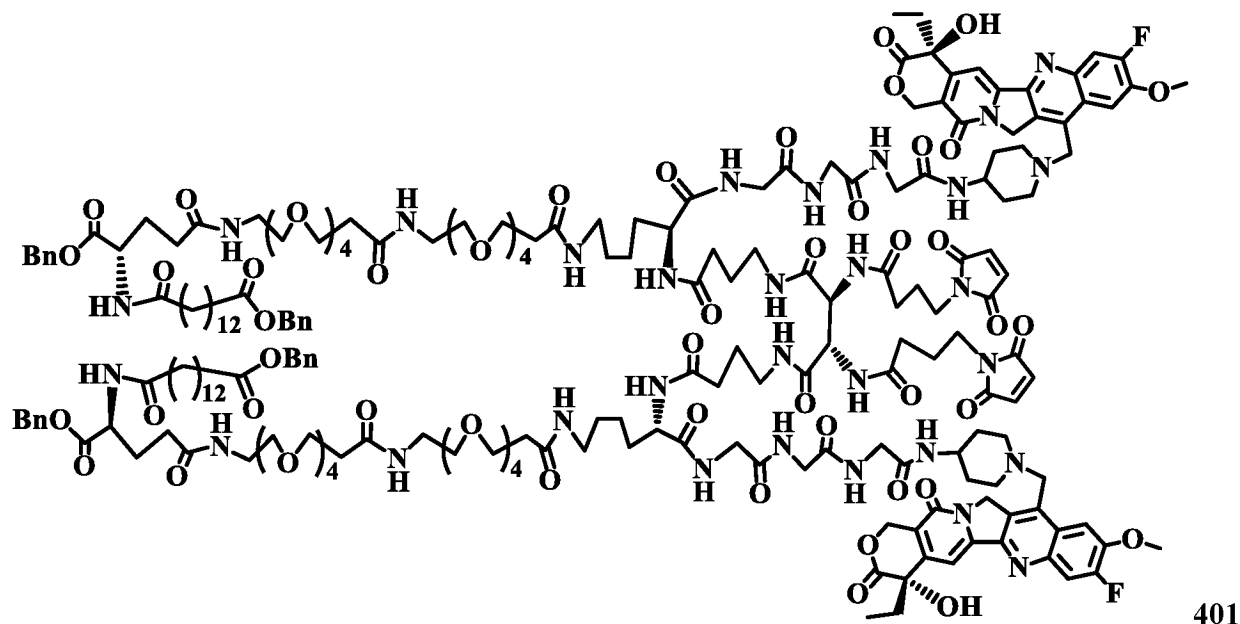
Пример 226. Синтез (2S,10S,11S,19S)-2,19-бис((S)-18-((бензилокси)карбонил)-3,16,21,37,53-пентаоксо-1-фенил-2,25,28,31,34,41,44,47,50-нонаокса-17,22,38,54-тетраазаоктапентаконтан-58-ил)-10,11-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-4,9,12,17-тетраоксо-3,8,13,18-тетраазаикозан-1,20-диовой кислоты (**400**)



К раствору соединения **390** (2,78 г; 2,267 ммоль) и соединения **176** (0,951 г; 1,129 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C добавляли DIPEA (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Далее реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с SiO₂ (подвижная фаза: DCM/MeOH = от

10:1 до 3:1 с 0,1% муравьиной кислоты), получая соединение **400** (2,432 г; выход 72%). MS-ESI m/z: $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{150}H_{231}N_{16}O_{46}$: 2992,6229; обнаружено: 2992,6295.

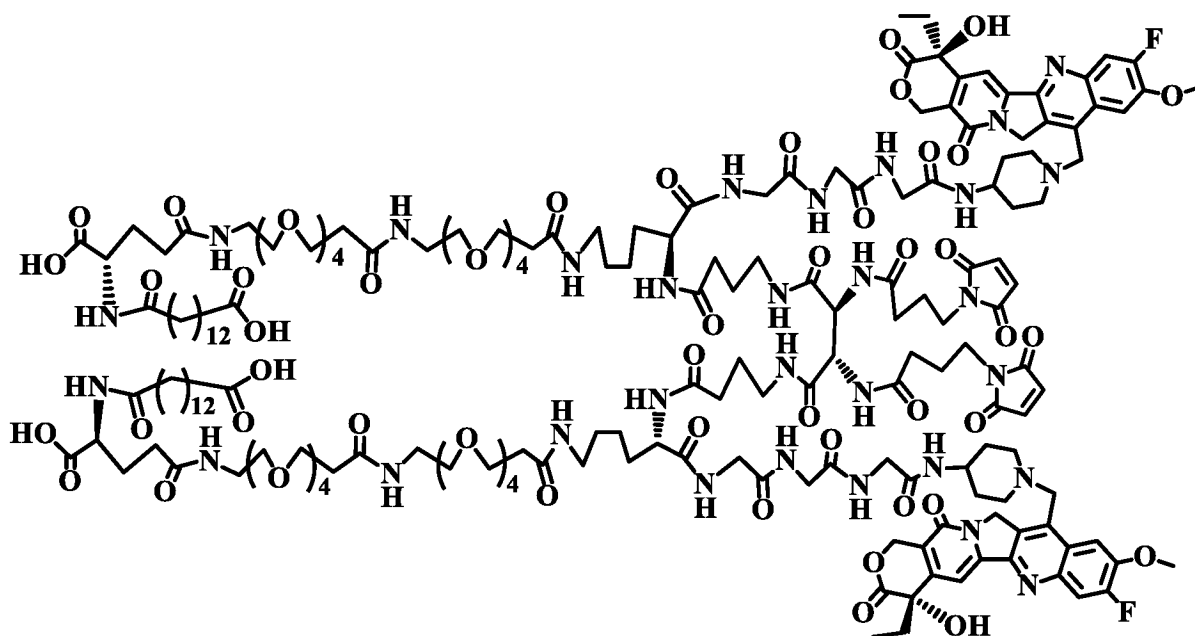
Пример 227. Синтез (15S,56S,64S,65S,73S,114S)-тетрабензил-64,65-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-56,73-бис((2-((2-((2-((1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)метил)-пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)-13,18,34,50,58,63,66,71,79,95,111,116-додекаоксо-22,25,28,31,38,41,44,47,82,85,88,91,98,101,104,107-гексадекаоксо-14,19,35,51,57,62,67,72,78,94,110,115-додекаазаоктакозагектан-1,15,114,128-тетракарбоксилата (**401**)



Раствор соединения **399** (0,150 г; 0,209 ммоль), соединения **400** (0,312 г; 0,104 ммоль), EDC (0,252 г; 1,311 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали в течение 8 ч, упаривали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (дихлорметан/MeOH = от 10:1 до 7:1), получая указанное в заголовке соединения **401** (0,301 г; выход 67%). MS-ESI m/z: $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{216}H_{303}F_2N_{30}O_{60}$: 4315,1550; обнаружено: 4315,1685.

Пример 228. Синтез (15S,56S,64S,65S,73S,114S)-64,65-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-56,73-бис((2-((2-((2-((1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамоил)-13,18,34,50,58,63,66,71,79,95,111,116-додекаоксо-

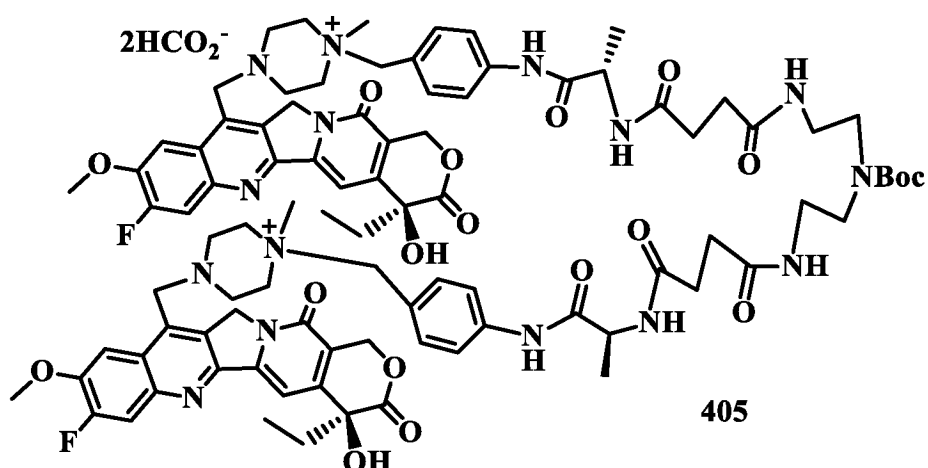
22,25,28,31,38,41,44,47,82,85,88,91,98,101,104,107-гексадекаокса-
14,19,35,51,57,62,67,72,78,94,110,115-додеказаоктакозагектан-1,15,114,128-
тетракарбоновой кислоты (**402**)



402

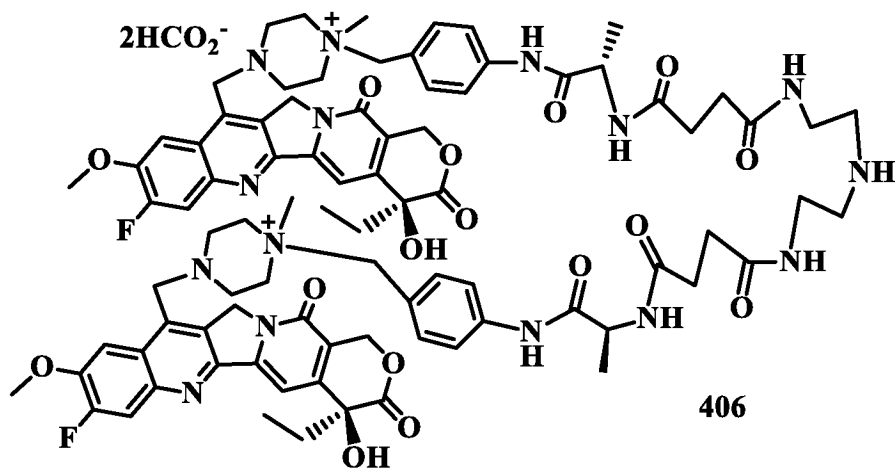
Соединение **401** (105 мг; 0,0243 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали TFA (4 мл) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом (5 мл) и DMF (5 мл), упаривали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 0,5% муравьиной кислоты; $\varnothing = 3$ см; $v = 20$ мл/мин; от 95% воды до 30% воды за 45 мин), получая соединение **402** (65,3 мг; выход 68%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{188}H_{279}F_2N_{30}O_{60}$: 3954,9672; обнаружено: 3954,9785.

Пример 229. Синтез формиата (S)-1,1'-((((((2S,20S)-11-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия) (**405**)



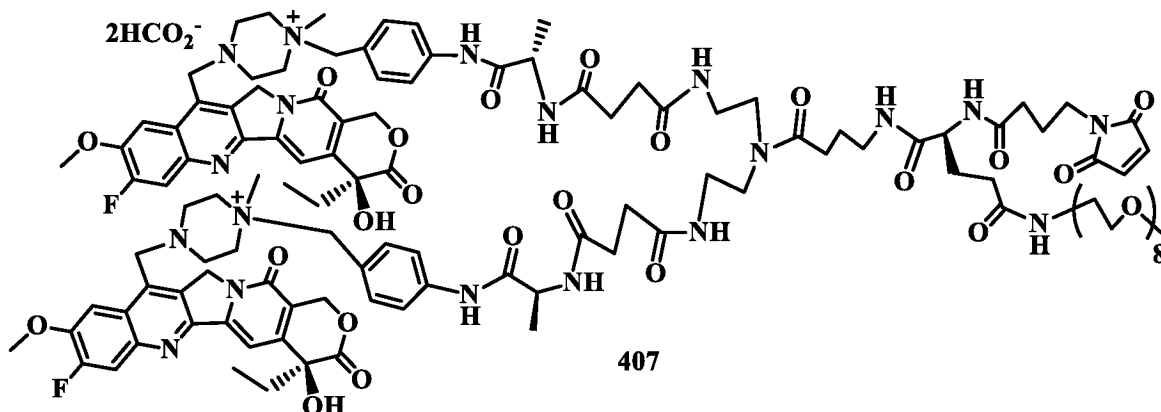
Раствор соединения **40** (96 мг; 0,132 ммоль) и соединения **53** (26 мг; 0,066 ммоль) в DMF (3 мл) охлаждали до 0°C, к раствору добавляли HATU (50 мг; 0,132 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (46 мкл; 0,264 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **405** (80 мг; выход 67%). ESI-MS m/z: $[M]^{2+}$ рассчит. для $C_{91}H_{109}F_2N_{15}O_{18}$: 868,90; обнаружено: 868,92.

Пример 230. Синтез формиата (S)-1,1'-((((((2S,20S)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил)бис(4,1-фенилен))бис(метилен)))-бис(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия) (**406**)



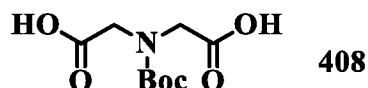
Соединение **405** (80,1 мг; 0,043 ммоль) растворяли в смеси TFA/DCM (1 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая соединение **406** (74,55 мг; выход 101%). ESI-MS m/z: $[M]^{2+}$ рассчит. для $C_{86}H_{101}F_2N_{15}O_{16}$: 818,8754; обнаружено: 818,8810.

Пример 231. Синтез формиата (S)-1,1'-((((((2S,20S)-11-((S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31-диоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32-диазагексатриаконтан-36-оил)-2,20-диметил-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диоил)бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия) (407)



Соединение 406 (74,0 мг; 0,043 ммоль) и соединение 7 (39 мг; 0,0516 ммоль) растворяли в DMF (3 мл), охлаждали до примерно 0°C и затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл; 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 2% муравьиной кислоты), получая соединение 407 (42 мг; выход 45%). ESI-MS m/z: M²⁺ расчит. для C₁₂₀H₁₅₇F₂N₁₉O₃₀: 1191,06; обнаружено: 1191,07.

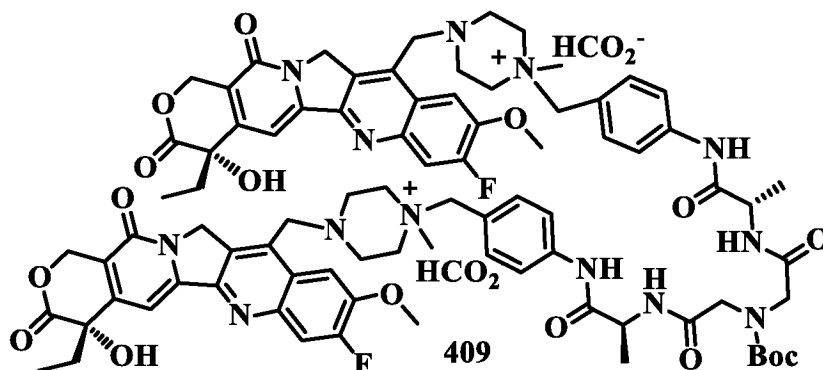
Пример 232. Синтез 2,2'-((*tert*-бутоксикарбонил)азандиил)диуксусной кислоты (408)



Иминодиуксусную кислоту (5,0 г; 37,6 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и воде (50 мл), смешивали с NaHCO₃ (12,6 г; 150 ммоль). Медленно добавляли Boc₂O (9,8 г; 45,1 ммоль) при примерно 5°C, затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 суток. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), промывали этилацетатом (2 × 30 мл) и затем pH подвели до 1,0, используя концентрированную HCl. Раствор экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл) и объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, растирали со смесью этилацетат/петролейный эфир, получая белое твердое вещество (5,5 г; выход 63%). ESI-MS

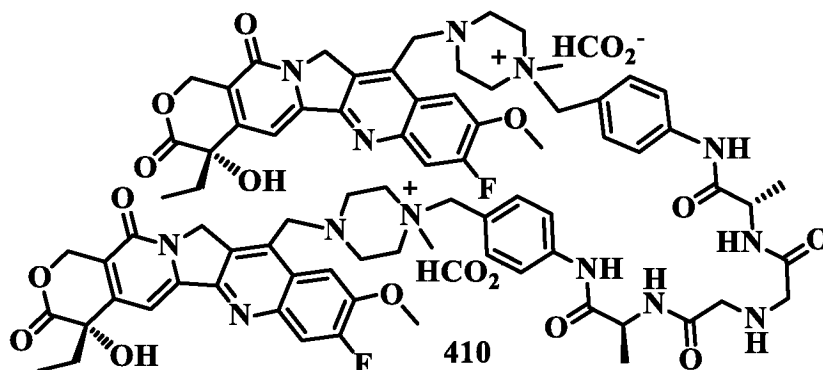
m/z: $[M+H]^+$ рассчит. для $C_9H_{15}NO_6$: 234,09; обнаружено: 234,09.

Пример 233. Синтез формиата (S)-1,1'-((((2S,2'S)-2,2'-((2,2'-((*tert*-бутоксикарбонил)азандиил)бис(ацетил))бис(азандиил))бис(пропаноил))бис(азандиил))-бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия) (409)



К раствору соединения **40** (109 мг; 0,12 ммоль) и соединения **408** (14 мг; 0,06 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (50 мг; 0,132 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (84 мкл; 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **409** (61 мг; выход 62%). ESI-MS m/z: $[M]^{2+}$ рассчит. для $C_{83}H_{95}F_2N_{13}O_{16}$: 783,85; обнаружено: 783,85.

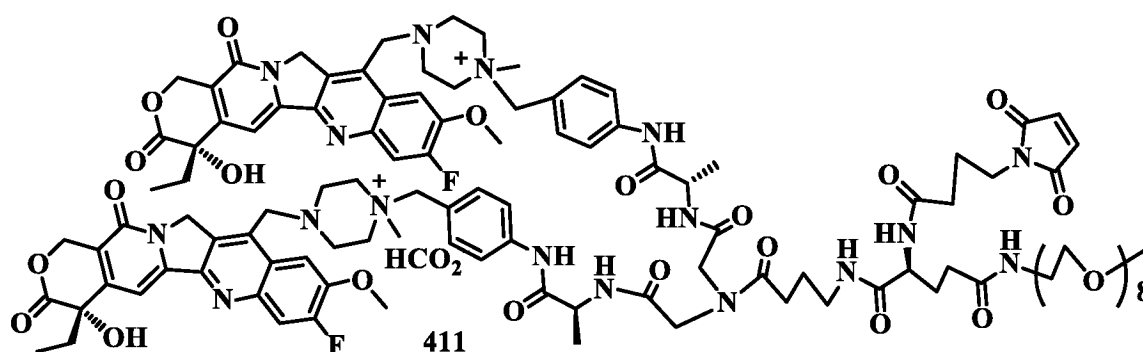
Пример 234. Синтез формиата (S)-1,1'-((((2S,2'S)-2,2'-((2,2'-азандиил)бис(ацетил))бис(азандиил))бис(пропаноил))бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия) (410)



Соединение **409** (61 мг; 0,036 ммоль) растворяли в TFA/DCM (1 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли толуолом (4 мл) и

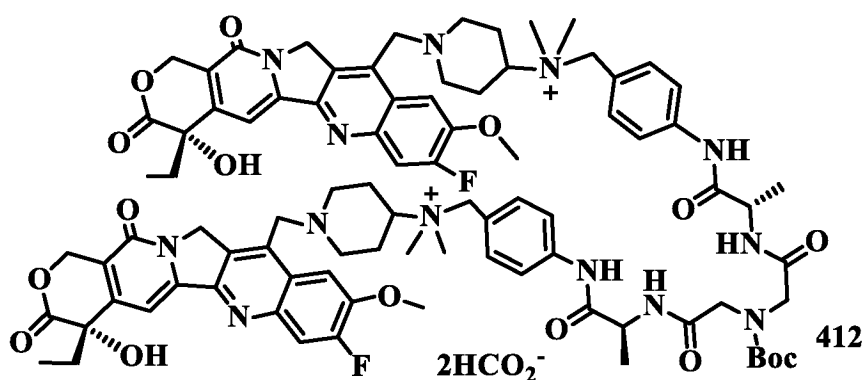
концентрировали досуха, получая соединение **410** (59,3 мг; выход свыше 100%). ESI-MS m/z : $[M]^{2+}$ расчит. для $C_{78}H_{87}F_2N_{13}O_{14}$: 733,82; обнаружено: 733,82.

Пример 235. Синтез формиата 1-(4-((30S,41S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-37-(2-(((S)-1-(((4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метил-пиперазин-1-ий-1-ил)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-41-метил-27,31,36,39-тетраоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37,40-тетраазодотетраконтанамидо)-бензил)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-метилпиперазин-1-ия (**411**)



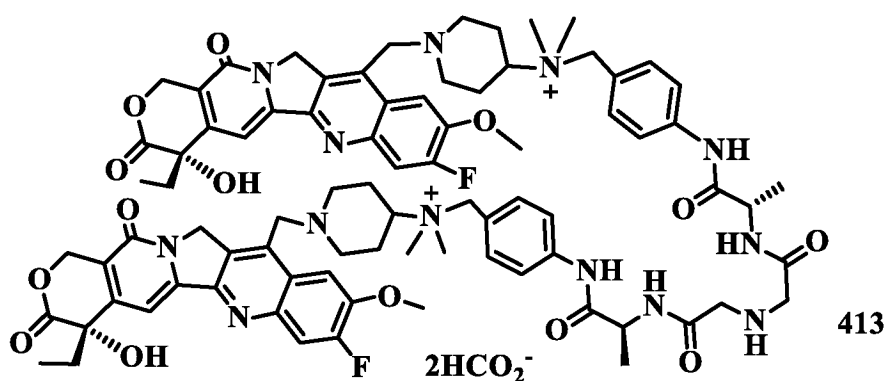
К раствору соединения **410** (65 мг; 0,036 ммоль) и соединения **6** (27 мг; 0,036 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденного до 0°C, добавляли HATU (17,5 мг; 0,046 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (26 мкл; 0,144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 2% муравьиной кислоты), получая соединение **411** (39 мг; выход 62%). ESI-MS m/z : $[M]^{2+}$ расчит. для $C_{112}H_{143}F_2N_{17}O_{28}$: 1106,01; обнаружено: 1106,01.

Пример 236. Синтез формиата (S)-N,N'-((((2S,2'S)-2,2'-((2,2'-((мет-бутоксикарбонил)азандиил)бис(ацетил))бис(азандиил))бис(пропаноил))бис(азандиил))-бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (**412**)



К раствору соединения **28** (106 мг; 0,113 ммоль) и соединения **408** (13 мг; 0,056 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (43 мг; 0,113 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (39 мкл; 0,226 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **412** (71 мг; выход 74%). ESI-MS m/z: [M]²⁺ рассчит. для C₈₇H₁₀₃F₂N₁₃O₁₆: 811,8801; обнаружено: 811,8875.

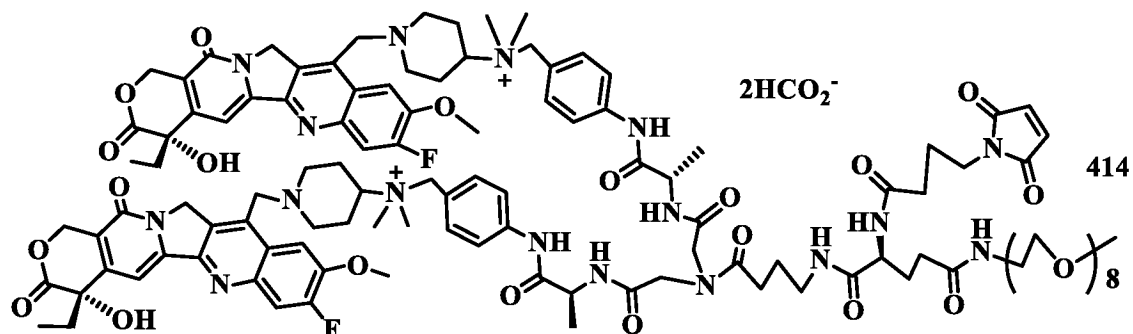
Пример 237. Синтез формиата (S)-N,N'-((((2S,2'S)-2,2'-((2,2'-азандиилбис(ацетил))бис-(азандиил))бис(пропаноил))бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен))бис(1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия) (**413**)



Соединение **412** (71 мг; 0,041 ммоль) растворяли в TFA/DCM (1 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли толуолом (5 мл) и концентрировали досуха, получая соединение **413** (70 мг; выход свыше 100%). ESI-MS m/z: [M]²⁺ рассчит. для C₈₂H₉₅F₂N₁₃O₁₄: 761,8539; обнаружено: 761,8595.

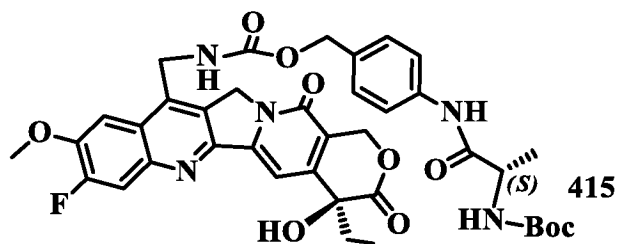
Пример 238. Синтез формиата N-(4-(((30S,41S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-37-(2-(((S)-1-(((4-(((1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперидин-4-ил)диметиламмоний)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-

ил)амино)-2-оксоэтил)-41-метил-27,31,36,39-тетраоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37,40-тетраазодотетраконтанамидо)-бензил)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N,N-диметилпиперидин-4-аминия (414)



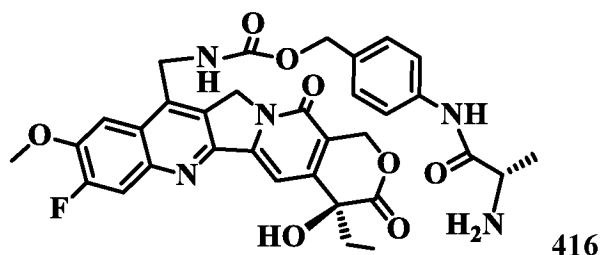
К раствору соединения **413** (70 мг; приблизительно 0,041 ммоль) и соединения **6** (32 мг; 0,041 ммоль) в DMF (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (19 мг; 0,049 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (28 мкл; 0,164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **414** (43 мг; выход 45%). ESI-MS m/z: [M]²⁺ расчит. для C₁₁₆H₁₅₁F₂N₁₇O₂₈: 1134,04; обнаружено: 1134,04.

Пример 239. Синтез 4-((S)-2-((*mpet*-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)-бензил-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамата (**415**)



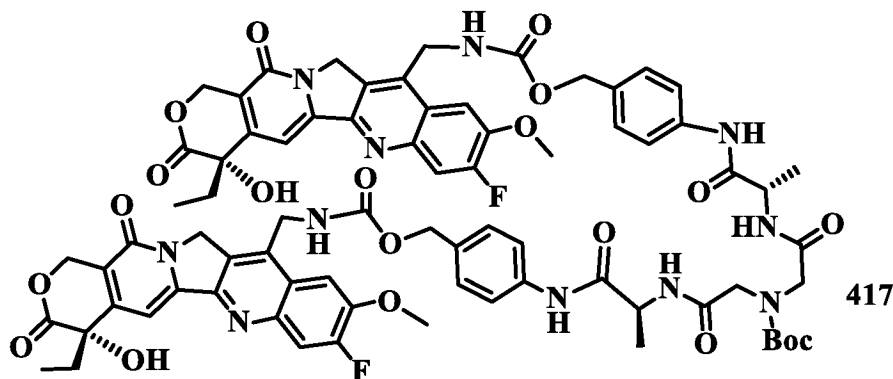
К раствору соединения **15** (83 мг; 0,282 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли трифосген (30 мг; 0,094 ммоль) и триэтиламин (37 мкл; 0,282 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, концентрировали досуха. Соединение **30** (100 мг; 0,235 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и охлаждали до 0°C, к раствору добавляли триэтиламин (37 мкл; 0,282 ммоль) и указанный выше хлорформат. По завершении добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **415** (122 мг; выход 70%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ расчит. для C₃₈H₄₀FN₅O₁₀: 746,2838; обнаружено: 746,2898.

Пример 240. Синтез 4-((S)-2-аминопропаноидо)бензил-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамата (**416**)



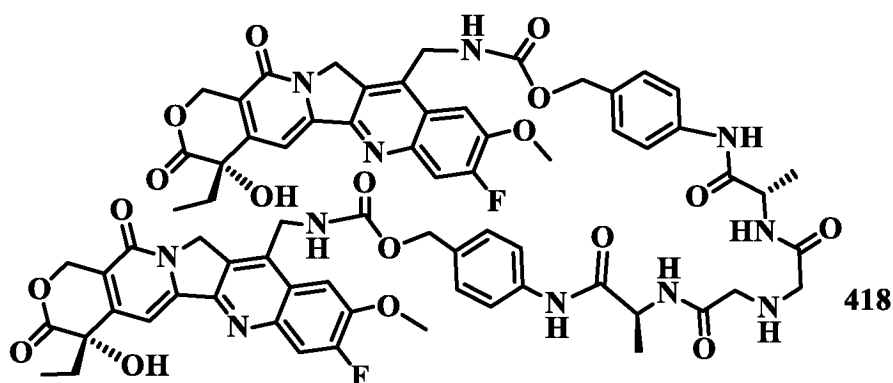
Соединение **415** (122,5 мг; 0,164 ммоль) растворяли в TFA/DCM (1 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли толуолом (4 мл) и концентрировали досуха, получая соединение **416** (120,2 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{33}H_{32}FN_5O_8$: 646,22; обнаружено: 646,22.

Пример 241. Синтез *трет*-бутил-бис(2-(((S)-1-((4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино-[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамоил)окси)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (**417**)



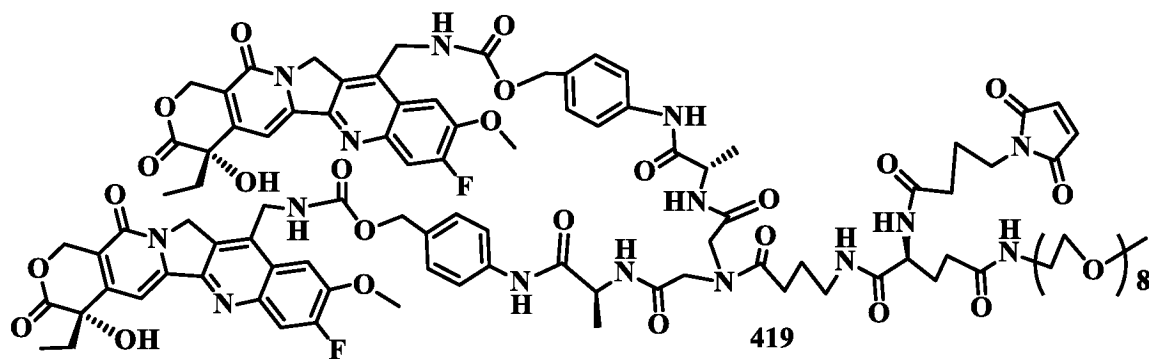
К раствору соединения **416** (120 мг; 0,164 ммоль) и соединения **408** (19 мг; 0,082 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (62 мг; 0,164 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (57 мкл; 0,328 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч, концентрировали и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **417** (171 мг; выход 70%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{75}H_{76}F_2N_{11}O_{20}$: 1488,5237; обнаружено: 1488,5295.

Пример 242. Синтез (((2*S*,2'*S*)-2,2'-((2,2'-азандиилбис(ацетил))бис(азандиил))-бис(пропаноил))бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен)бис(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамата) (**418**)



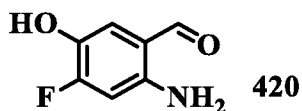
Соединение **417** (171 мг; 0,115 ммоль) растворяли в TFA/DCM (1 мл/3 мл) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая соединение **418** (172 мг; выход свыше 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{70}H_{68}F_2N_{11}O_{18}$: 1388,46; обнаружено: 1388,46.

Пример 243. Синтез (((((2S,2'S)-2,2'-(((S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31,36-триоксо-37-(2-оксоэтил)-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37-триазанонатриаконтан-39-оил)бис(азандиил))бис(пропаноил))-бис(азандиил))бис(4,1-фенилен))бис(метилен)бис(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамата) (**419**)



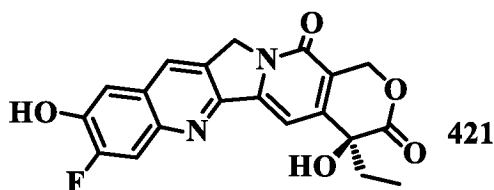
К раствору соединения **418** (172 мг; 0,115 ммоль) и соединения **6** (87 мг; 0,115 ммоль) в DMF (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли HATU (52 мг; 0,138 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (40 мкл; 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **419** (122 мг; выход 50%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{104}H_{123}F_2N_{15}O_{32}$: 2132,84; обнаружено: 2132,84.

Пример 244. Синтез 2-амино-4-фтор-5-гидроксибензальдегида (**420**)



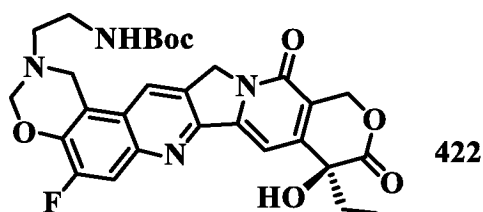
К раствору 4-фтор-3-метоксибензальдегида (770 мг; 5,0 ммоль) в концентрированной серной кислоте (10 мл) при 0°C по каплям добавляли дымящую азотную кислоту (95%-ную; 315 мг; 4,8 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем выливали в ледяную воду и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и затем сушили. Полученный остаток растворяли в DMF (20 мл), добавляли хлорид лития (1,6 г; 25 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем выливали в воду и по каплям добавляли концентрированную соляную кислоту до достижения pH 4. Раствор экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали в вакууме. К полученному остатку добавляли смесь этанол/вода (25 мл; 4:1), порошок железа (1,21 г; 22 ммоль) и хлорид аммония (433 мг; 8,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и далее твердое вещество отфильтровывали. К фильтрату добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали рассолом, сушили и концентрировали, очищали колоночной хроматографией, получая указанное в заголовке соединение (125 мг; выход 16%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_7H_6FNO_2$: 156,04; обнаружено: 156,04.

Пример 245. Синтез (S)-4-этил-8-фтор-4,9-дигидрокси-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H,12H)-диона (**421**)



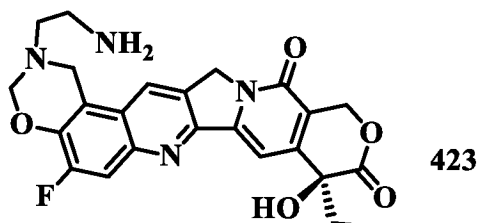
Соединение **420** (0,125 г; 0,805 ммоль) и соединение **25** (0,202 г; 0,76 ммоль) растворяли в безводном толуоле (40 мл) и добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (13 мг; 0,076 ммоль). Суспензию нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 суток и оставляли охлаждаться до КТ. После удаления примерно двух третей толуола остаток фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном, сушили на воздухе, получая соединение **421** (0,26 г; выход 90%) в виде серого порошкообразного твердого вещества. ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ расчит. для $C_{20}H_{16}FN_2O_5$: 383,10; обнаружено: 383,10.

Пример 246. Синтез (S)-*трет*-бутил-(2-(9-этил-5-фтор-9-гидрокси-10,13-диоксо-9,10-дигидро-[1,3]оксаино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-2(1H,3H,12H,13H,15H)-ил)этил)карбамата (**422**)



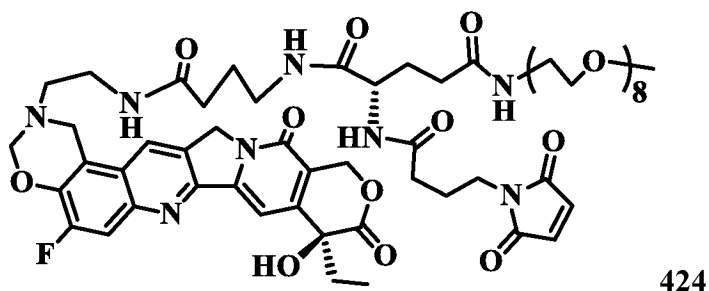
Раствор *N*-Boc-этилендиамина (50 мг; 0,31 ммоль) и параформальдегида (70 мг; 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при примерно 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ и добавляли соединение **421** (100 мг; 0,26 ммоль). Реакционную смесь еще раз нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 суток, охлаждали до КТ и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **422** (117 мг; выход 80%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{29}H_{31}FN_4O_7$: 567,22; обнаружено: 567,22.

Пример 247. Синтез (S)-2-(2-аминоэтил)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-2,3,12,15-тетрагидро-[1,3]оксазино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(1H,9H)-диона (**423**)



Соединение **422** (117 мг; 0,208 ммоль) растворяли в TFA/DCM (2 мл/6 мл) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая желтое твердое вещество **423** (117 г; выход свыше 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{24}H_{23}FN_4O_5$: 467,17; обнаружено: 467,17.

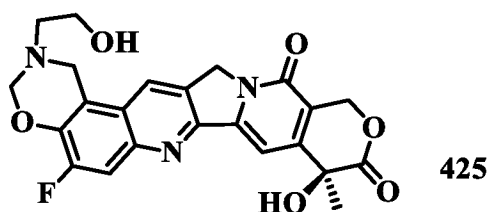
Пример 248. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(4-((2-((S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-10,13-диоксо-9,10-дигидро-[1,3]оксазино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-2(1H,3H,12H,13H,15H)-ил)этил)амино)-4-оксобутил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**424**)



К раствору соединения **423** (120 мг; 0,208 ммоль) и соединения **7** (193 мг; 0,208

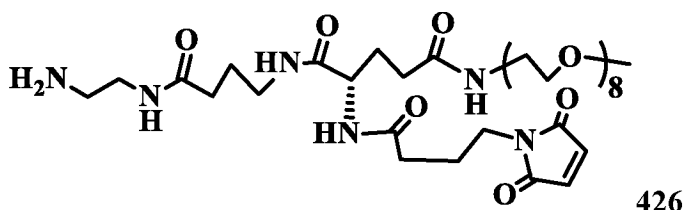
ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл; 0,416 ммоль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **424** (100 мг; выход 40%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₅₈H₇₉FN₈O₁₉: 1211,54; обнаружено: 1211,54.

Пример 249. Синтез (S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-2-(2-гидроксиэтил)-2,3,12,15-тетрагидро-[1,3]оксаино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-10,13(1H,9H)-диона (**425**)



Раствор этаноламина (19 мг; 0,31 ммоль) и параформальдегида (70 мг; 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали при примерно 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ и добавляли соединение **421** (100 мг; 0,26 ммоль). Реакционную смесь еще раз нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 суток, охлаждали до КТ и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **425** (91 мг; выход 75%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₂₄H₂₂FN₃O₆: 468,15; обнаружено: 468,15.

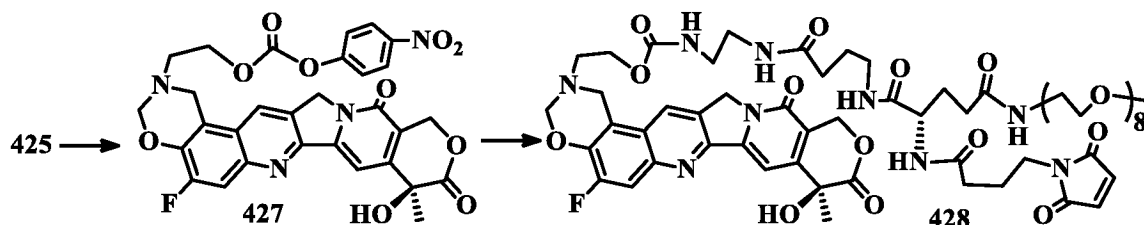
Пример 250. Синтез (S)-N1-(4-((2-аминоэтил)амино)-4-оксобутил)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**426**)



Значение pH раствора 1,2-диэтил-диамина (300 мг; 4,99 ммоль) в THF (15 мл) и 1,0 М растворе NaH₂PO₄ (15 мл) подводили до 7,5, используя 0,1 М раствор H₃PO₄. Смесь охлаждали до 4-10°C и добавляли соединение **7** (700 мг; 0,75 ммоль) в виде четырех порций в течение 1 ч. После этого перемешивали далее в течение 2 ч, смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **426** (528 мг; выход 82%). ESI-MS m/z: [M+H]⁺ рассчит. для C₃₆H₆₅N₆O₁₄: 805,4560; обнаружено: 805,4595.

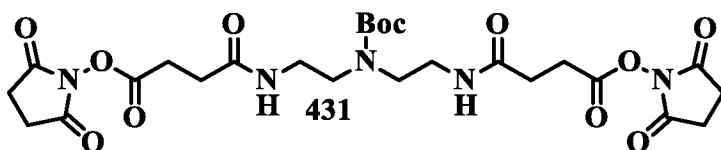
Пример 251. Синтез 2-((S)-9-этил-5-фтор-9-гидрокси-10,13-диоксо-9,10-дигидро-

[1,3]оксазино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-2(1H,3H,12H,13H,15H)-ил)этил-((S)-30-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-27,31,36-триоксо-2,5,8,11,14,17,20,23-октаокса-26,32,37-триазанонатриаконтан-39-ил)карбамата (428)



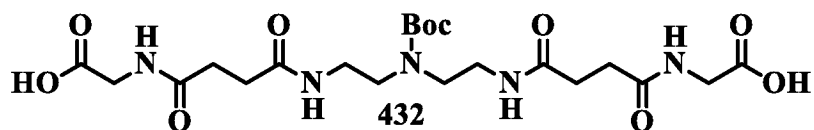
К раствору соединения **425** (30 мг; 0,0642 ммоль) в безводном THF (5 мл) и DIPEA (15 мкл; 0,091 ммоль) при 0°C добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (13 мг; 0,0646 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 0°C с образованием (S)-2-(9-этил-5-фтор-9-гидрокси-10,13-диоксо-9,10-дигидро-[1,3]оксазино[5,6-f]пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-2(1H,3H,12H,13H,15H)-ил)этил-(4-нитрофенил)карбоната (**427**), который использовали непосредственно для следующей стадии без выделения. Затем к смеси добавляли соединение **426** (55 мг; 0,0643 ммоль) и DIPEA (10 мл; 61,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC на C-18 (ацетонитрил/вода, содержащая 1% муравьиной кислоты), получая соединение **428** (39 мг; выход 47%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{61}H_{85}FN_9O_{21}$: 1298,5845; обнаружено: 1298,5935.

Пример 252. Синтез бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)-4,4'-(((*tert*-бутоксикарбонил)азандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил)бис(4-оксобутаноата) (**431**)



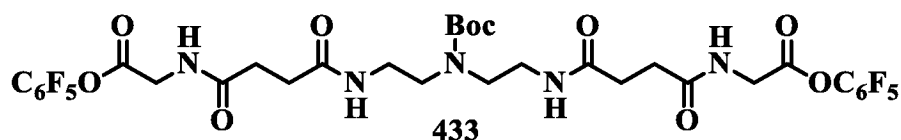
К раствору соединения **53** (201 мг; 0,5 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли EDC·HCl (287 мг; 1,5 ммоль) и NHS (173 мг; 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (2 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **431** (297 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{25}H_{35}N_5O_{12}$: 598,22; обнаружено: 598,22.

Пример 253. Синтез 11-(*tert*-бутоксикарбонил)-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагенэйкозан-1,21-диовой кислоты (**432**)



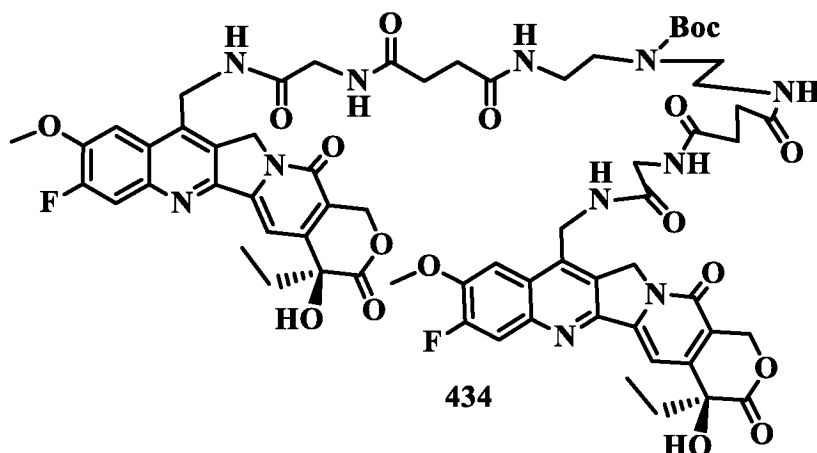
H-Gly-OH (94 мг; 1,25 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и добавляли NaHCO_3 (168 мг; 2,00 ммоль), затем соединение **431** (297 мг; 0,5 ммоль). После этого реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и концентрировали, очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **432** (155 мг; выход 60%). ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 518,23; обнаружено: 518,23.

Пример 254. Синтез бис(перфторфенил)-11-(*tert*-бутоксикарбонил)-4,7,15,18-тетраоксо-3,8,11,14,19-пентаазагептаноид-1,21-диоата (**433**)



К раствору соединения **432** (110 мг; 0,12 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пентафторфенол (48 мг; 0,26 ммоль) и EDC·HCl (50 мг; 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (2 × 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая соединение **433** (180 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчит. для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_{10}\text{N}_5\text{O}_{10}$: 850,20; обнаружено: 850,20.

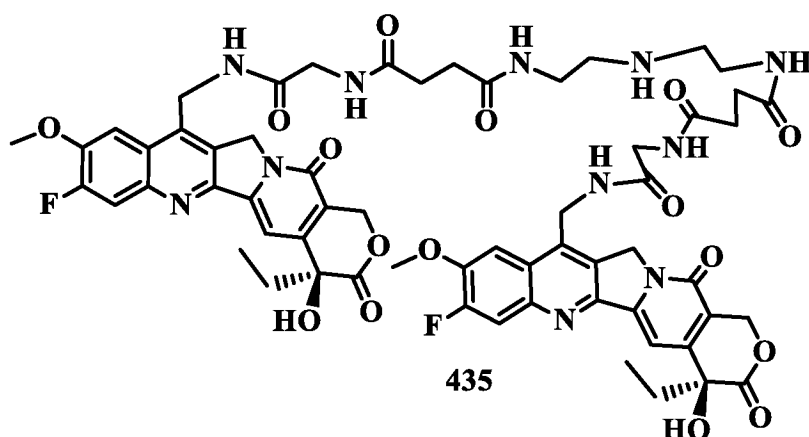
Пример 255. Синтез *tert*-бутил-бис(2-(4-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-4-оксобутанамидо)этил)карбамата (**434**)



К раствору соединения **30** (55 мг; 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (27 мг; 0,21 ммоль) и соединение **433** (50 мг; 0,06 ммоль) в бане с ледяной водой. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали, очищали

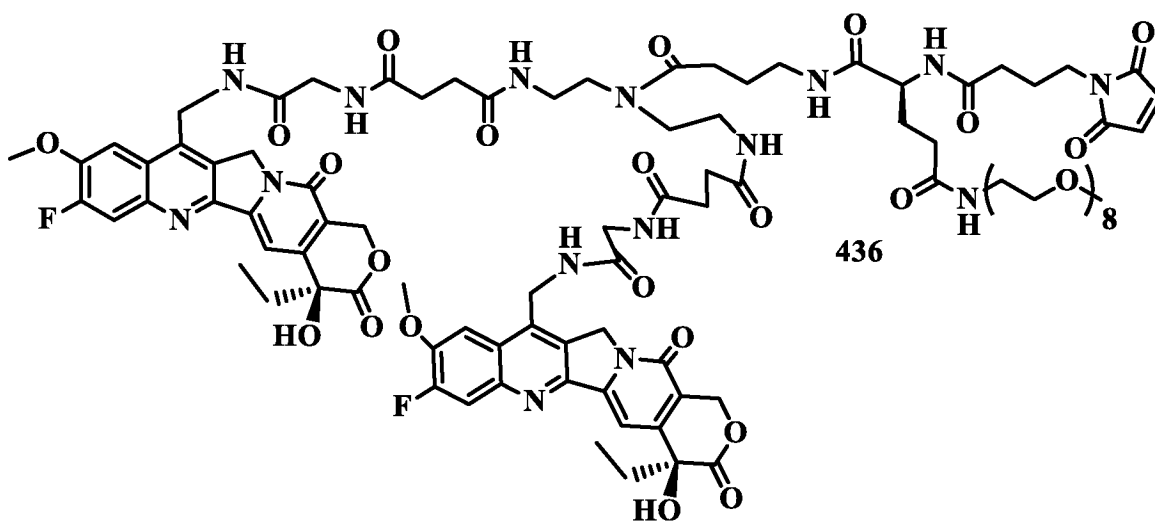
препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **434** (20 мг; выход 25%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{65}H_{72}F_2N_{11}O_{18}$: 1332,49; обнаружено: 1332,49.

Пример 256. Синтез N1,N1'-(азандиилбис(этан-2,1-диил))бис(N4-(2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)сукцинамида (**435**)



Соединение **434** (20 мг; 0,015 ммоль) растворяли в смеси TFA/DCM (0,5 мл/1 мл) и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, получая желтое твердое вещество (18,5 мг; выход 100%). ESI-MS m/z : $[M+H]^+$ рассчит. для $C_{60}H_{63}F_2N_{11}O_{16}$: 1232,44; обнаружено: 1232,44.

Пример 257. Синтез (S)-2-(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)бутанамидо)-N1-(1-((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)-13-(2-(4-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)амино)-4-оксобутанамидо)этил)-3,6,9,14-тетраоксо-2,5,10,13-тетраазагептадекан-17-ил)-N5-(2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксапентакозан-25-ил)пентандиамида (**436**)



К охлажденному во льду раствору соединения **6** (11 мг; 0,015 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли НАТУ (11,4 мг; 0,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (10 мкл; 0,06 ммоль), затем соединение **435** (18,5 мг; 0,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем очищали препаративной HPLC (ацетонитрил/вода, содержащая муравьиную кислоту), получая соединение **436** (10 мг; выход 34%). ESI-MS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчит. для $\text{C}_{94}\text{H}_{119}\text{F}_2\text{N}_{15}\text{O}_{30}$: 1976,82; обнаружено: 1976,82.

Пример 258. Общий способ получения конъюгатов C1-005, C1-008, C1-021, C1-022, C1-029, C1-031, C1-035, C1-041, C1-042, C1-043, C1-047, C1-050, C1-056, C1-061, C1-064, C1-110, C1-177, C1-188, C1-200, C1-208, C1-213, C1-226, C1-238, C1-243, C1-247, C1-305, C1-306, C1-311, C1-362, C1-397, C1-402, C1-407, C1-411, C1-414, C1-419, C1-424 и C1-428

К встряхиваемому раствору, содержащему 2,0 мл раствора антитела к Her2 (герцептина; 10 мг/мл), или антитела к Tgor-2, или антитела к EGFR в PBS буфере, pH 6,0-8,0; 0,70-2,0 мл 100 мМ буферов на основе NaH_2PO_4 , pH 6,5-8,5, и TCEP (35-70 мкл, 20 мМ в воде), добавляли независимо соединения 5, 8, 21, 22, 29, 31, 35, 41, 42, 43, 47, 50, 56, 61, 64, 110, 177, 188, 200, 213, 226, 238, 243, 247, 305, 306, 311, 362, 397, 402, 407, 411, 414, 419, 424 и 428 (35-90 мкл; 20 мМ в DMA), затем добавляли 4-(азидометил)бензойную кислоту (30-100 мкл; 20 мМ в PBS буфере, pH 7,5). Смесь инкубировали при КТ в течение 4-18 ч, затем в нее добавляли дегидроаскорбиновую кислоту (DHAA) (100-150 мкл; 50 мМ). После непрерывного инкубирования при КТ в течение ночи смесь очищали на колонке с G-25 с элюированием 100 мМ буфером на основе NaH_2PO_4 , содержащим 50 мМ NaCl, pH 6,0-7,5, получая 11,2-18,5 мг конъюгатов соединений C1-005, C1-008, C1-021, C1-022, C1-029, C1-031, C1-035, C1-041, C1-042, C1-043, C1-047, C1-050, C1-056, C1-061, C1-064, C1-110, C1-177, C1-188, C1-200, C1-208, C1-213, C1-226, C1-238, C1-243, C1-247, C1-305, C1-306, C1-

311, C1-362, C1-397, C1-402, C1-407, C1-411, C1-414, C1-419, C1-424 и C1-428 (выход 82%-95%), соответственно, в 8,3-15,2 мл буфера на основе NaH_2PO_4 . Соотношение лекарственное средство/антитело (DAR) составляло 4,1-8,0, при этом DAR определяли с применением UPLC-QTOF-масс-спектра и данных поглощения в УФ (для используемых в данном изобретении соединений на основе СРТ применяли коэффициенты экстинкции: $E_{280 \text{ нм}} = 4992 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$; $E_{377 \text{ нм}} = 16730 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Конъюгаты на 95-99% представляли собой мономеры по данным анализа с использованием HPLC типа SEC (гель-проникающая хроматография) (Tosoh Bioscience, TSKgel G3000SW, колонка 7,8 мм (внутр. диам. (внутренний диаметр)) x 30 см; 0,5 мл/мин, 100 мин). Структуры этих конъюгатов приведены на Фиг. 32.

Пример 259. Общий способ получения конъюгатов C2-005, C3-005, C2-008, C3-008, C2-021, C3-021, C2-022, C3-022, C2-029, C3-029, C2-031, C3-031, C2-035, C3-035, C2-041, C3-041, C2-042, C3-042, C2-043, C3-043, C2-047, C3-047, C2-050, C3-050, C2-056, C3-056, C2-061, C3-061, C2-064, C3-064, C2-110, C3-110, C2-177, C3-177, C2-188, C3-188, C2-200, C3-200, C2-208, C3-208, C2-213, C3-213, C2-226, C3-226, C2-238, C3-238, C2-243, C3-243, C2-247, C3-247, C2-305, C3-305, C2-306, C3-306, C2-311, C3-311, C2-362, C3-362, C2-397, C3-397, C2-402, C3-402, C2-407, C3-407, C2-411, C3-411, C2-414, C3-414, C2-419, C3-419, C2-424, C3-424, C2-428 и C3-428

К раствору, содержащему 2,0 мл антитела к Her2 (герцептина; 10 мг/мл), или антитела к Tgor-2, или антитела к EGFR в PBS буфере, pH 6,0-8,0; 0,70-2,0 мл 100 мМ буферов на основе NaH_2PO_4 , pH 6,5-8,5, и реагент Трота (2-иминотиолан·HCl) (35-70 мкл, 20 мМ в воде) или гамма-тиобутиролактон (35-70 мкл, 20 мМ в DMA), соответственно, добавляли независимо соединения 5, 8, 21, 22, 29, 31, 35, 41, 42, 43, 47, 50, 56, 61, 64, 110, 177, 188, 200, 213, 226, 238, 243, 247, 305, 306, 311, 362, 397, 402, 407, 411, 414, 419, 424 и 428 (14-60 мкл, 20 мМ в DMA). Смесь инкубировали при КТ в течение 4-18 ч, затем очищали на колонке с G-25 с элюированием 100 мМ буфером на основе NaH_2PO_4 , содержащим 50 мМ NaCl, pH 6,0-7,5, получая 11,2-18,5 мг конъюгатов соединений C2-005, C2-008, C2-021, C2-022, C2-029, C2-031, C2-035, C2-041, C2-042, C2-043, C2-047, C2-050, C2-056, C2-061, C2-064, C2-110, C2-177, C2-188, C2-200, C2-208, C2-213, C2-226, C2-238, C2-243, C2-247, C2-305, C2-306, C2-311, C2-362, C2-397, C2-402, C2-407, C2-411, C2-414, C2-419, C2-424 и C2-428 (выход 85%-98% в случае реагента Трота) в 9,6-15,1 мл буфера на основе NaH_2PO_4 , или конъюгатов соединений C3-005, C3-008, C3-021, C3-022, C3-029, C3-031, C3-035, C3-041, C3-042, C3-043, C3-047, C3-050, C3-056, C3-061, C3-064, C3-110, C3-

177, C3-188, C3-200, C3-208, C3-213, C3-226, C3-238, C3-243, C3-247, C3-305, C3-306, C3-311, C3-362, C3-397, C3-402, C3-407, C3-411, C3-414, C3-419, C3-424 и C3-428 (выход 77%-94% в случае гамма-тиобутиролактона) в 9,8-14,2 мл буфера на основе NaH_2PO_4 . Соотношение лекарственное средство/антитело (DAR) составляло 4,5-8,9, при этом DAR определяли с применением UPLC-QTOF-масс-спектра и данных поглощения в УФ (для используемых в данном изобретении соединений на основе СРТ применяли коэффициенты экстинкции: $E_{280 \text{ нм}} = 4992 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$; $E_{377 \text{ нм}} = 16730 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Конъюгаты на 93-99% представляли собой мономеры по данным анализа с использованием SEC HPLC (Tosoh Bioscience, TSKgel G3000SW, колонка 7,8 мм (внутр. диам.) x 30 см; 0,5 мл/мин, 100 мин). Структуры этих конъюгатов приведены на Фиг. 33.

Пример 260. Оценка цитотоксичности *in vitro* C1-005, C1-008, C1-021, C1-022, C1-029, C1-031, C1-035, C1-041, C1-042, C1-043, C1-047, C1-050, C1-056, C1-061, C1-064, C1-110, C1-177, C1-188, C1-200, C1-208, C1-213, C1-226, C1-238, C1-243, C1-247, C1-305, C1-306, C1-311, C1-362, C1-397, C1-402, C1-407, C1-411, C1-414, C1-419, C1-424, C1-428, C2-005, C2-008, C2-021, C2-022, C2-029, C2-031, C2-035, C2-041, C2-042, C2-043, C2-047, C2-050, C2-056, C2-061, C2-064, C2-110, C2-177, C2-188, C2-200, C2-208, C2-213, C2-226, C2-238, C2-243, C2-247, C2-305, C2-306, C2-311, C2-362, C2-397, C2-402, C2-407, C2-411, C2-414, C2-419, C2-424, C2-428, C3-005, C3-008, C3-021, C3-022, C3-029, C3-031, C3-035, C3-041, C3-042, C3-043, C3-047, C3-050, C3-056, C3-061, C3-064, C3-110, C3-177, C3-188, C3-200, C3-208, C3-213, C3-226, C3-238, C3-243, C3-247, C3-305, C3-306, C3-311, C3-362, C3-397, C3-402, C3-407, C3-411, C3-414, C3-419, C3-424 и C3-428 (по сравнению с T-DM1 при использовании для конъюгирования антитела к Her2)

В анализах цитотоксичности использовали следующие клеточные линии: NCI-N87, клеточную линию из Национального института рака (США) N87 карциномы желудка человека, и HCC827, клеточную линию немелкоклеточного рака легких. Клетки выращивали в среде 1640 от Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI-1640) с 10% фетальной телячьей сыворотки (FBS). Анализ начинали, добавляя клетки (по 180 мкл, 6000 клеток) в каждую лунку 96-луночного планшета, и инкубировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO_2 . Далее клетки обрабатывали тестируемыми соединениями (20 мкл) в различных концентрациях в соответствующей среде для культивирования клеток (в общем объеме 0,2 мл). Контрольные лунки содержат клетки и среду, но не содержат тестируемых соединений. Планшеты инкубировали в течение 120 часов при 37°C и 5% CO_2 . Затем в лунки добавляли бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ; 5 мг/мл;

20 мкл) и планшеты инкубировали в течение 1,5 ч при 37°C. Среду осторожно удаляли и после этого добавляли DMSO (180 мкл). После встряхивания в течение 15 мин измеряли поглощение при 490 нм и 570 нм с эталонным фильтром при 620 нм. Процент (%) ингибирования рассчитывали в соответствии со следующим уравнением: % ингибирования = $[1 - (\text{анализ} - \text{бланк}) / (\text{контроль} - \text{бланк})] \times 100$. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Данные для конъюгатов антител к Her2-аналог СРТ по настоящей патентной заявке вместе с результатами их цитотоксичности (IC₅₀ (концентрация, вызывающая 50%-ное ингибирование)) в отношении клеток NCI-N87

Конъюгат соединения	DAR (соотношение лекарственное средство/mAb)	Агрегация, %	IC ₅₀ (нМ) в отношении клеток NCI-N87
C1-005	7,3	5,5	42,8
C1-008	7,5	3,1	33,6
C1-021	7,6	1,2	31,2
C1-022	7,4	0,2	23,6
C1-029	6,9	0,4	0,81
C1-031	7,3	0,8	0,14
C1-035	7,4	0,5	1,91
C1-041	7,4	0,9	2,83
C1-042	7,5	0,4	1,74
C1-043	7,6	0,6	3,46
C1-047	7,7	0,7	4,82
C1-050	7,6	1,0	1,23
C1-056	8,5	4,2	22,2
C1-061	7,2	6,1	93,9
C1-064	8,3	0,4	1,18
C1-110	7,8	1,6	0,86
C1-177	7,2	2,1	1,11
C1-188	7,3	1,3	1,18
C1-200	7,4	0,4	0,82
C1-208	7,2	0,8	0,96
C1-213	7,2	0,5	1,01

C1-226	7,9	0,7	0,69
C1-238	8,0	0,1	0,16
C1-243	7,2	0,6	0,86
C1-247	8,0	0,7	0,51
C1-305	7,9	0,7	0,58
C1-306	7,9	0,8	0,42
C1-311	8,0	0,2	0,57
C1-362	8,0	0,1	0,44
C1-397	7,9	0,1	0,57
C1-402	8,2	0,2	0,31
C1-407	10,6	0,2	0,14
C1-411	10,7	0,2	0,53
C1-414	10,8	0,2	0,15
C1-419	10,2	1,6	0,55
C1-424	7,9	0,9	0,69
C1-428	7,9	0,7	0,61
C2-005	7,8	5,7	39,1
C2-008	8,0	3,1	35,3
C2-021	8,0	1,3	32,7
C2-022	7,9	0,2	21,1
C2-029	7,8	0,3	0,70
C2-031	7,9	0,7	0,21
C2-035	8,0	0,6	0,73
C2-041	7,9	1,0	1,13
C2-042	8,0	0,4	0,91
C2-043	7,9	0,6	1,28
C2-047	7,9	0,7	1,77
C2-050	7,8	1,1	1,09
C2-056	8,8	4,1	32,3
C2-061	7,9	5,9	87,1
C2-064	8,0	0,3	0,42
C2-110	7,9	1,7	0,93

C2-177	8,4	2,2	1,27
C2-188	8,1	1,4	0,83
C2-200	8,5	0,5	0,61
C2-208	7,5	0,7	0,47
C2-213	4,2	0,5	1,18
C2-226	7,3	0,6	0,93
C2-238	7,6	0,2	0,15
C2-243	3,8	0,6	0,71
C2-247	6,8	0,6	0,48
C2-305	7,2	0,6	0,43
C2-306	7,6	0,7	0,37
C2-311	7,5	0,1	0,63
C2-362	7,8	0,1	0,51
C2-397	7,6	0,1	0,59
C2-402	7,2	0,2	0,38
C2-407	10,4	0,3	0,15
C2-411	10,6	0,2	0,55
C2-414	10,8	0,2	0,14
C2-419	10,5	0,7	0,48
C2-424	7,2	0,8	0,62
C2-428	7,2	0,6	0,58
C3-005	7,9	6,0	42,9
C3-008	8,0	3,3	37,3
C3-021	8,0	1,2	33,9
C3-022	8,0	0,3	23,7
C3-029	7,9	0,4	0,91
C3-031	8,0	0,7	0,20
C3-035	8,0	0,5	0,69
C3-041	7,9	0,8	1,35
C3-042	8,0	0,5	0,97
C3-043	7,9	0,6	1,11
C3-047	8,0	0,7	1,61

C3-050	7,8	1,1	0,92
C3-056	8,2	4,3	30,1
C3-061	8,0	6,2	73,7
C3-064	8,8	0,4	0,31
C3-110	8,0	1,7	0,81
C3-177	8,2	2,3	1,05
C3-188	8,0	1,4	0,91
C3-200	8,2	0,4	0,82
C3-208	7,2	0,8	0,51
C3-213	4,8	0,5	1,33
C3-226	7,8	0,8	0,89
C3-238	8,0	0,1	0,14
C3-243	4,0	0,7	1,27
C3-247	7,2	0,6	0,73
C3-305	7,9	0,7	0,55
C3-306	7,8	0,9	0,41
C3-311	7,8	0,2	0,71
C3-362	8,0	0,1	0,48
C3-397	7,9	0,1	0,50
C3-402	8,2	0,2	0,33
C3-407	10,5	0,2	0,18
C2-411	10,3	0,2	0,48
C2-414	10,0	0,2	0,29
C2-419	10,2	1,6	0,60
C2-424	7,8	1,0	0,63
C2-428	7,9	0,6	0,53
T-DM1	3,5	0,4	0,61

Таблица 2. Данные для конъюгатов антитело к EGFR-аналог СРТ по настоящей патентной заявке вместе с результатами их цитотоксичности (IC_{50}) в отношении клеток HCC827

Конъюгат соединения	DAR (соотношение лекарственное средство/mAb)	Агрегация, %	IC ₅₀ (нМ) в отношении клеток HCC827
C1-029	7,2	0,3	0,72
C1-031	7,6	0,6	0,15
C1-035	7,6	0,4	1,74
C1-041	7,8	0,8	1,95
C1-042	7,6	0,3	1,62
C1-043	7,6	0,7	3,12
C1-047	7,8	0,7	3,71
C1-050	7,6	1,1	1,05
C1-064	8,1	0,3	1,02
C1-110	7,9	1,7	0,70
C1-177	7,8	2,0	1,01
C1-188	7,6	1,2	0,88
C1-200	7,6	0,4	0,68
C1-208	7,6	0,7	0,78
C1-213	7,6	0,6	0,86
C1-226	7,8	0,8	0,60
C1-238	8,0	0,2	0,14
C1-243	7,6	0,5	0,75
C1-247	7,8	0,7	0,42
C1-305	7,8	0,7	0,50
C1-306	7,8	0,9	0,35
C1-311	7,9	0,3	0,48
C1-362	7,9	0,1	0,40
C1-397	8,0	0,2	0,53
C1-402	8,1	0,2	0,26
C1-407	10,2	0,2	0,13
C1-411	10,4	0,2	0,50
C1-414	10,5	0,2	0,16
C1-419	10,2	1,3	0,46
C1-424	8,0	0,8	0,68

C1-428	8,0	0,6	0,60
--------	-----	-----	------

Пример 261. Противоопухолевая активность *in vivo* конъюгатов антител к Her2-аналог СРТ (на бестимусных мышях BALB/c, несущих ксенотрансплантат опухолевых клеток линии N-87)

Эффективность *in vivo* конъюгатов C1-031, C1-238, C1-397, C1-407, C1-411, C1-414, C1-424, C1-428 на основе антител к Her2 и T-DM1 оценивали в моделях ксенотрансплантата клеточной линии N-87 опухоли карциномы желудка. Самкам бестимусных мышей BALB/c в возрасте пяти недель (60 животным) подкожно в область под правым плечом инокулировали раковые клетки линии N-87 (5×10^6 клеток/мышь) в 0,1 мл бессывороточной среды. Опухоли растили в течение 8 суток до среднего размера 130 мм³. Затем животных случайным образом разделяли на 10 групп (по 6 животных на одну группу). Первая группа мышей служила в качестве контрольной группы, и ее обрабатывали разбавителем - забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS). 9 групп обрабатывали конъюгатами C1-031, C1-238, C1-397, C1-407, C1-411, C1-414, C1-424, C1-428 и T-DM1, соответственно, в дозе 6 мг/кг, вводимой внутривенно. Размеры опухоли в трех измерениях определяли каждые 3 или 4 суток (два раза в неделю) и объемы опухоли рассчитывали, используя формулу: объем опухоли = 1/2 (длина × ширина × высота). Кроме того, одновременно измеряли массу животных. Мышь умерщвляли, когда выполнялось любое из следующих условий: (1) уменьшение массы тела составляло более 20% от массы тела до обработки; (2) объем опухоли превышал 1500 мм³; (3) наблюдали слишком плохое состояние, не позволяющее потреблять пищу и воду, или (4) некроз кожи. Мышь считали не имеющей опухоли, когда опухоль не пальпировалась.

Результаты измерений противоопухолевой активности представлены в виде графика на Фиг. 34. Все 10 конъюгатов в дозе 6,0 мг/кг не приводили к уменьшению массы тела животных. Все конъюгаты демонстрировали противоопухолевую активность по сравнению с PBS буфером.

Таблица 3. Ингибирование роста опухоли в случае дозы 6 мг/кг

Конъюгат	Задержка роста опухоли
C1-424	10 суток
C1-428	25 суток
C1-397	26 суток
T-DM1	32 суток

C1-414	43 суток
C1-407	43 суток
C1-031	43 суток
C1-238	свыше 43 суток
C1-414	свыше 43 суток

Порядок изменения противоопухолевой способности *in vivo*: C1-424 < C1-428 < C1-397 < T-DM1 < C1-411 < C1-407 < C1-031 < C1-238 < C1-414.

Пример 262. Исследование токсичности конъюгатов антитело к Her2-аналог СРТ в сравнении с T-DM1

Изменение (как правило, снижение) массы тела (BW) является общим ответом животного на токсическое действие лекарственного средства. 66 самок мышей из Института раковых исследований (ICR) в возрасте 6-7 недель разделяли на 11 групп. Каждая группа включала в себя 6 мышей, и каждой мышце вводили конъюгаты C1-031, C1-226, C1-238, C1-397, C1-407, C1-411, C1-414, C1-424, C1-428 и T-DM1, соответственно, в дозе 150 мг/кг из расчета на одну мышь в виде в.в. болюса. Контрольная группа (n = 8) получала в.в. дозу разбавителя - забуференного фосфатом физиологического раствора (PBS). Результаты измерения токсичности приведены в виде графика на Фиг. 35. BW в контрольной группе и группах, получавших конъюгаты C1-031, C1-397, C1-407, C1-411, C1-424 и C1-428 в дозах 150 мг/кг, не снижалась в продолжение 12 суток эксперимента. BW в случае введения остальных конъюгатов C1-226, C1-238, C1-414 и T-DM1 в дозах 150 мг/кг снижалась в продолжение 12 суток эксперимента, и самые высокие значения для степени уменьшения BW, составляющие примерно 2%, наблюдали в случае C1-226, C1-238 и C1-414 на 5-е сутки. Снижение BW в случае всех протестированных конъюгатов на основе СРТ оказалось значительно меньшим, чем в случае T-DM1. В то же время BW в группе, получавшей T-DM1, продолжала уменьшаться, при этом максимальное снижение составляло 25% от значения до введения дозы, и в конце исследования никакой тенденции к восстановлению не наблюдалось. Данные эксперименты по изменению BW продемонстрировали более хорошую переносимость этими мышами таких конъюгатов на основе СРТ по сравнению с конъюгатом T-DM1.

Пример 263. Противоопухолевая активность *in vivo* конъюгатов антитело к EGFR-аналог СРТ (на бестимусных мышах BALB/c, несущих ксенотрансплантат опухолевых клеток линии HCC827)

Эффективность *in vivo* конъюгатов C1-031, C1-200, C1-214, C1-226, C1-305, C1-306,

C1-311, C1-362, C1-402, C-407 и C1-419 на основе антител к EGFR оценивали в модели ксенотрансплантата клеточной линии HCC827 опухоли немелкоклеточного рака легкого. Самкам бестимусных мышей BALB/c в возрасте пяти недель (72 животным) подкожно в область под правым плечом инокулировали раковые клетки линии HCC827 (5×10^6 клеток/мышь) в 0,1 мл бессывороточной среды. Опухоли растили в течение 8 суток до среднего размера 130 мм^3 . Затем животных случайным образом разделяли на 12 групп (по 6 животных на одну группу). Первая группа мышей служила в качестве контрольной группы, и ее обрабатывали забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS). 11 групп обрабатывали конъюгатами C1-031, C1-200, C1-226, C1-214, C1-305, C1-311, C1-362, C1-397, C1-402, C1-407 и C1-419 в PBS, соответственно, в дозе 6 мг/кг в концентрации 3,2-8,0 мг/мл, вводимой внутривенно. Размеры опухоли в трех измерениях определяли каждые 3 или 4 суток (два раза в неделю) и объемы опухоли рассчитывали, используя формулу: $\text{объем опухоли} = 1/2 (\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{высота})$. Кроме того, одновременно измеряли массу животных. Мышь умерщвляли, когда выполнялось любое из следующих условий: (1) уменьшение массы тела составляло более 20% от массы тела до обработки; (2) объем опухоли превышал 1500 мм^3 ; (3) наблюдали слишком плохое состояние, не позволяющее потреблять пищу и воду, или (4) некроз кожи. Мышь считали не имеющей опухоли, когда опухоль не пальпировалась.

Результаты измерений противоопухолевой активности представлены в виде графика на Фиг. 36. Все 11 конъюгатов в дозе 6,0 мг/кг не приводили к уменьшению массы тела животных. Все конъюгаты демонстрировали противоопухолевую активность по сравнению с PBS буфером.

Таблица 4. Ингибирование роста опухоли в случае дозы 6 мг/кг

Конъюгат	Задержка роста опухоли
C1-200	20 суток
C1-226	22 суток
C1-362	23 суток
C1-305	24 суток
C1-419	25 суток
C1-407	27 суток
C1-214	28 суток
C1-311	30 суток
C1-031	свыше 36 суток

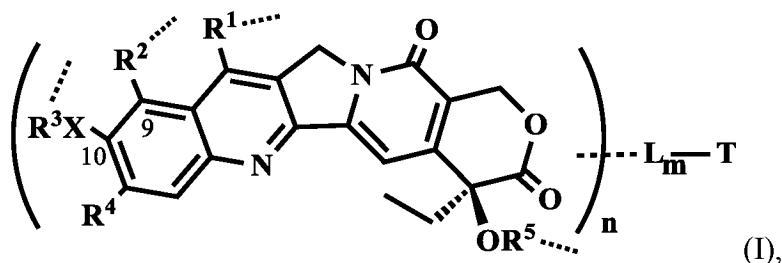
C1-402 свыше 36 суток

C1-397 свыше 36 суток

Порядок изменения противоопухолевой способности *in vivo*: C1-200 < C1-226 < C1-362 < C1-305 < C1-419 < C1-407 < C1-214 < C1-311 < C1-031 < C1-402 < C1-397.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конъюгат связывающаяся с клеточной поверхностью молекула-аналог камптотецина, имеющий формулу (I), показанную ниже:



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой связывающий(ую)ся с клеткой агент/молекулу; L представляет собой высвобождаемый линкер; ----- представляет собой связь, посредством которой L соединяется независимо с атомом в R¹, R², R³ или R⁵ внутри скобок; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ и R² независимо представляют собой H; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил, алкилкарбоновую кислоту или карбонил; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, аминциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой H, C(O)NH, C(O)O, SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, C(O)R⁶, C(O)NHR⁶; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид, NH₂ или OH;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶,

NHR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, $\text{C}(\text{O})\text{XR}^6$, $\text{N}^+(\text{R}^6)(\text{R}^{6'}) (\text{R}^{6''})$;

X представляет собой NH или O;

R^5 представляет собой H, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

R^6 , $\text{R}^{6'}$ и $\text{R}^{6''}$ независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

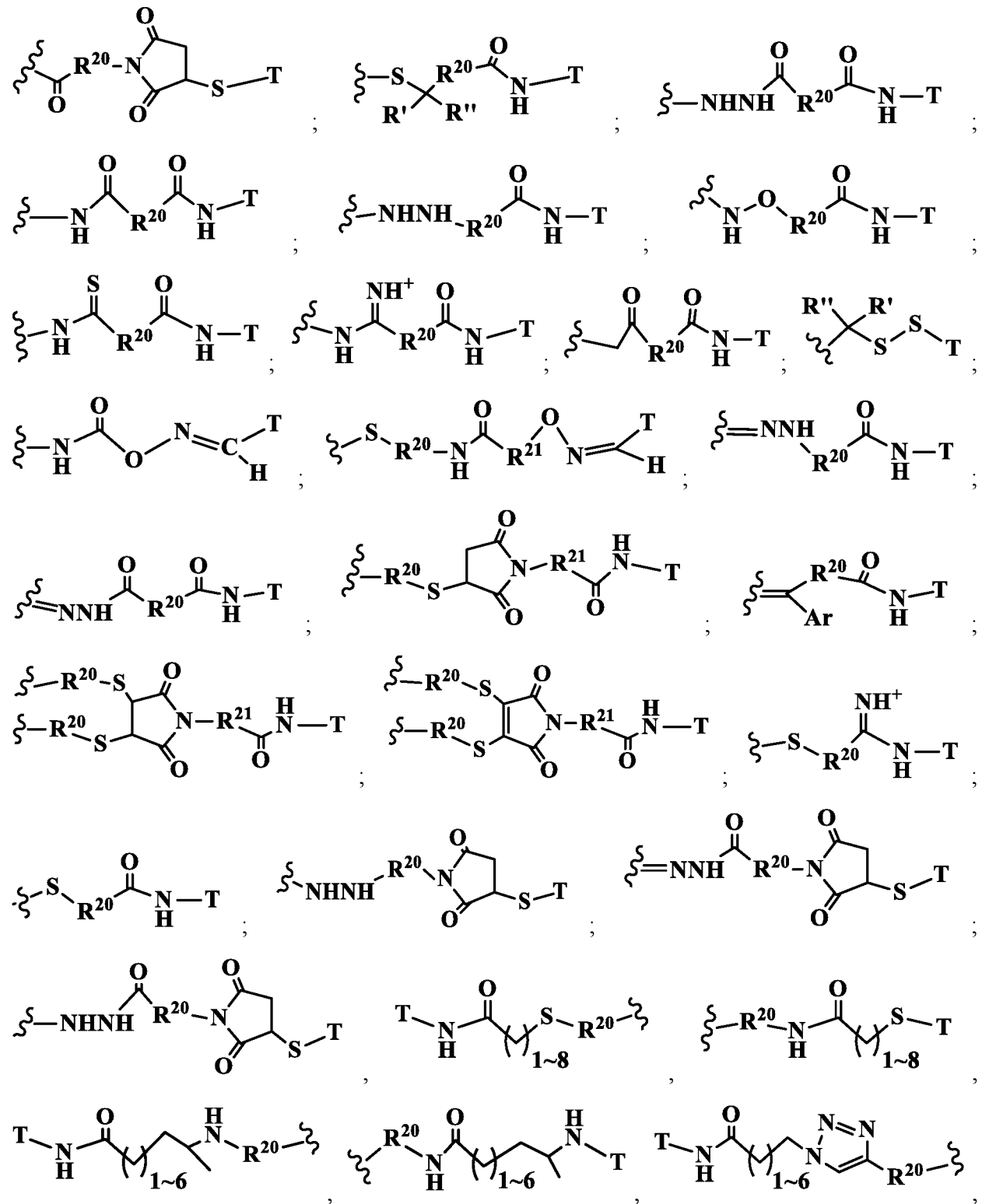
дополнительно, R^1 , R^2 , R^3 и R^6 независимо могут отсутствовать, и R^2 , R^3 , X, C-10 и C-9 могут соединяться вместе с образованием 5-, 6- или 7-членного гетероциклического кольца;

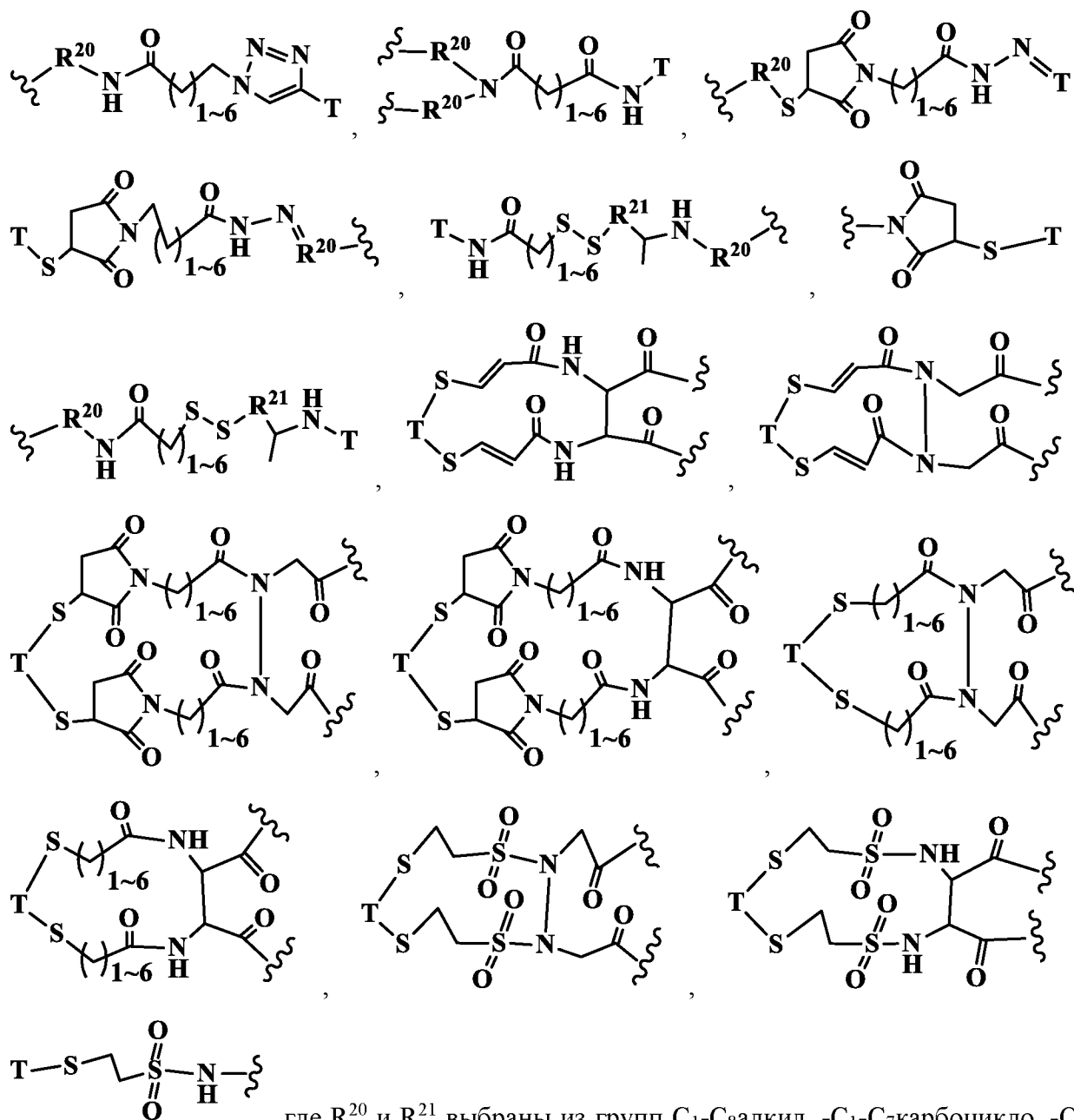
связывающий(ая)ся с клеткой агент/молекула T выбран(а) из группы, состоящей из антитела, одноцепочечного антитела, фрагмента антитела, который связывается с клеткой-мишенью, моноклонального антитела, одноцепочечного моноклонального антитела, фрагмента моноклонального антитела, который связывается с клеткой-мишенью, химерного антитела, фрагмента химерного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, однодоменного антитела, фрагмента однодоменного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, аднектина, который имитирует антитело, сконструированных белков с анкириновыми повторами (DARPin), лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора, молекулы, переносящей нутриенты (трансферрина) и/или связывающихся с клеткой пептида, белка или низкоаффинной молекулы, присоединенной к альбумину, полимеру, дендримеру, липосоме, наночастице, везикуле или (вирусному) капсиду либо нанесенной на их поверхность;

L имеет формулу: $-\text{W}_w-(\text{Aa})_r-\text{V}_v-$, где: -W- представляет собой вставочное звено; w равно 0 или 1; каждый -Aa- независимо представляет собой аминокислотное звено; r независимо равно целому числу в диапазоне от 0 до 12; -V- представляет собой спейсерное

звено; и v равно 0, 1 или 2;

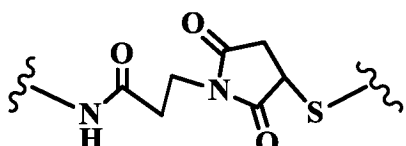
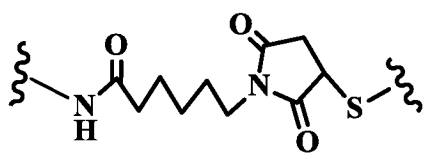
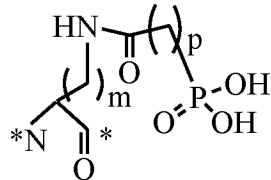
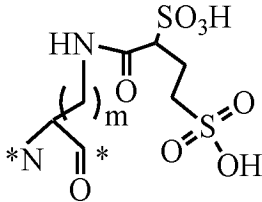
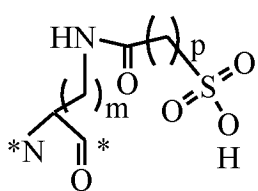
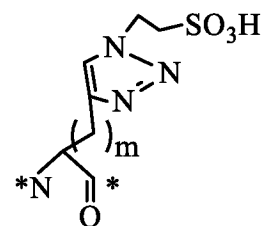
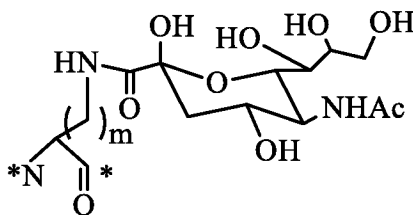
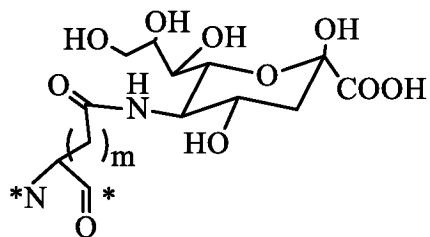
вставочное звено (-W-), в случае присутствия, соединяет звено направляющей связывающейся молекулы (Т) с аминокислотным звеном (-Аа-) или соединяет с V в случае отсутствия Аа; W, присоединенная к Т, имеет одну из приведенных ниже структур:





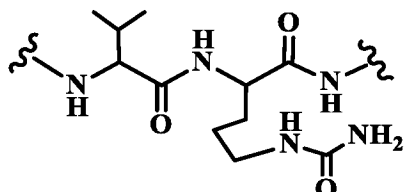
-(Aa)- представляет собой встречающуюся или не встречающуюся в природе аминокислоту, дипептидную, трипептидную, тетрапептидную, пентапептидную, гексапептидную, гептапептидную, октапептидную, нонапептидную, декапептидную, ундекапептид или додекапептидную цепь с одинаковыми или разными аминокислотными последовательностями, и g равно целому числу в диапазоне от 0 до 12;

-(Aa)- представляет собой встречающуюся или не встречающуюся в природе аминокислоту, дипептидную, трипептидную, тетрапептидную, пентапептидную, гексапептидную, гептапептидную, октапептидную, нонапептидную, декапептидную, ундекапептид или додекапептидную цепь с одинаковыми или разными аминокислотными последовательностями, и g равно целому числу в диапазоне от 0 до 12;

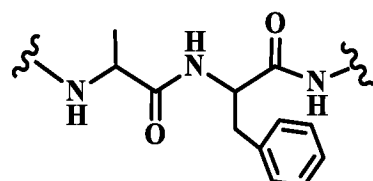


6-малеимидокапроил (MC),

малеимидопропаноил (MP),

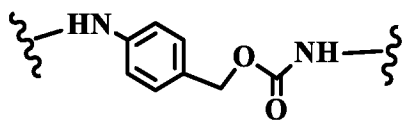
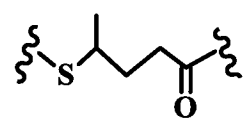


валин-цитруллин (val-cit),



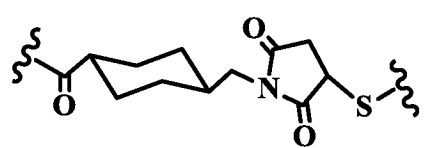
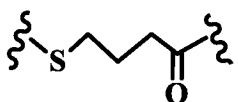
аланин-фенилаланин (ala-phe),

лизин-фенилаланин (lys-phe),

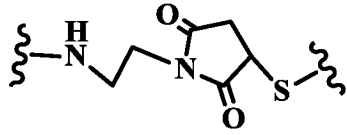
*p*-аминобензилоксикарбонил (PAB),

тио-пентаноат (SPP),

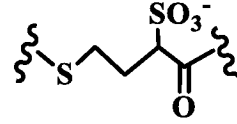
4-тио-бутират (SPDB),



4-(N-малеимидометил)цикло-гексан-1-карбоксилат (MCC),

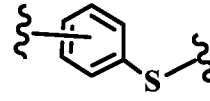


малеимидоэтил (ME),

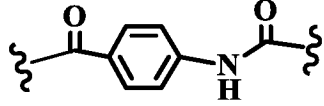


4-тио-2-

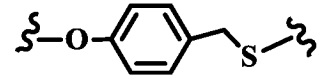
гидроксисульфонил-бутират (2-сульфо-SPDB),



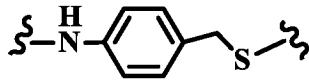
арил-тиол (PySS),



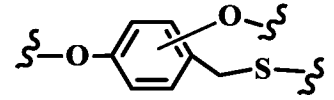
(4-ацетил)аминобензоат (SIAB),



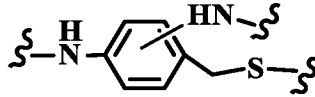
оксилбензилтио,



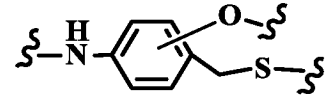
аминобензилтио,



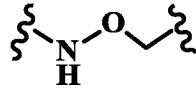
диоксилбензилтио,



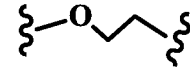
диаминобензилтио,



амино-оксилбензилтио,



алкоксиамино (AOA),

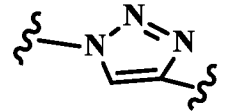


этиленокси

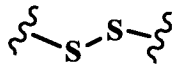
(EO),



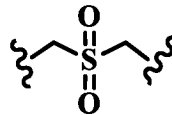
4-метил-4-дитио-пентановую кислоту (MPDP),



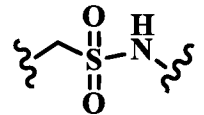
триазол,



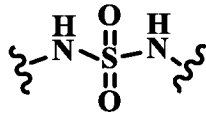
дитио,



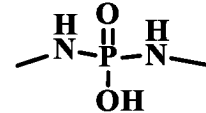
алкилсульфонил,



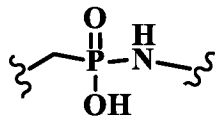
алкилсульфонамид,



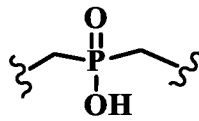
сульфон-бисамид,



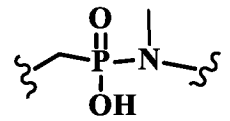
фосфондиамид,



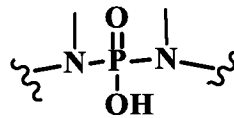
алкилфосфонамид,



фосфиновую кислоту,

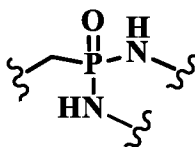


N-метилфосфонамидную кислоту,

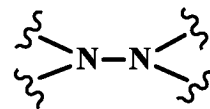


N,N'-диметилфосфонамидную

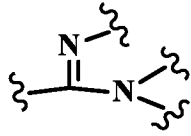
кислоту,



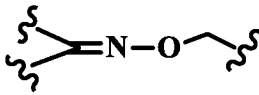
N,N'-диметилфосфондиамид,



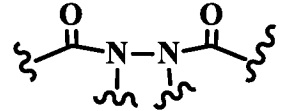
гидразин,



ацетимидамид;



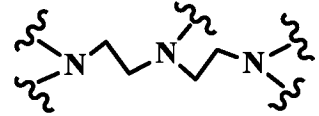
ОКСИМ,



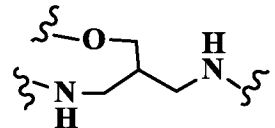
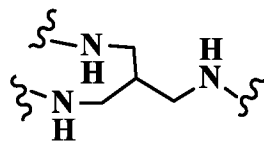
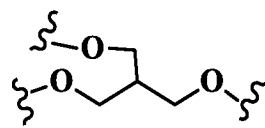
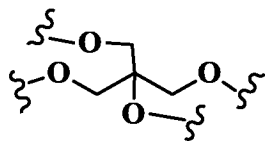
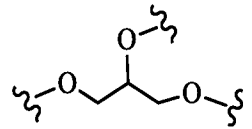
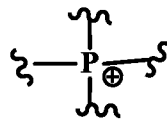
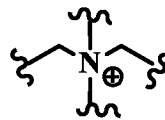
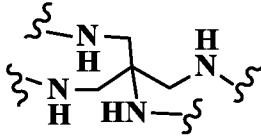
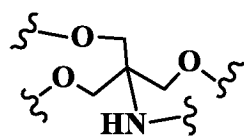
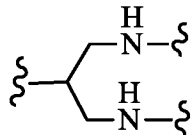
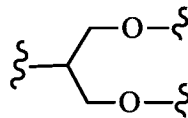
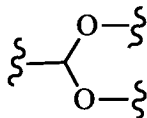
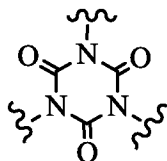
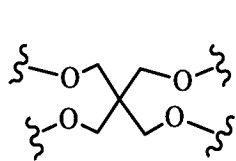
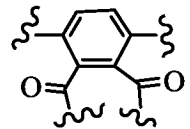
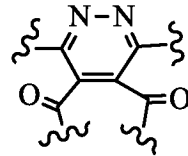
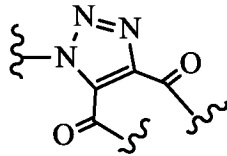
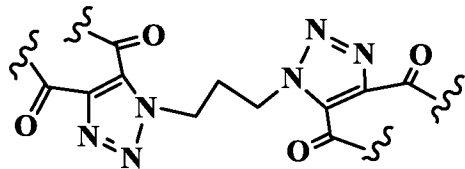
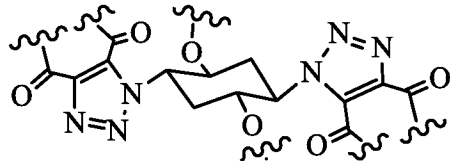
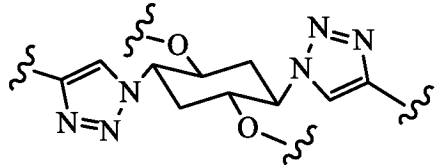
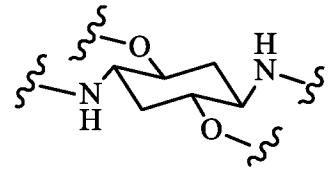
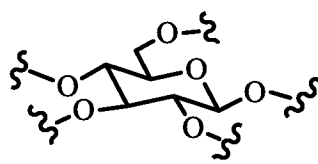
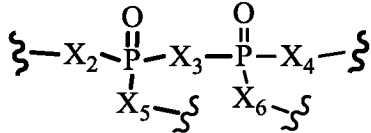
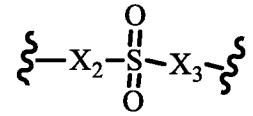
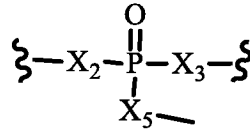
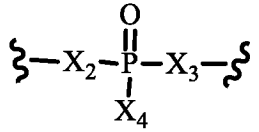
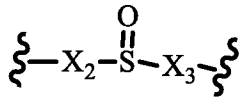
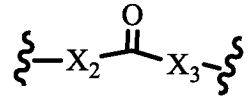
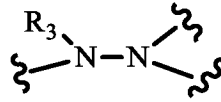
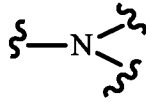
ацетилацетогидразид,

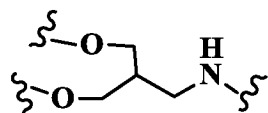


аминоЭТИЛ-амин,



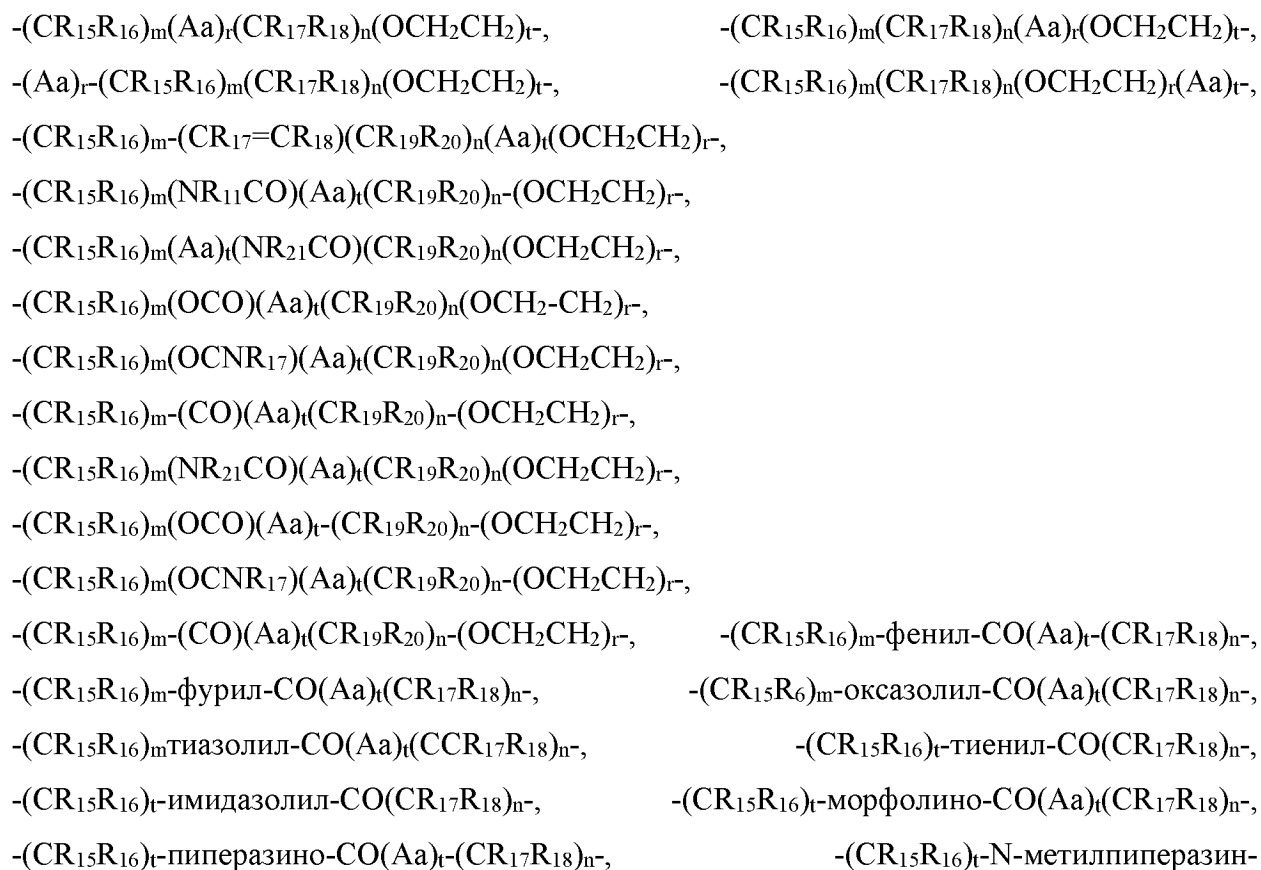
аминоЭТИЛ-аминоЭТИЛ-амин,





или L- либо D- встречающиеся либо не встречающиеся в природе пептиды, содержащие 1-20 одинаковых или разных аминокислот; при этом атомы, отмеченные «*» и « ζ », представляют собой место присоединения дополнительных спейсерных или высвобождаемых линкеров, аналогов камптотецина и/или связывающихся молекул; m равно 1-10; n равно 1-20; X₂, X₃, X₄, X₅ или X₆ независимо выбраны из NH; NHNH; N(R₁₂); N(R₁₂)N(R₁₂); O; S; C₁-C₆-содержащего алкила; C₂-C₆-содержащих гетероалкила, алкилциклоалкила, гетероциклоалкила; C₃-C₈-содержащих арила, Ar-алкила, гетероциклила, карбоциклила, циклоалкила, гетероалкилциклоалкила, алкилкарбонила, гетероарила; CH₂OR₁₂, CH₂SR₁₂, CH₂NHR₁₂ или 1-8 аминокислот; где R₁₂ и R₁₂' независимо представляют собой H; C₁-C₈-содержащий алкил; C₂-C₈-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил; C₃-C₈-содержащие арил, Ar-алкил, гетероциклил, карбоциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, гетероарил; или содержащие 1-8 атомов углерода сложные эфиры, простой эфир или амид; или звено полиэтиленокси формулы (OCH₂CH₂)_p или (OCH₂CH(CH₃))_p, где p равно целому числу от 0 до примерно 1000;

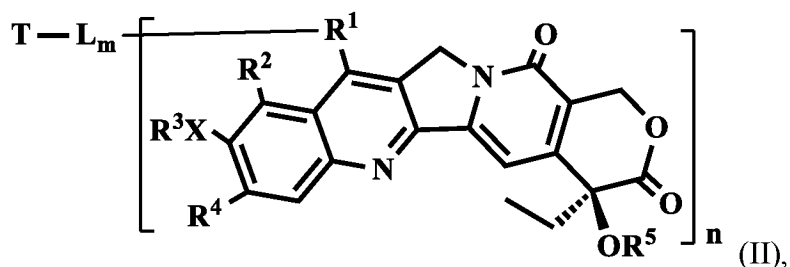
L может иметь одну из следующих структур:



$\text{CO}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ фенил-, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ фурил-,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил(Aa) $_t$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил(Aa) $_t$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиенил-(Aa) $_t$ -,
 $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -имидазолил(Aa) $_t$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -морфолино-(Aa) $_t$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -пиперазино-
 $(\text{Aa})_t$ -, $-(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -N-метилпиперазино-(Aa) $_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -, $-\text{K}(\text{Aa})_t(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t(\text{Aa})_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CR}_{17}=\text{CR}_{18})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{Aa})_t(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{11}\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_5\text{R}_6)_m(\text{Aa})_t(\text{NR}_{21}\text{CO})(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{NR}_{21}\text{-CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{OCNR}_{17})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{CO})(\text{Aa})_t(\text{CR}_{19}\text{R}_{20})_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -фенил-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -фурил-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -тиенил-CO($\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -имидазолил-CO($\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_5\text{R}_6)_t$ -морфолино-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -пиперазино-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_t$ -N-метил-пиперазин-CO($\text{Aa})_t(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_n$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ -фенил,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m(\text{Aa})_t$ фурил-, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -оксазолил-(Aa) $_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиазолил(Aa) $_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -тиенил-(Aa) $_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -имидазолил(Aa) $_t$ -,
 $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -морфолино(Aa) $_t$ -, $-\text{K}(\text{CR}_{15}\text{R}_{16})_m$ -пиперазино(Aa) $_t$ G-,
 $-\text{K}(\text{CR}_5\text{R}_6)_m$ -N-метил-пиперазино(Aa) $_t$ -, где Aa, m, n описаны выше; t и r в данном случае
независимо равны от 0 до 100; R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны
из H; галогенида; C₁-C₈-содержащих алкила или гетероалкила, C₂-C₈-содержащих арила,
алкенила, алкинила, простого эфира, сложного эфира, амина или амида, C₃-C₈-содержащего
арила, возможно замещенного одним или более чем одним галогенидом, CN, NR₁₂R_{12'}, CF₃,
OR₁₂, арилом, гетероциклом, S(O)R₁₂, SO₂R₁₂, -CO₂H, -SO₃H, -OR₁₂, -CO₂R₁₂, -CONR₁₂, -
PO₂R₁₂R₁₃, -PO₃H или P(O)R₁₂R_{12'}R₁₃; K представляет собой NH, NR₁₂, -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 C₃-C₁₂); или представляет

собой пептиды, содержащие 1-20 одинаковых или разных аминокислот.

2. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, имеющий формулу (II):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где Т представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ представляет собой линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH или O;

R² представляет собой H, линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкиловый спирт, аминоалкиламин, оксилалкиловый спирт, оксилалкиламин, аминоалкил, оксилалкил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; NH₂ или OH;

R³ независимо представляет собой H, R⁶NHC(O), R⁶OC(O), SO₂R⁶, SO₃R⁶, PR⁶R^{6'}, POR⁶R^{6'}, CH₂OP(O)(OR⁶)₂, C(O)OP(O)(OR⁶)₂, PO(OR⁶)(OR^{6'}), P(O)(OR⁶)OP(O)(OR^{6'})₂, R⁶C(O), C(O)N R⁶R^{6'}; линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный

аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C₅-C₁₂гликозид;

R⁴ представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO₂, SO₃H, OR⁶, SR⁶, S(O₂)R⁶, NHR⁶, N(R⁶)(R^{6'}), C(O)XR⁶, N⁺(R⁶)(R^{6'})(R^{6''});

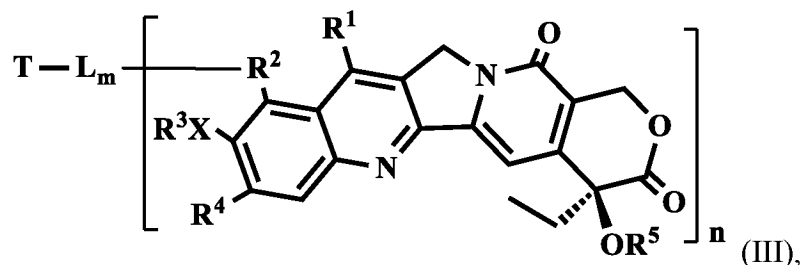
X представляет собой NH или O;

R⁵ представляет собой H, C(O)OR⁶, C(O)NHR⁶, R⁶C(O), линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R¹ может отсутствовать, и C-7 непосредственно связывается с L, и R², R³, X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

3. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, имеющий формулу (III):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R^1 представляет собой линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH или O;

R^2 представляет собой NH, NR^6 , $N^+R^6R^{6'}$, O, S, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), аминоалкиловый спирт, аминоалкиламин, оксилалкиловый спирт, оксилалкиламин, аминоалкил, оксилалкил или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид;

R^3 независимо представляет собой H, $R^6NHC(O)$, $R^6OC(O)$, SO_2R^6 , SO_3R^6 , $PR^6R^{6'}$, $POR^6R^{6'}$, $CH_2OP(O)(OR^6)_2$, $C(O)OP(O)(OR^6)_2$, $PO(OR^6)(OR^{6'})$, $P(O)(OR^6)OP(O)(OR^6)_2$, $R^6C(O)$, $C(O)NR^6R^{6'}$; линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим; C_5 - C_{12} гликозид;

R^4 представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO_2 , SO_3H , OR^6 , SR^6 , $S(O_2)R^6$, NHR^6 , $N(R^6)(R^{6'})$, $C(O)XR^6$, $N^+(R^6)(R^{6'}) (R^{6''})$;

X представляет собой NH или O;

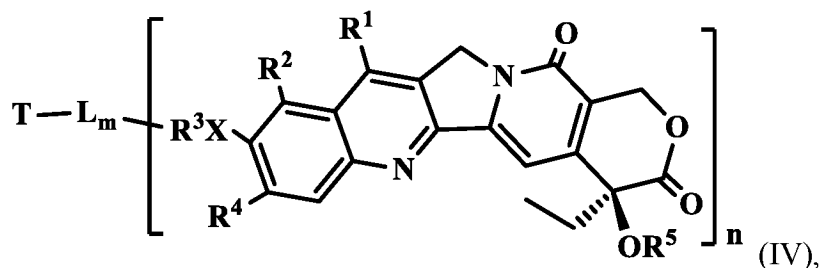
R^5 представляет собой H, $C(O)OR^6$, $C(O)NHR^6$, $R^6C(O)$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C_2 -

C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

помимо этого, R² может отсутствовать, и C-9 непосредственно связывается с L, и R², R³, X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

4. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, имеющий формулу (IV):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где T представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R¹ и R² независимо представляют собой H, NR⁶R^{6'}, -N⁺R⁶R^{6'}R^{6''}, OH, SH, линейные или разветвленные C₁-C₆-содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный

оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH_2 или OH ;

R^3 независимо представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, SO_2- , $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$, $\text{R}^6\text{NHC}(\text{O})$, $\text{R}^6\text{OC}(\text{O})$, SO_2R^6 , SO_3R^6 , $\text{PR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{POR}^6\text{R}^{6'}$, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{PO}(\text{OR}^6)(\text{OR}^{6'})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{6'}$; линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим;

R^4 представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO_2 , SO_3H , OR^6 , SR^6 , $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $\text{NH}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{6'}$, $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, $\text{C}(\text{O})\text{XR}^6$, $\text{N}^+(\text{R}^6)(\text{R}^{6'}) (\text{R}^{6''})$;

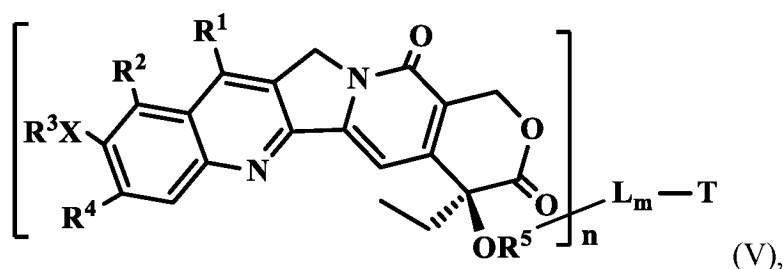
X представляет собой NH или O;

R^5 представляет собой H, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$, $\text{R}^6\text{C}(\text{O})$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

R^6 , $\text{R}^{6'}$ и $\text{R}^{6''}$ независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R^3 может отсутствовать, и X при C-10 непосредственно связывается с L, и R^2 , R^3 , X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

5. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, имеющий формулу (V):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где Т представляет собой направляющий или связывающийся лиганд; L представляет собой высвобождаемый линкер; n равно 1-30, и m равно 1-10;

внутри скобок представлен сильнодействующий аналог камптотецина, где:

R^1 и R^2 независимо представляют собой H, $NR^6R^{6'}$, $-N^+R^6R^{6'}R^{6''}$, OH, SH, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкилоксил, алкиламиногруппу (в том числе первичную, вторичную, третичную аминогруппу или четвертичный аммоний), оксилкарбонил, аминокарбонил, аминоалкил, оксилалкил, аминоалкиламино, оксилалкиламино, аминоалкилоксил, оксилалкилоксил или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, оксилциклоалкил, аминоциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, аминоалкилкарбонил, оксилалкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, простой оксилалкиловый эфир, простой аминоалкиловый эфир, сложный оксилалкиловый эфир, сложный аминоалкиловый эфир, оксилалкиламид, аминоалкиламид, оксим; NH_2 или OH;

R^3 независимо представляет собой $R^6NHC(O)-$, $R^6C(O)-$, R^6SO_2 , $-SO_2NHR^6$, $R^6OC(O)$, $R^{6'}SO_2R^6-$, SO_3R^6 , $PR^6R^{6'}$, $POR^6R^{6'}$, $CH_2OP(O)(OR^6)_2$, $C(O)OP(O)(OR^6)_2$, $PO(OR^6)(OR^{6'})$, $P(O)(OR^6)OP(O)(OR^6)_2$, $R^6C(O)$, $C(O)NR^6R^{6'}$; линейные или разветвленные C_1 - C_6 -содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин) или алкилкарбоновую кислоту; C_2 - C_6 -содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид, оксим;

R^4 представляет собой галоген (F, Cl, Br или I), CN, NO_2 , SO_3H , OR^6 , SR^6 , $S(O_2)R^6$, $NH(R^6)S(O_2)R^6$, $N(R^6)(R^{6'})$, $C(O)XR^6$, $N^+(R^6)(R^{6'})(R^{6''})$;

X представляет собой NH или O;

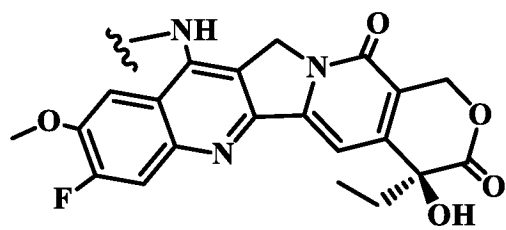
R^5 представляет собой $C(O)O$, $C(O)NH$, $R^6C(O)$, линейные или разветвленные C_1 - C_6 -

содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний), алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие карбонат, карбамид, гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту;

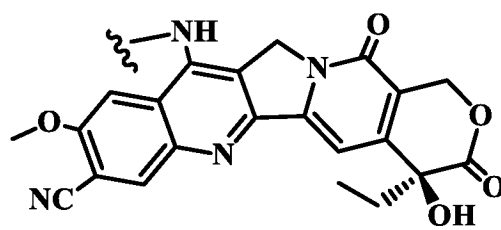
R⁶, R^{6'} и R^{6''} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли;

дополнительно, R⁵ может отсутствовать, и O при C-20 непосредственно связывается с L, и R², R³, X, C-10 и C-9 могут вместе образовывать 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо.

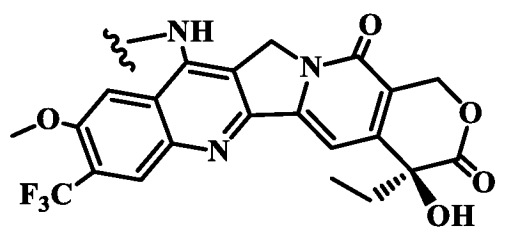
6. Конъюгат аналогов камптотецина по любому из п.п. 2, 3, 4 и 5, где аналоги камптотецина соединены с линкером L, имеющим структуры от II-1 до II-61, от III-1 до III-52, от IV-1 до IV-47 и от V-1 до V-61, показанные ниже:



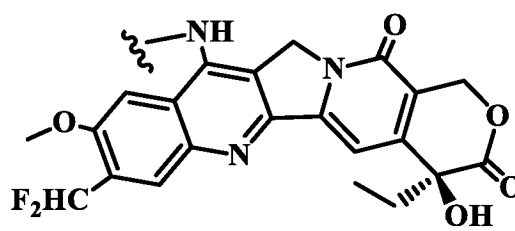
II-01,



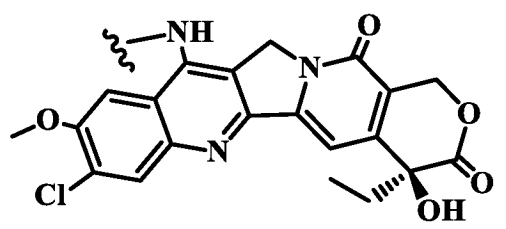
II-02,



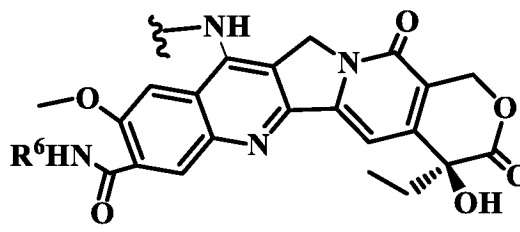
II-03,



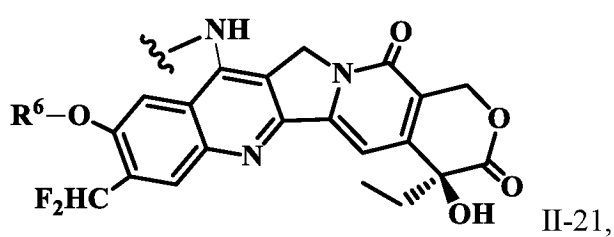
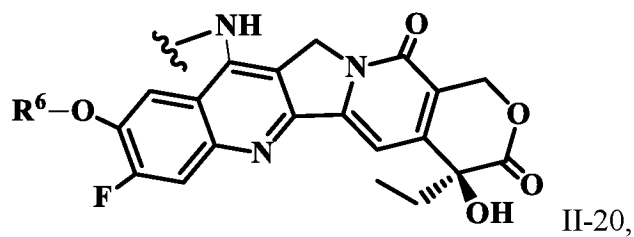
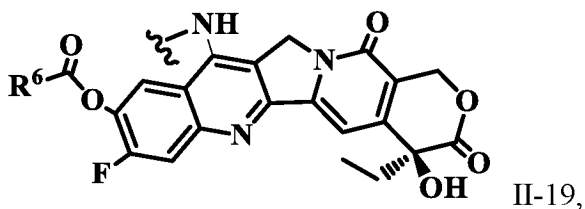
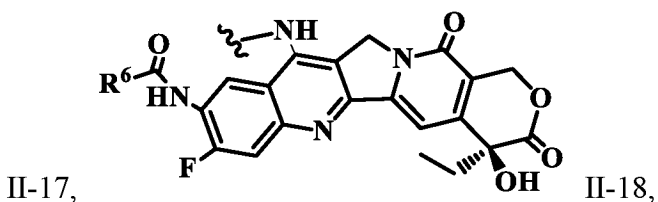
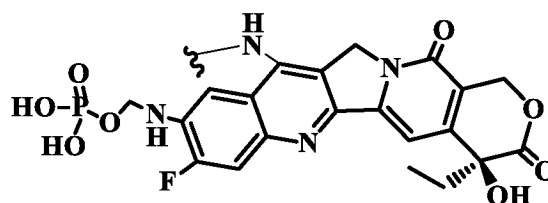
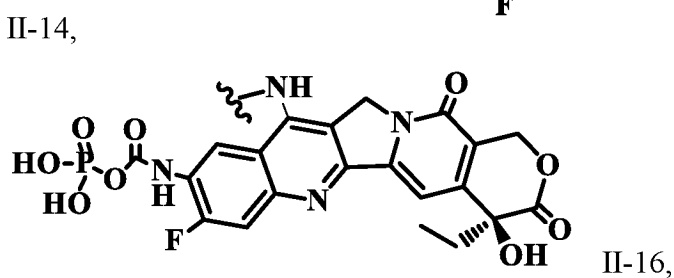
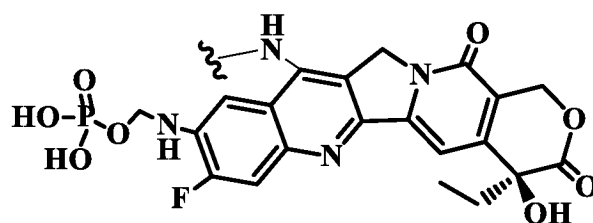
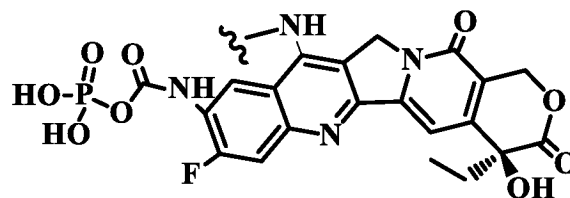
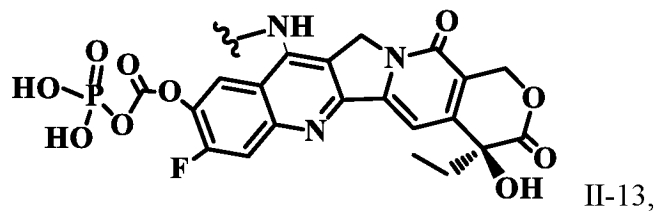
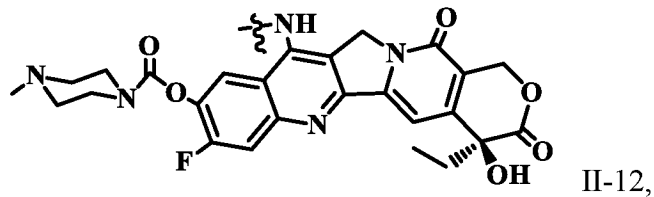
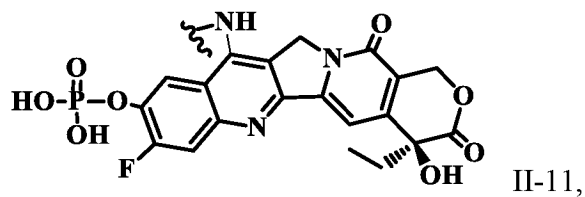
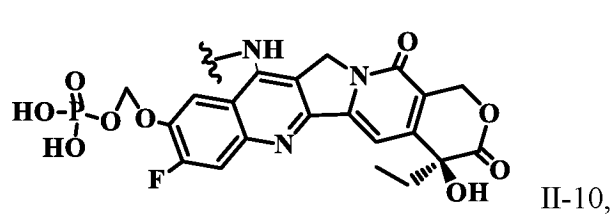
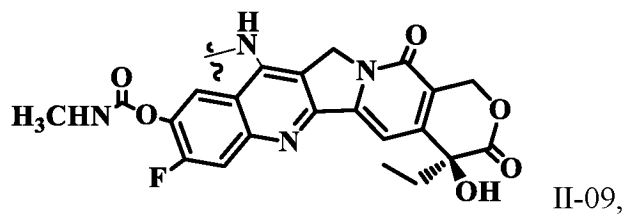
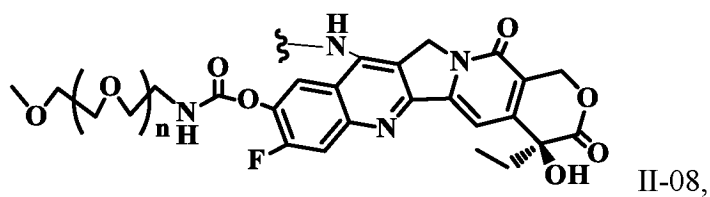
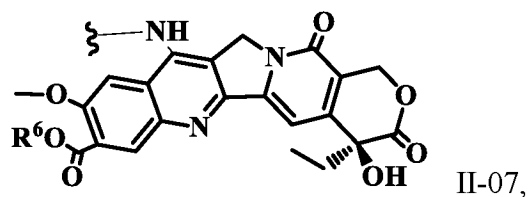
II-04,

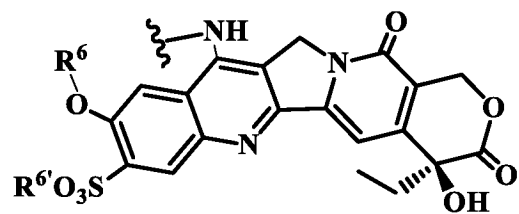


II-05,

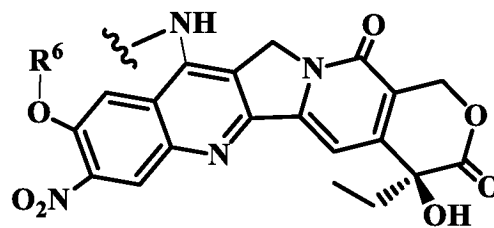


II-06,

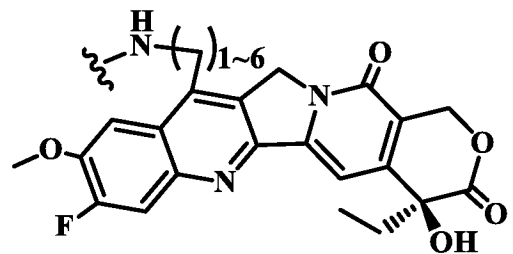




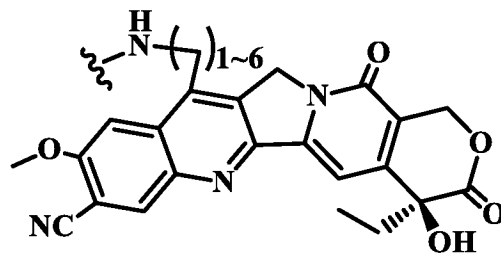
II-22,



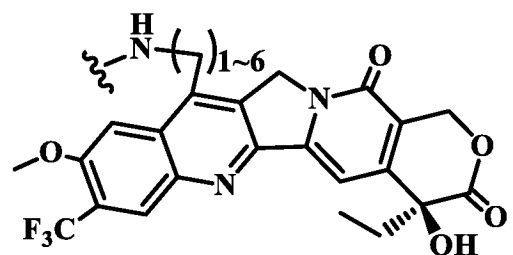
II-23,



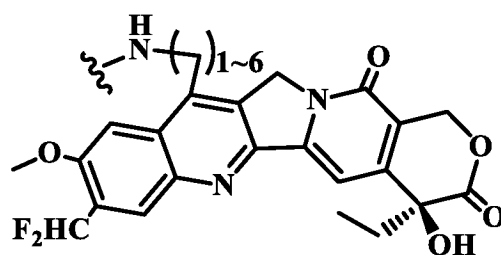
II-24,



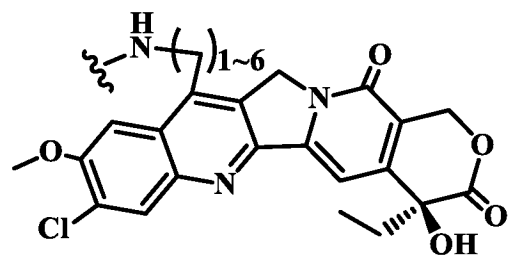
II-25,



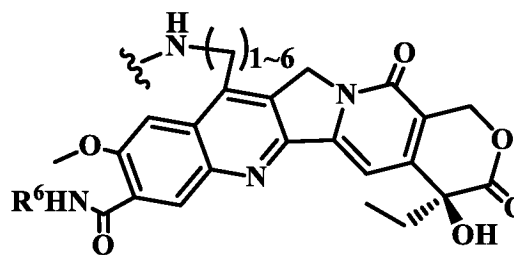
II-26,



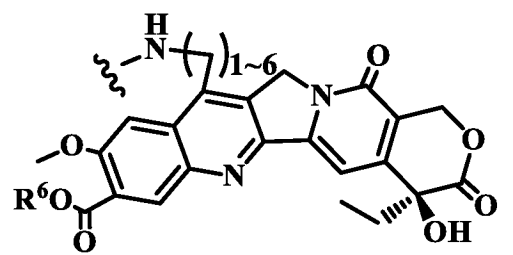
II-27,



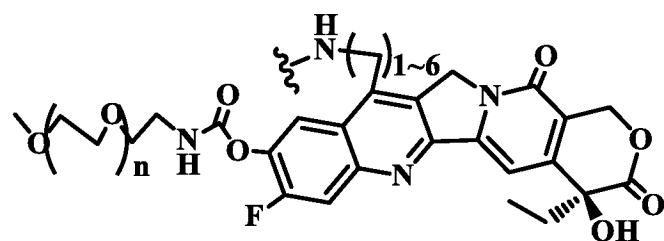
II-28,



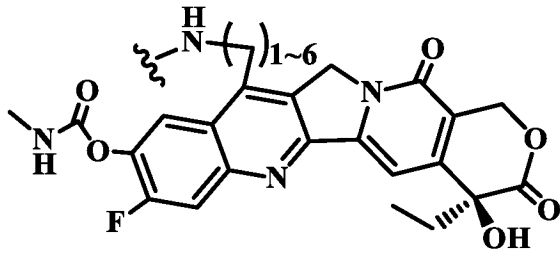
II-29,



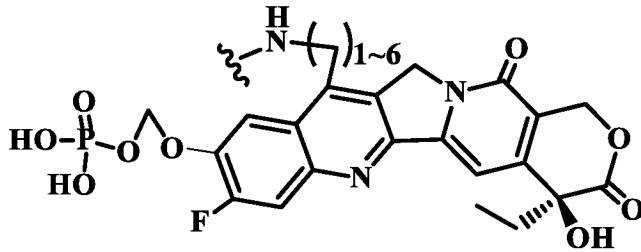
II-30,



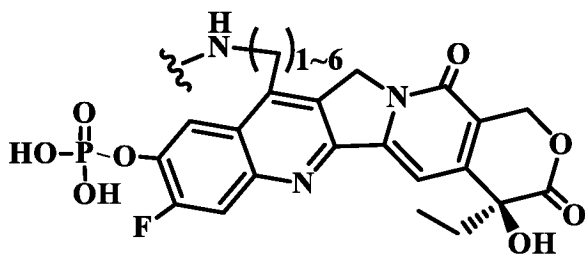
II-31,



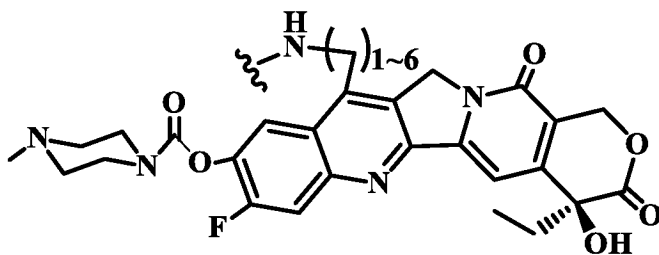
II-32,



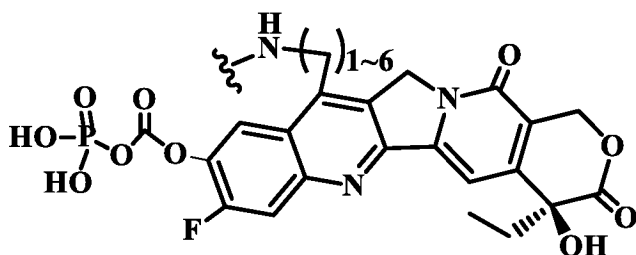
II-33,



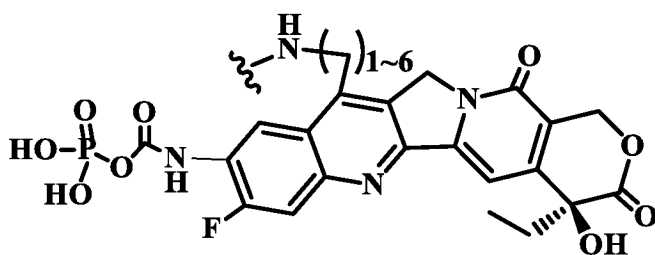
II-34,



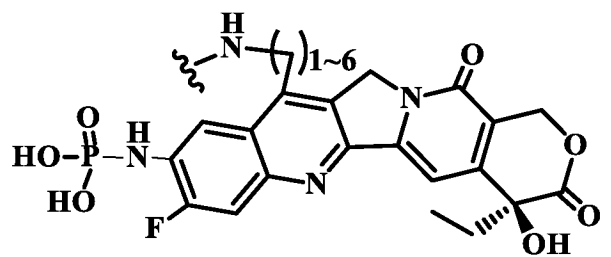
II-35,



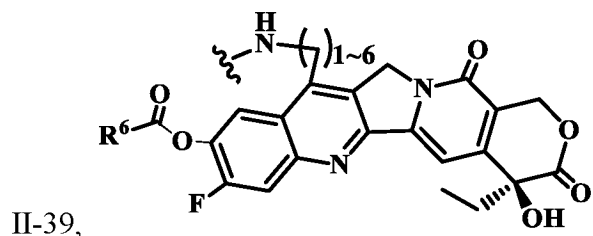
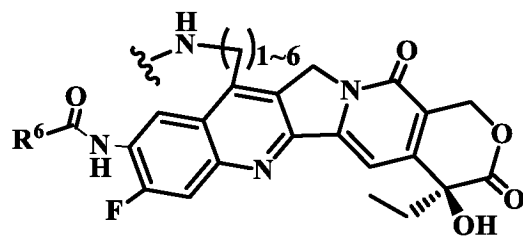
II-36,



II-37,

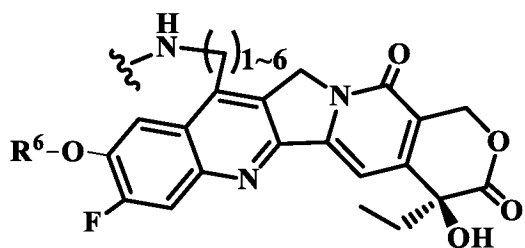


II-38,

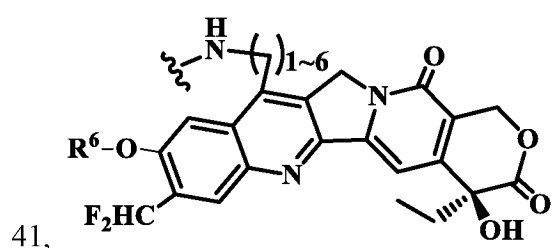


II-39,

II-40,

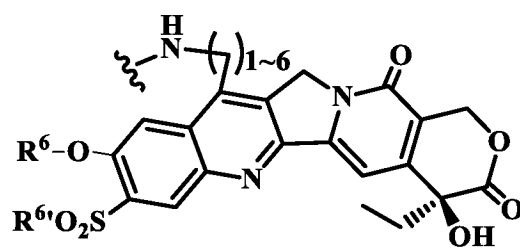


II-

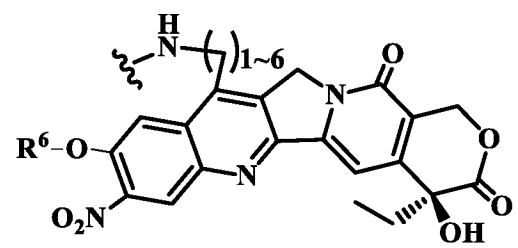


41,

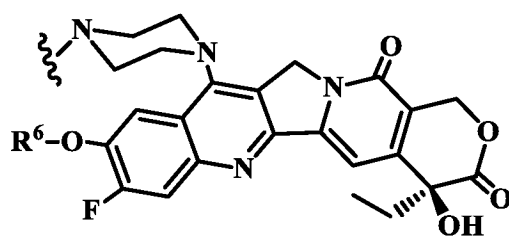
II-42,



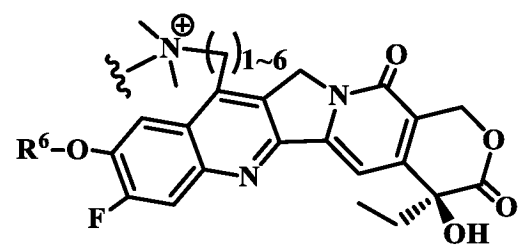
II-43,



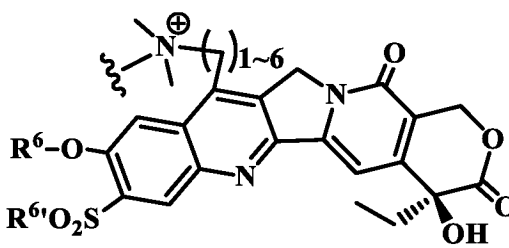
II-44,



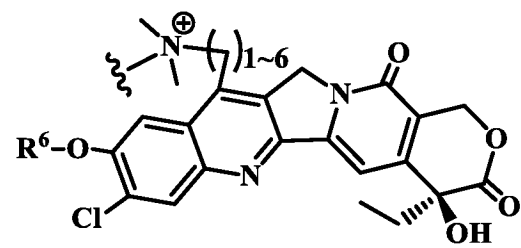
II-45,



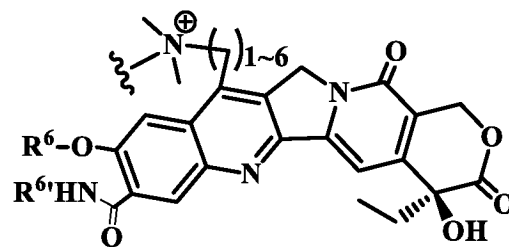
II-46,



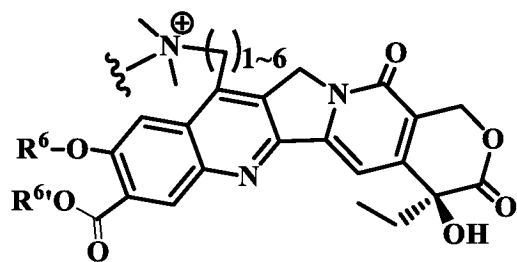
II-47,



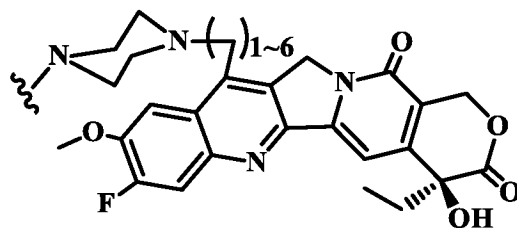
II-48,



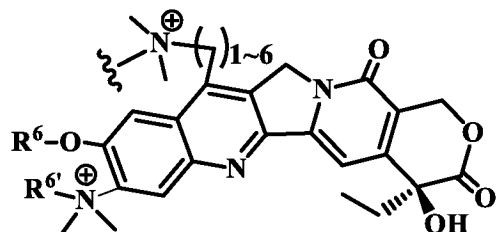
II-49,



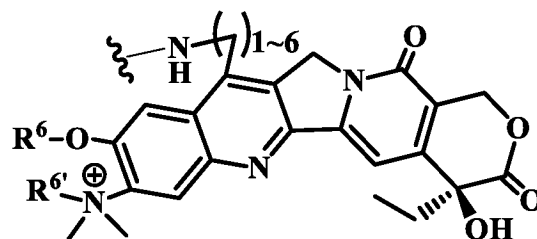
II-50,



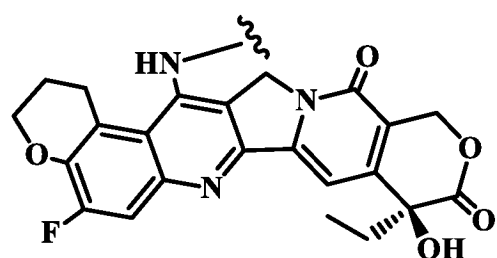
II-51,



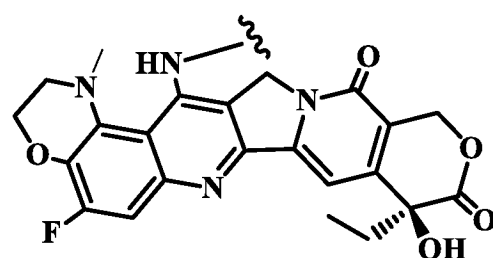
II-52,



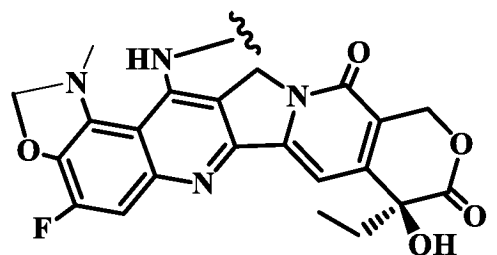
II-53,



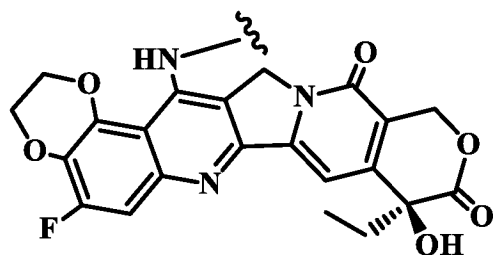
II-54,



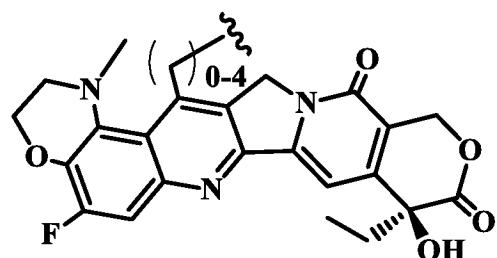
II-55,



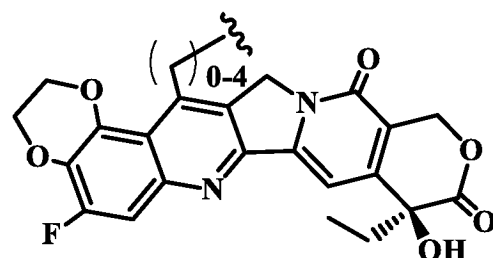
II-56,



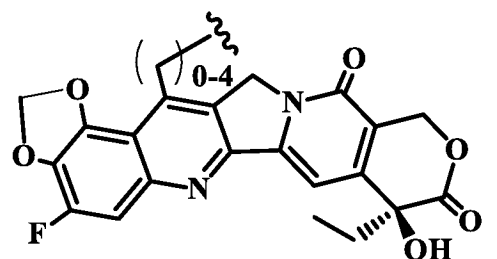
II-57,



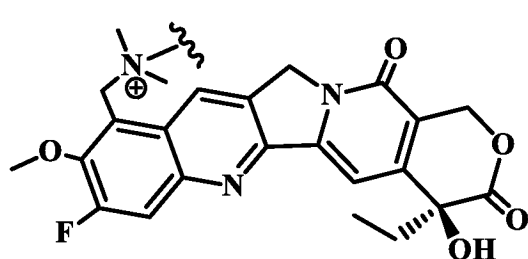
II-58,



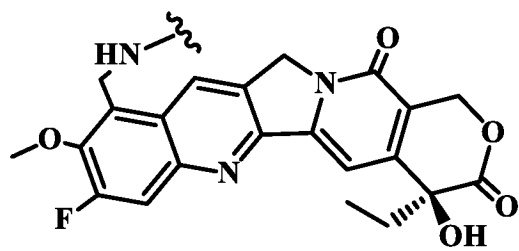
II-60,



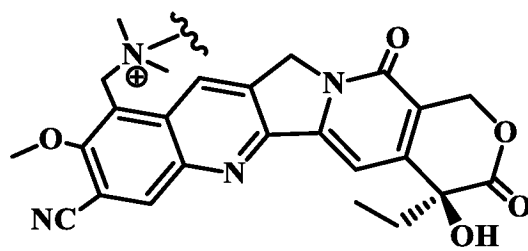
II-61,



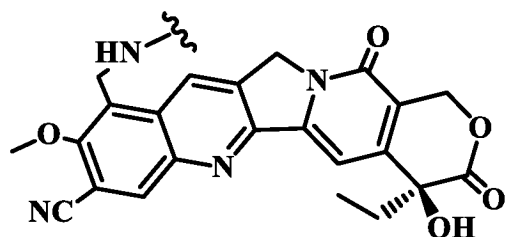
III-1,



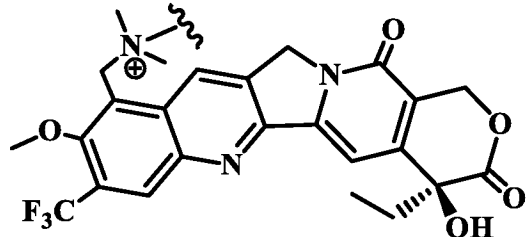
III-2,



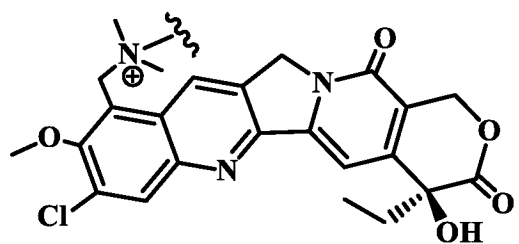
III-3,



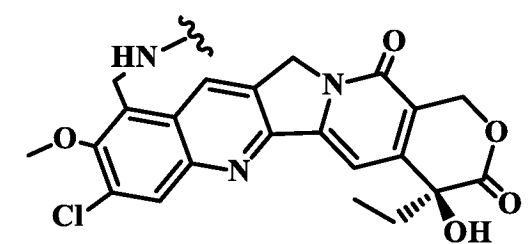
III-4,



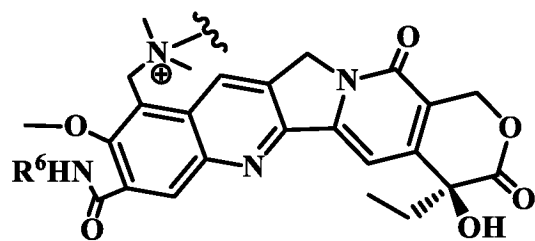
III-5,



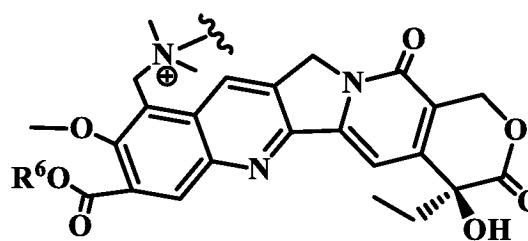
III-6,



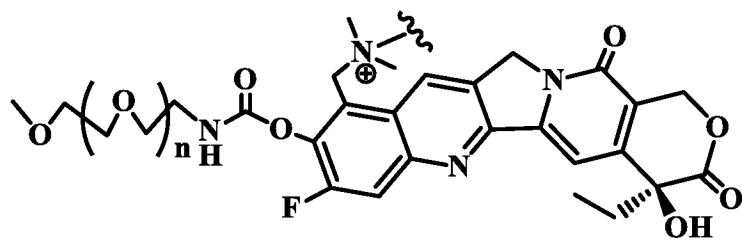
III-7,



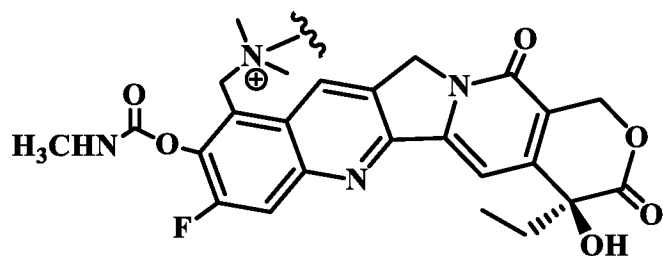
III-8,



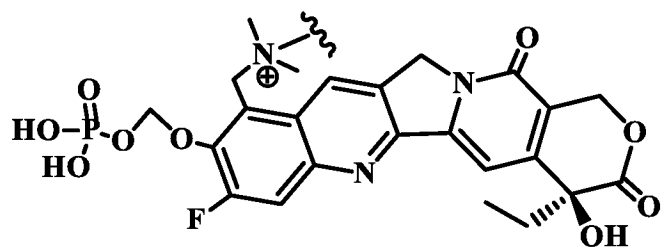
III-9,



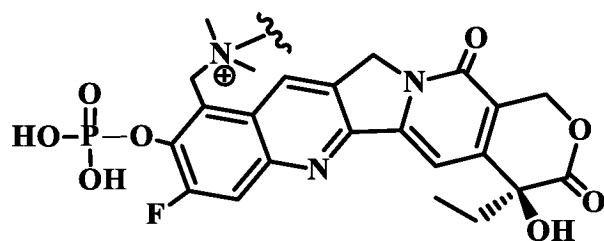
III-10,



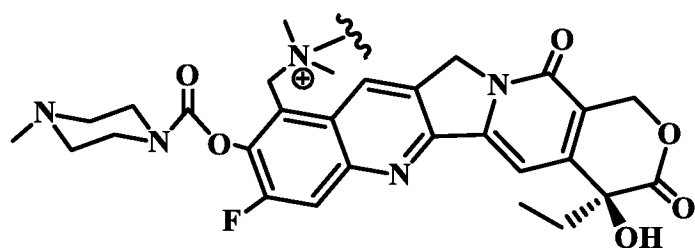
III-11,



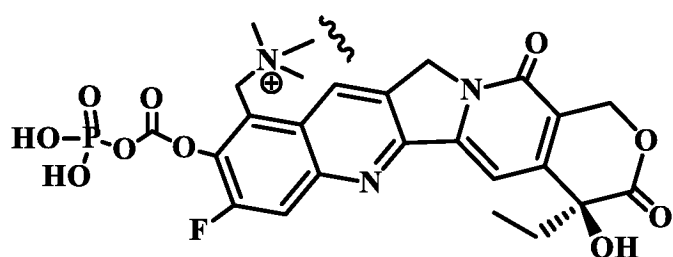
III-12,



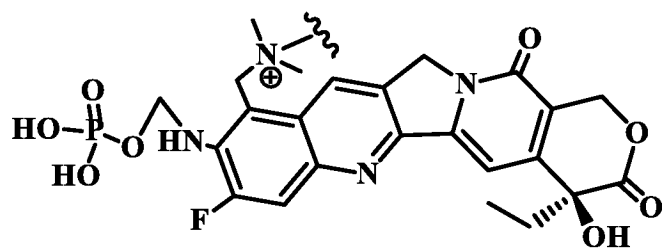
III-13,



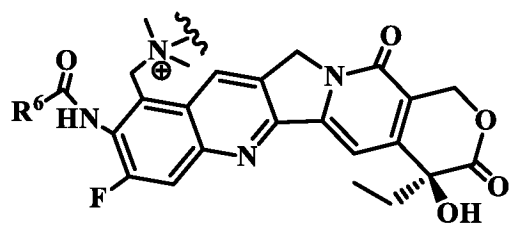
III-14,



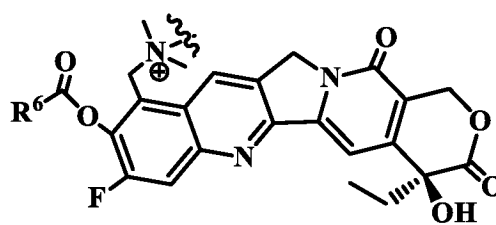
III-15,



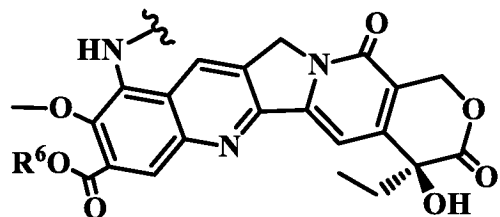
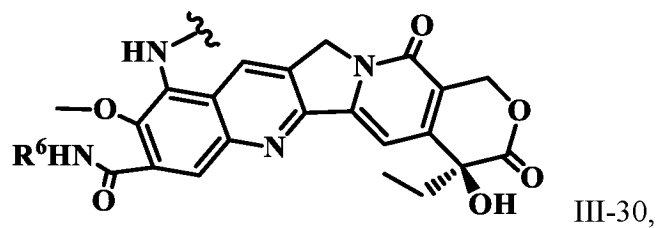
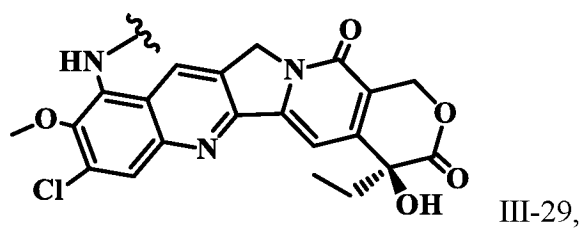
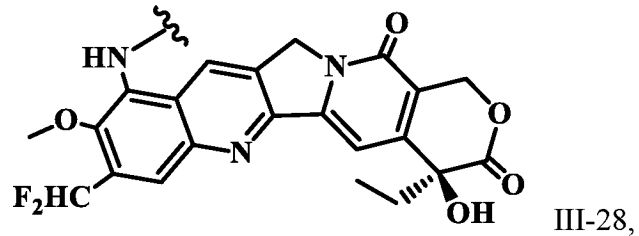
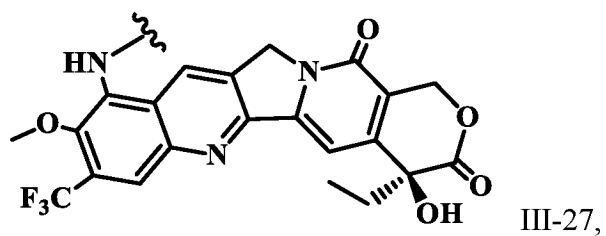
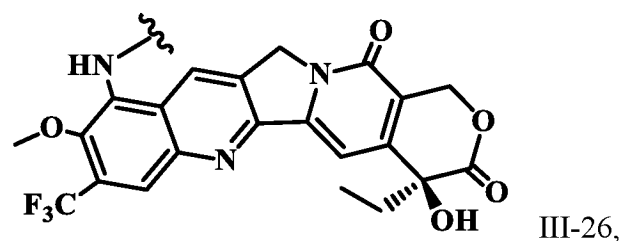
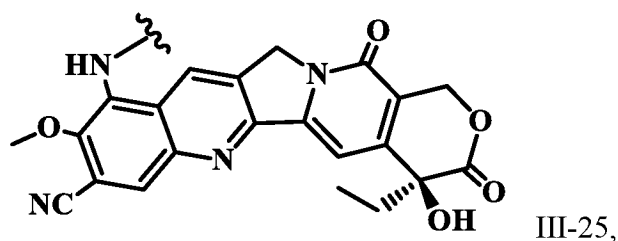
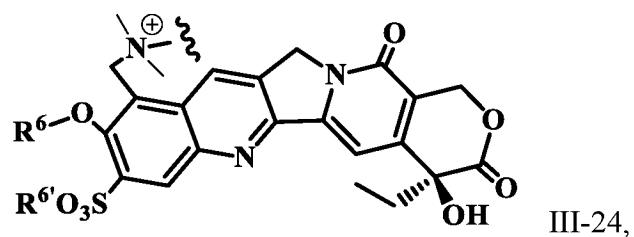
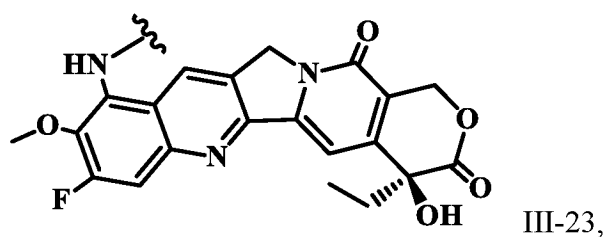
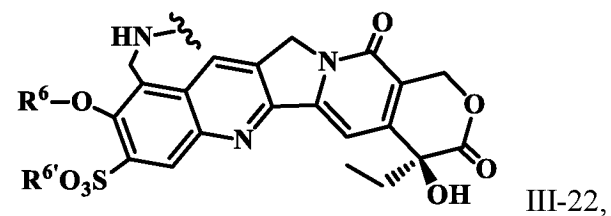
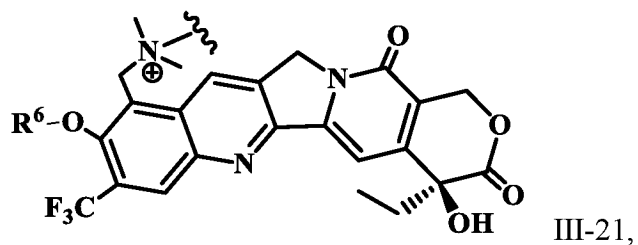
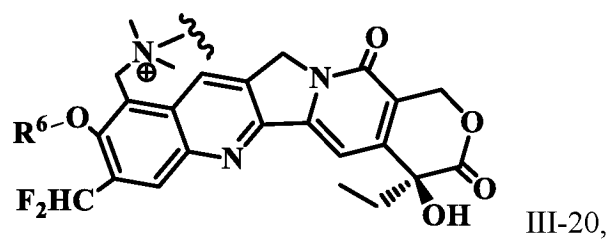
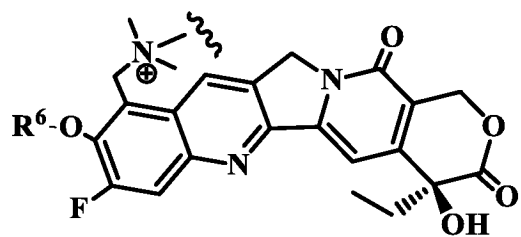
III-16,

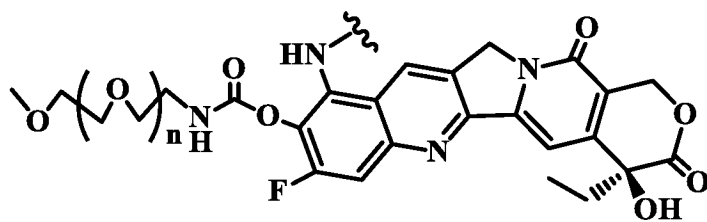


III-17,

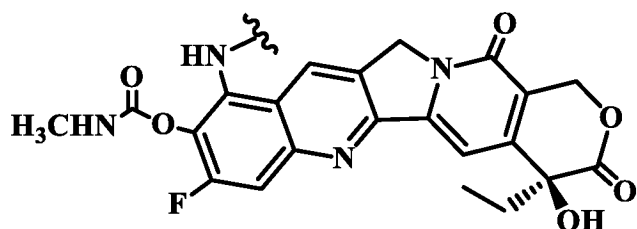


III-18,

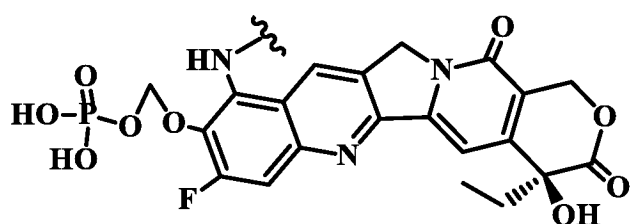




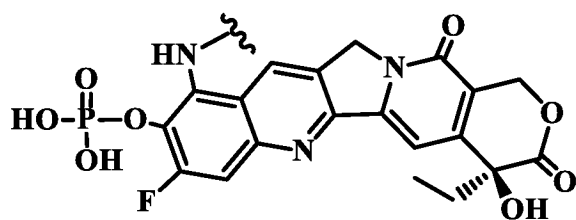
III-32,



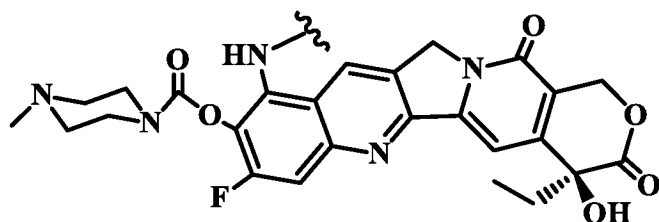
III-33,



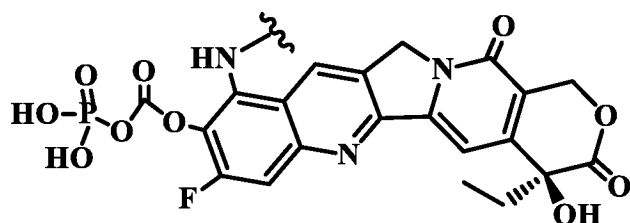
III-34,



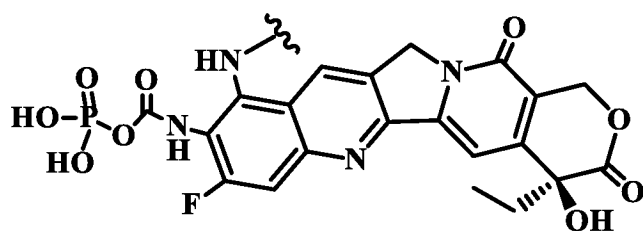
III-35,



III-36,



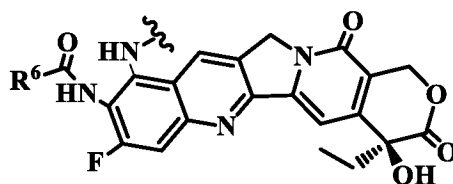
III-37,



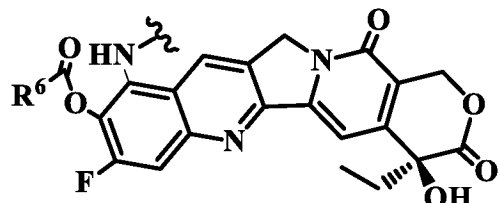
III-38,



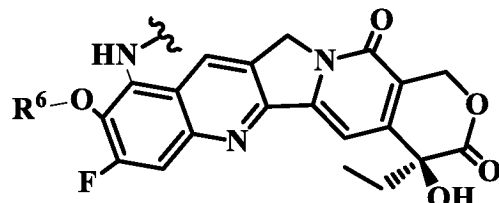
III-39,



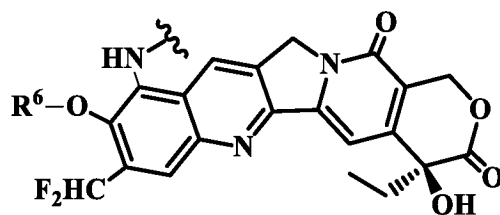
III-40,



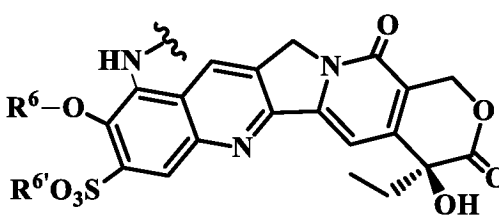
III-41,



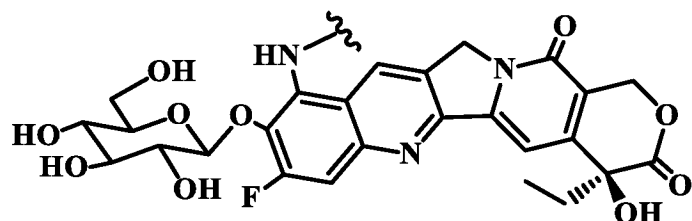
III-41,



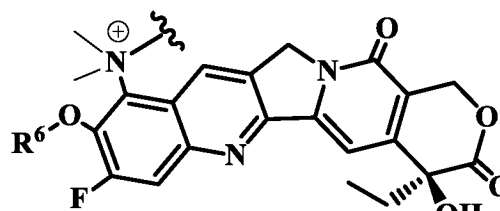
III-42,



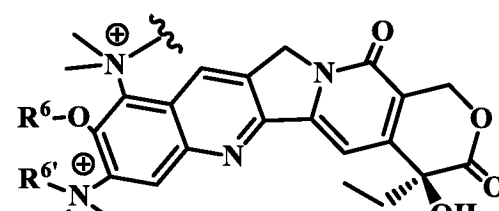
III-43,



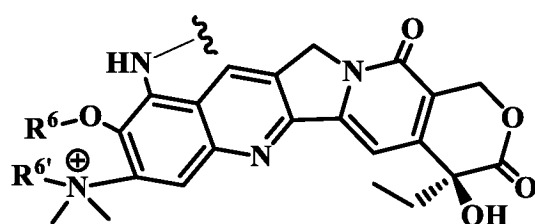
III-44,



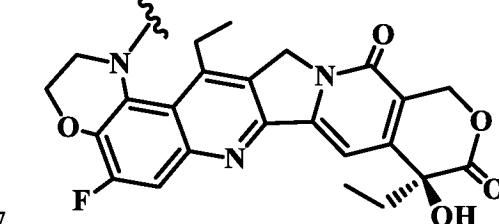
III-45,



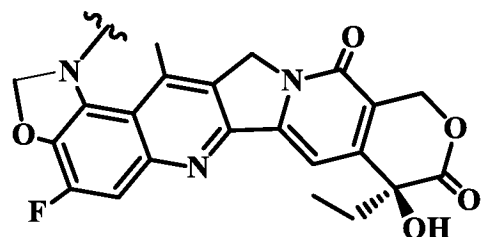
III-46,



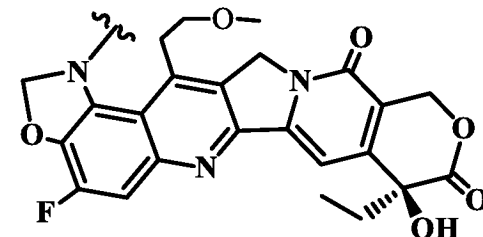
III-47,



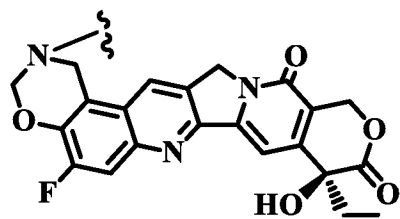
III-48,



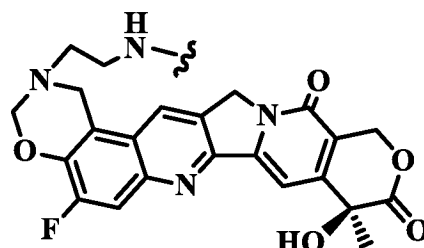
III-49,



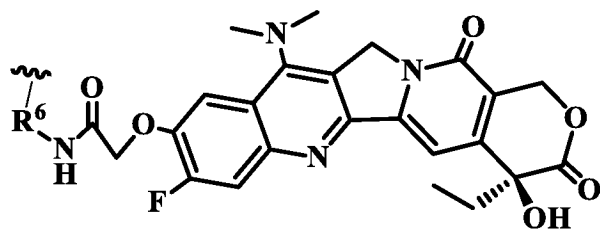
III-50,



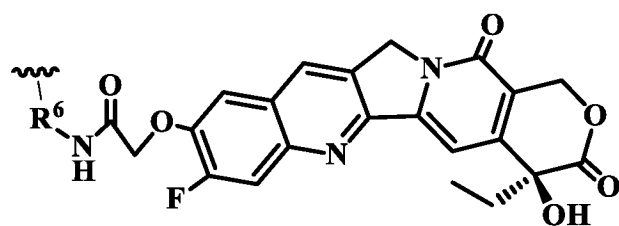
III-51,



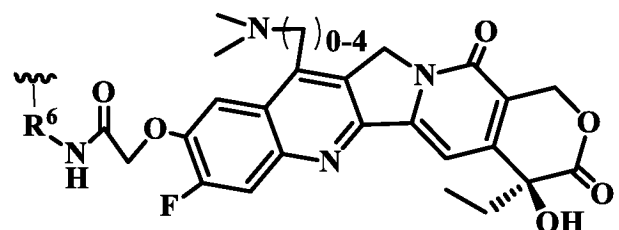
III-52,



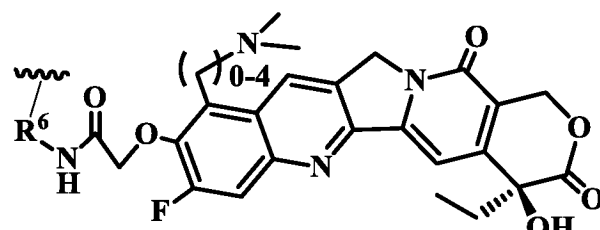
IV-1,



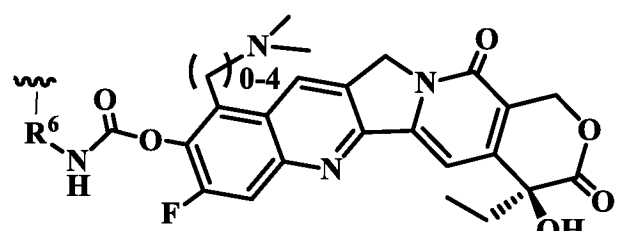
IV-2,



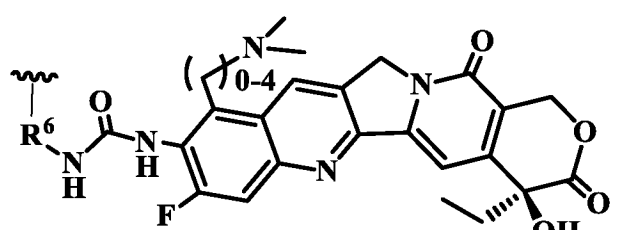
IV-3,



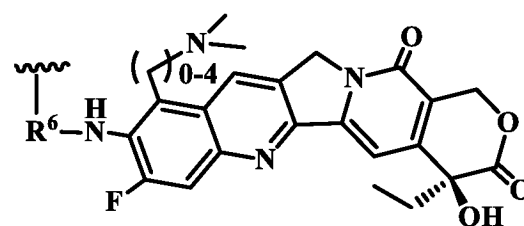
IV-4,

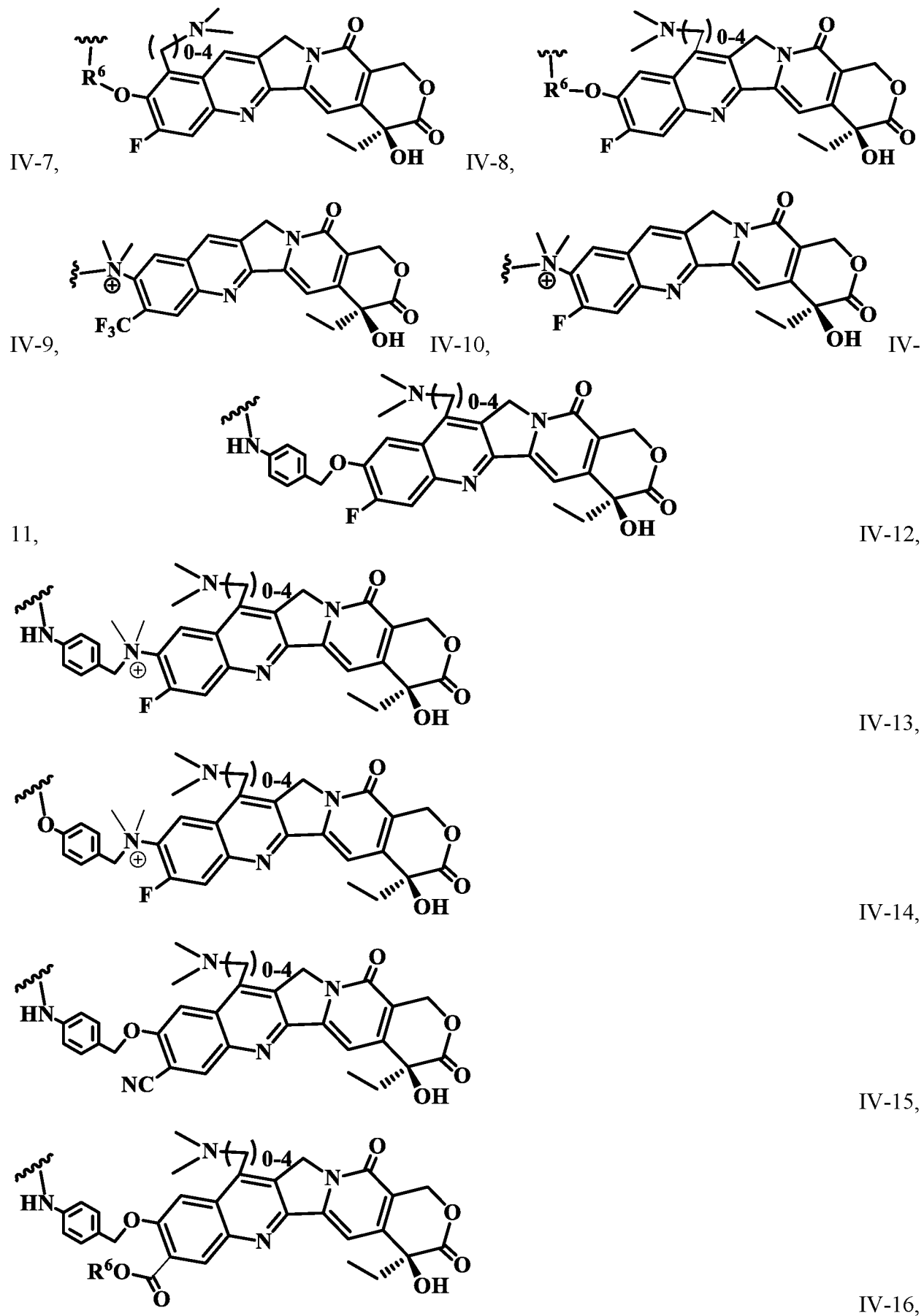


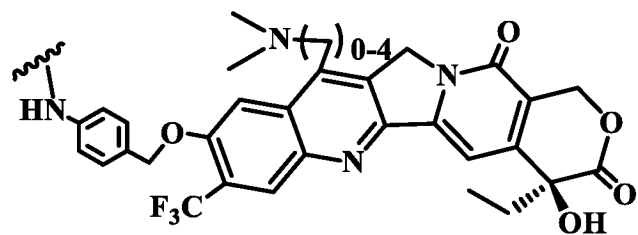
IV-5,



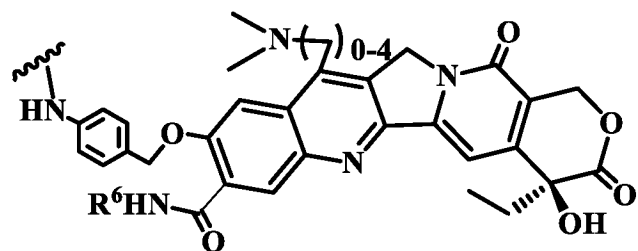
IV-6,



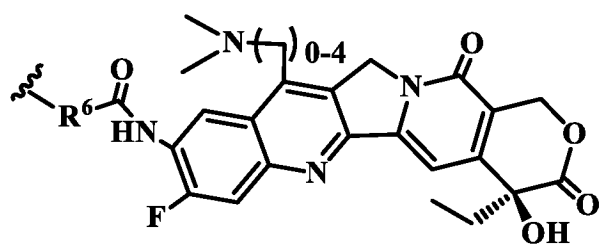




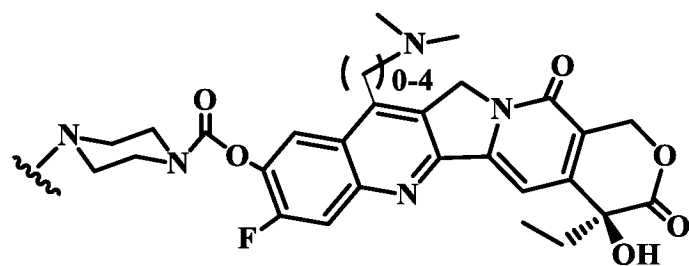
IV-17,



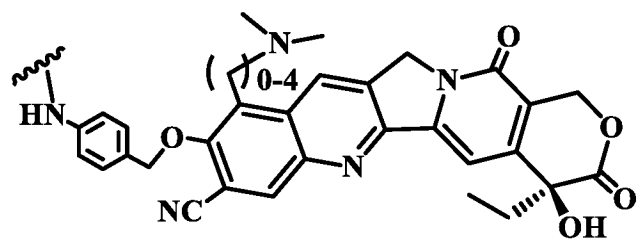
IV-18,



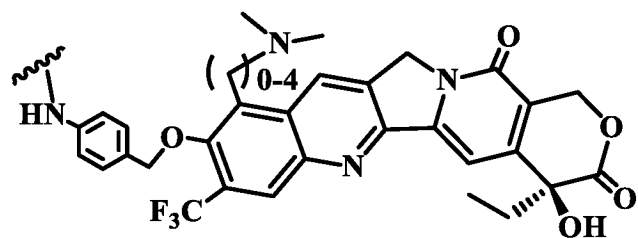
IV-19,



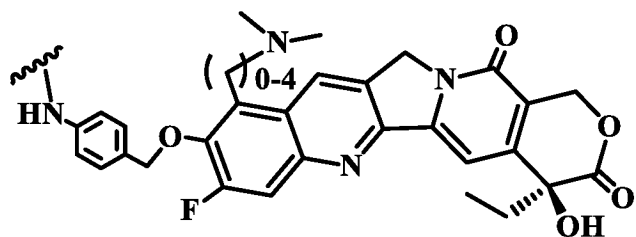
IV-20,



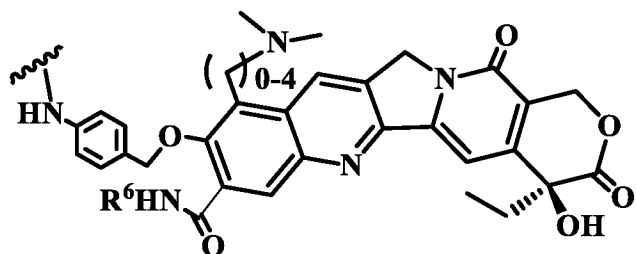
IV-21,



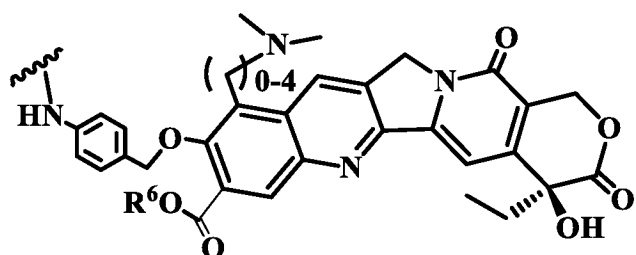
IV-22,



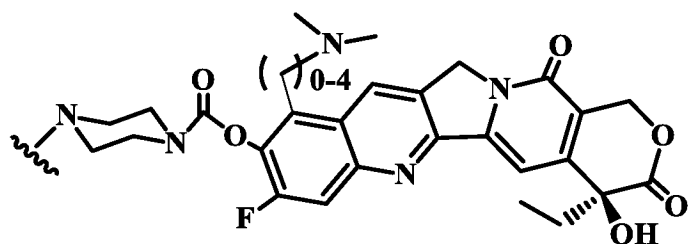
IV-23,



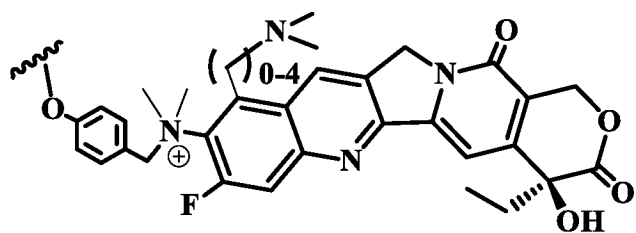
IV-24,



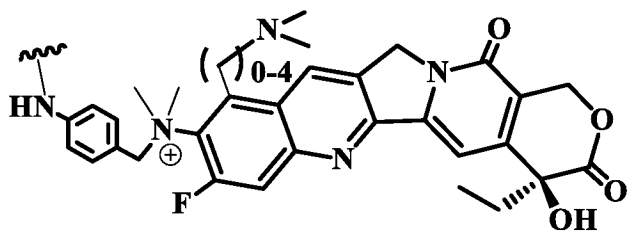
IV-25,



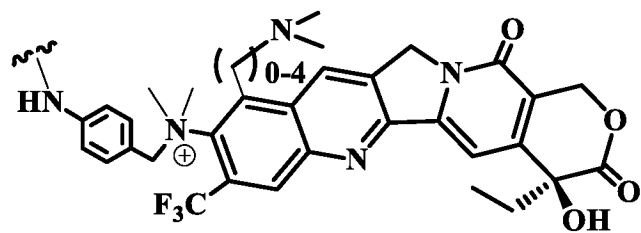
IV-26,



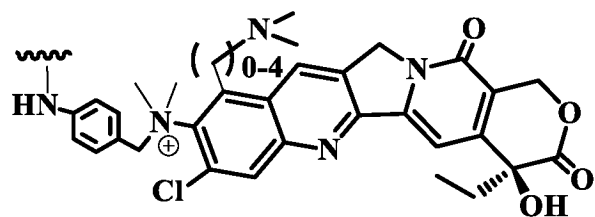
IV-27,



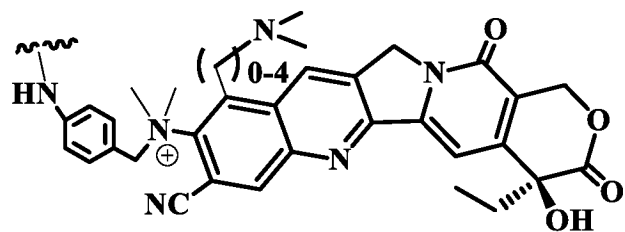
IV-28,



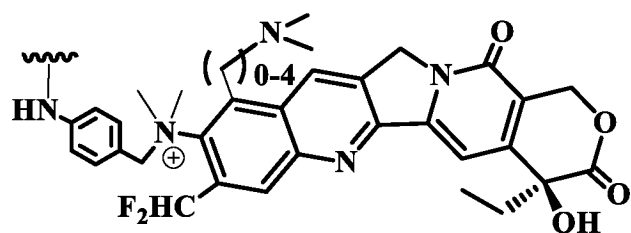
IV-29,



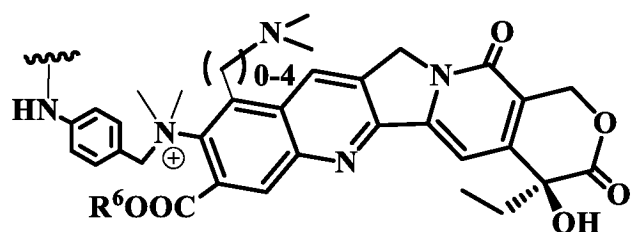
IV-30,



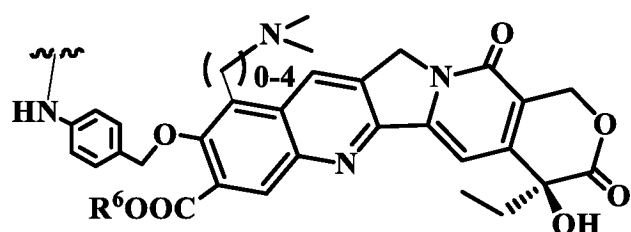
IV-31,



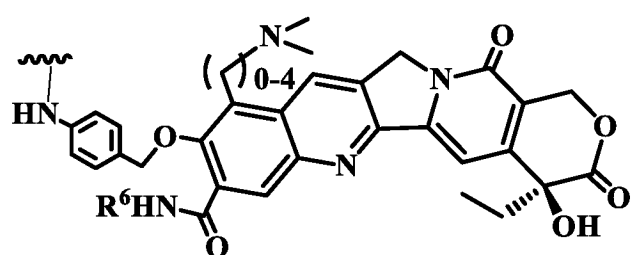
IV-32,



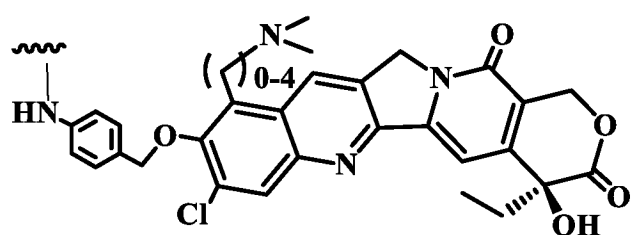
IV-33,



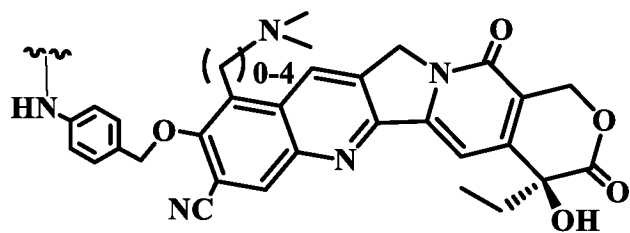
IV-34,



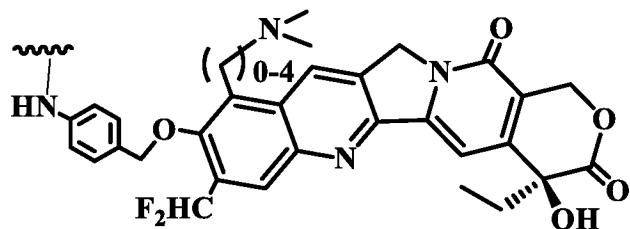
IV-35,



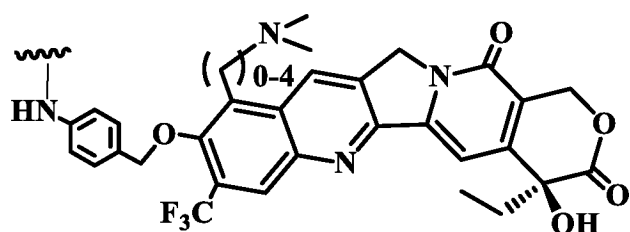
IV-36,



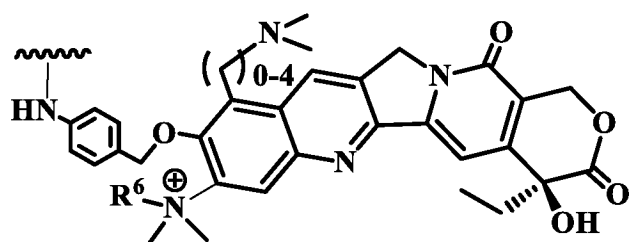
IV-37,



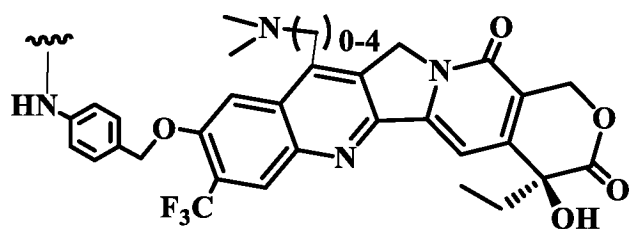
IV-38,



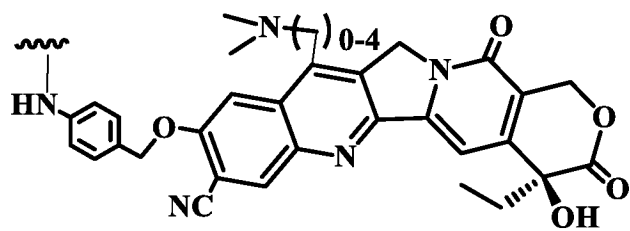
IV-39,



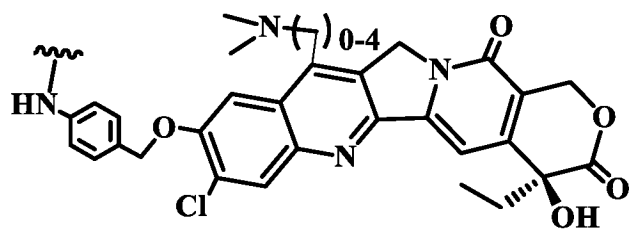
IV-40,



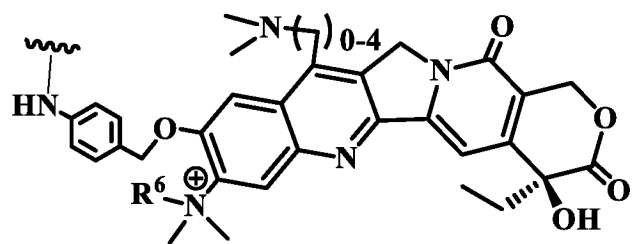
IV-41,



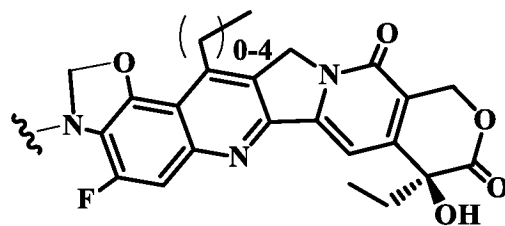
IV-42,



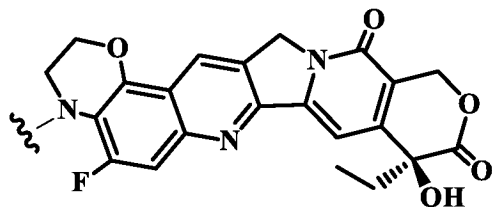
IV-43,



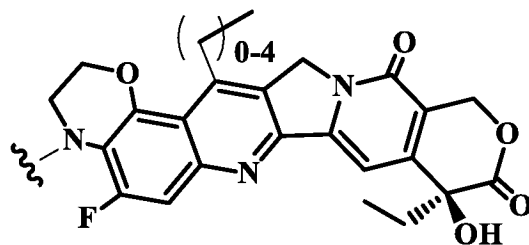
IV-44,



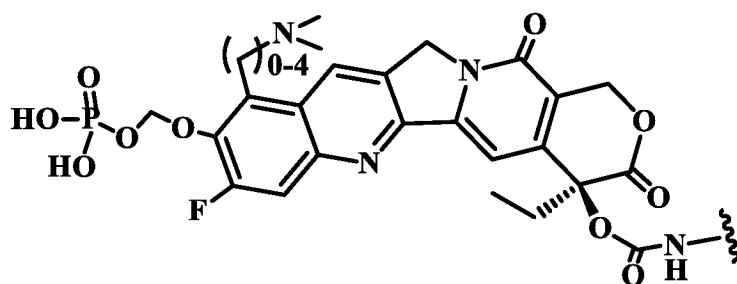
IV-45,



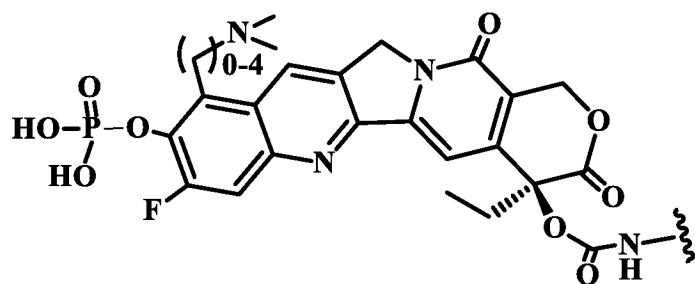
IV-46,



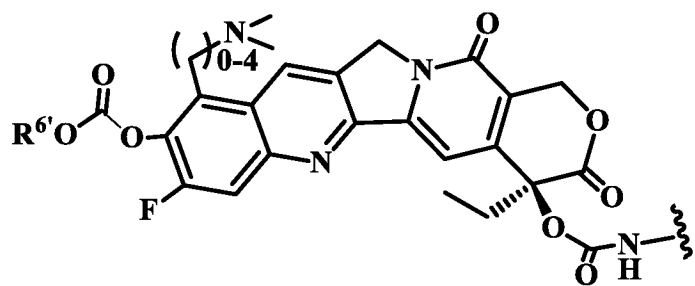
IV-47,



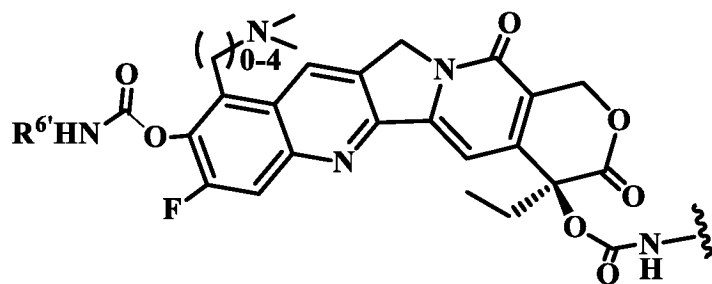
V-01,



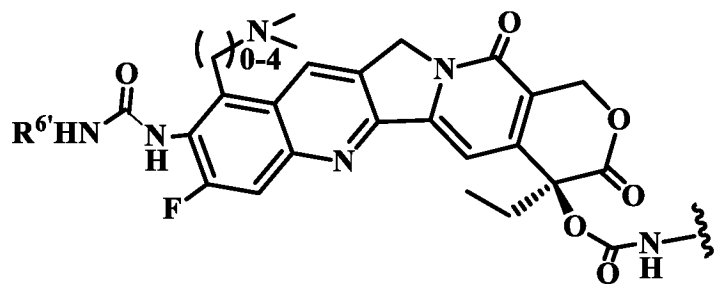
V-02,



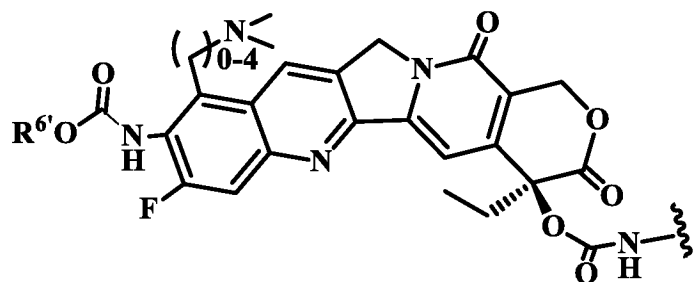
V-03,



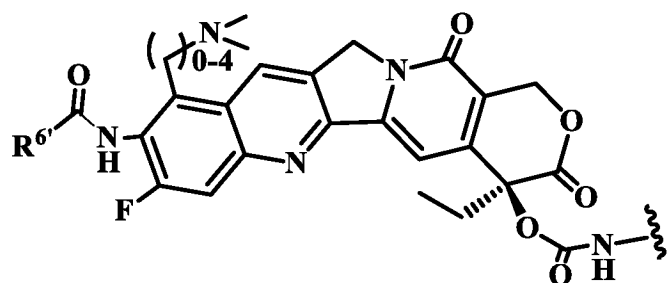
V-04,



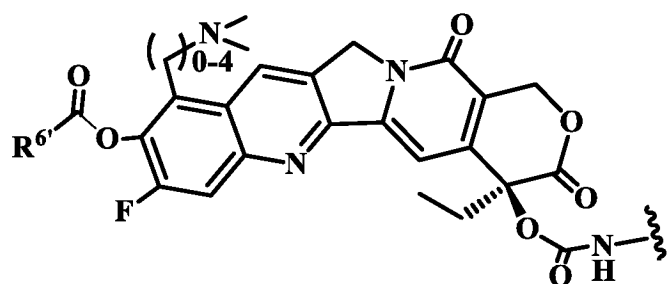
V-05,



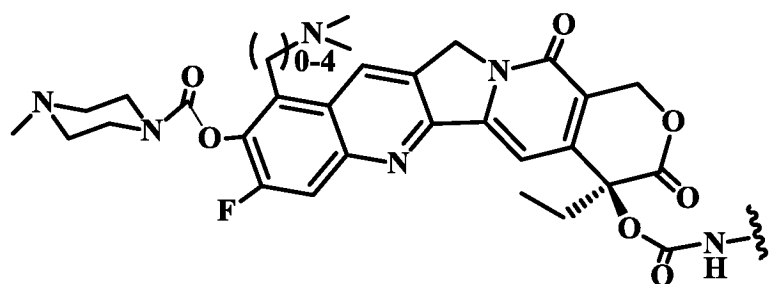
V-06,



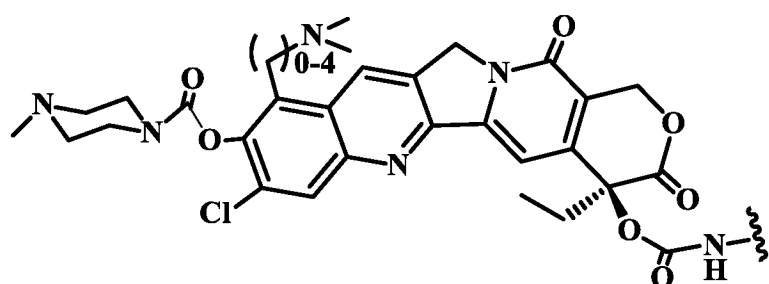
V-07,



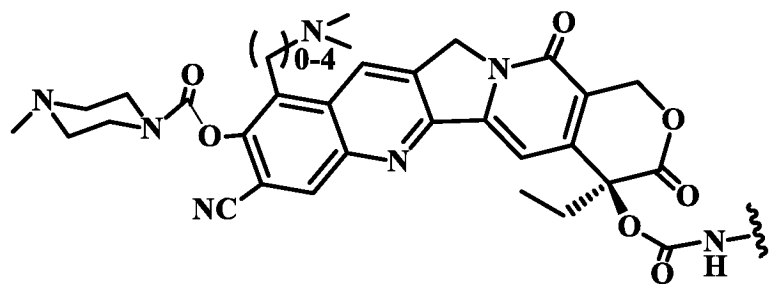
V-08,



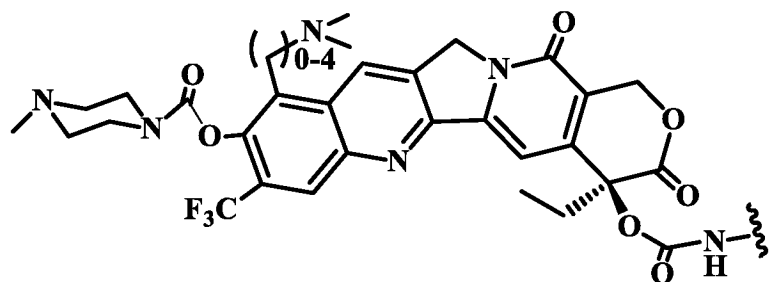
V-09,



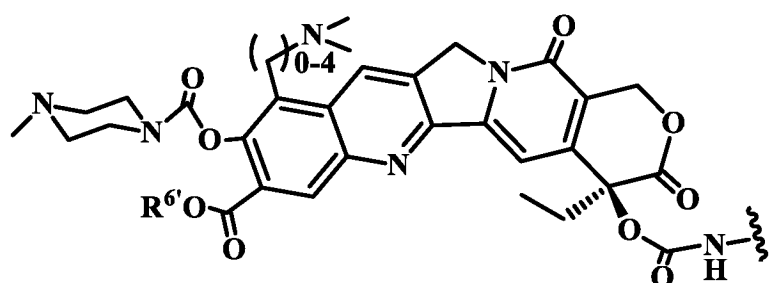
V-10,



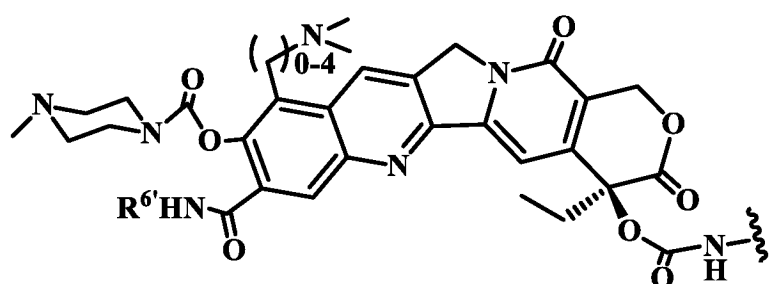
V-11,



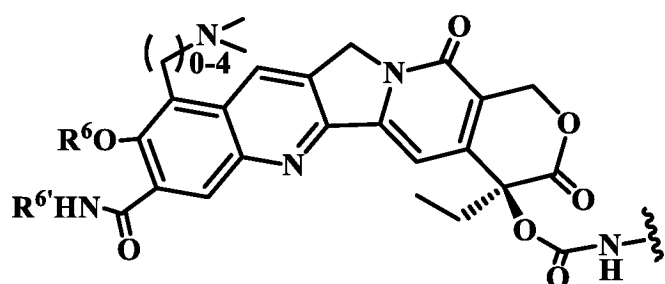
V-12,



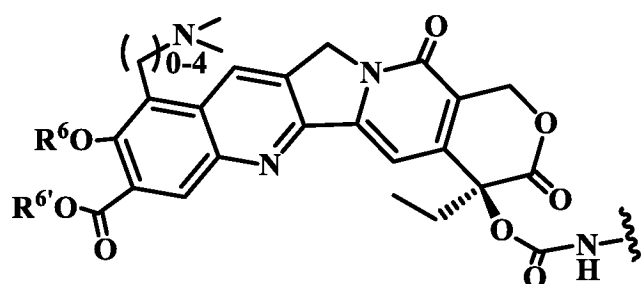
V-13,



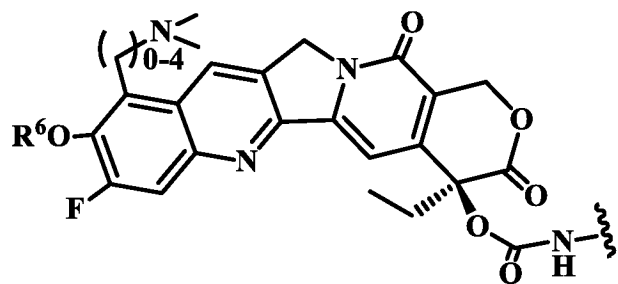
V-14,



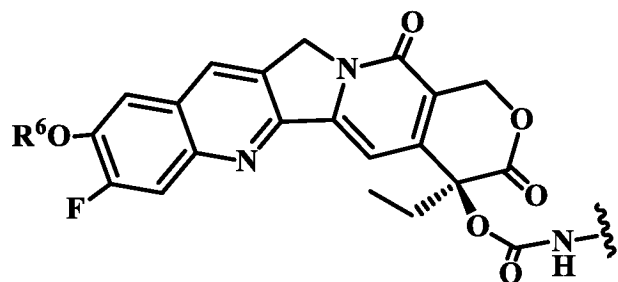
V-15,



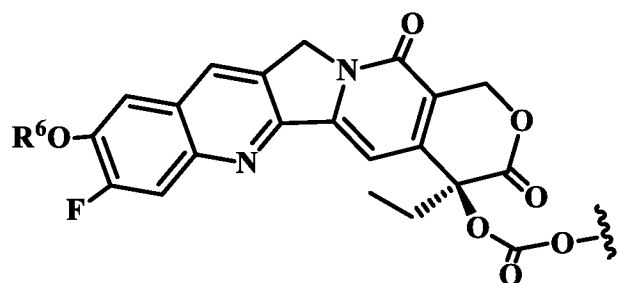
V-16,



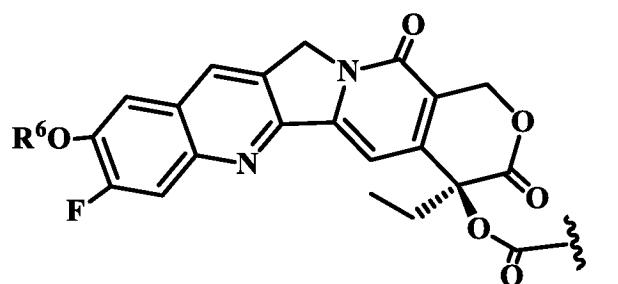
V-17,



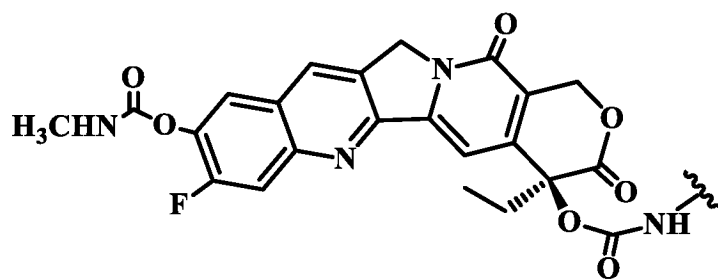
V-18,



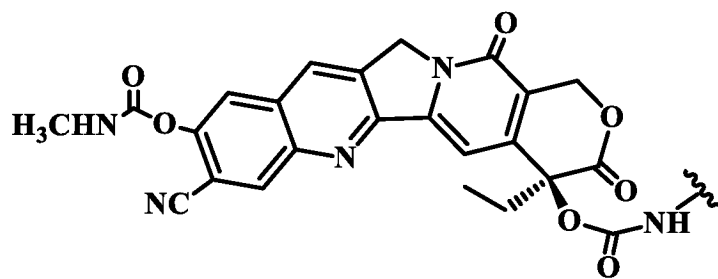
V-19,



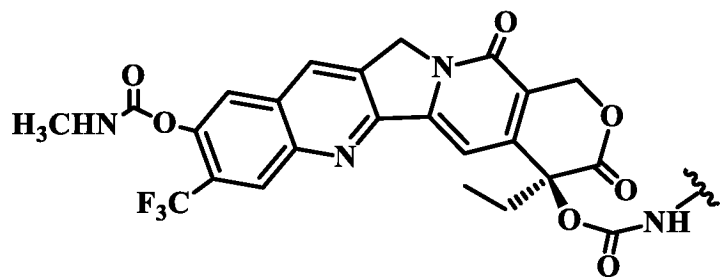
V-20,



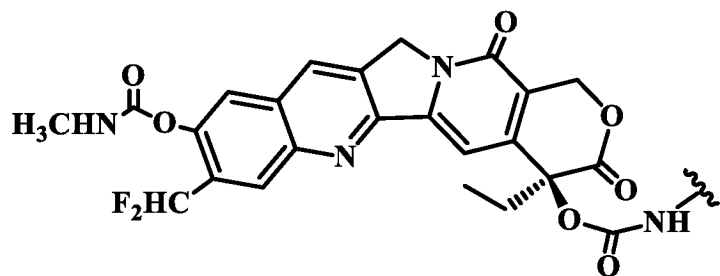
V-21,



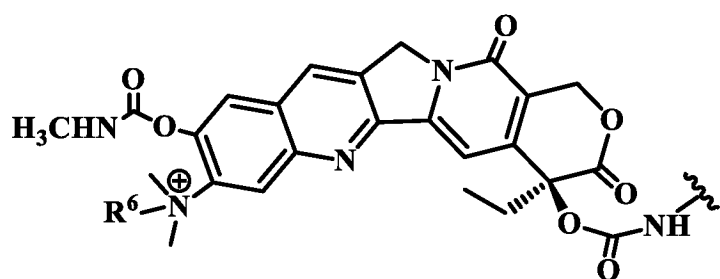
V-22,



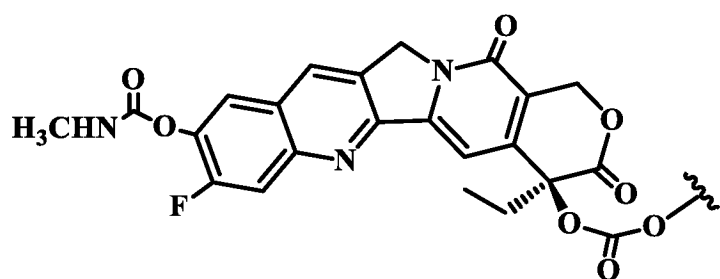
V-23,



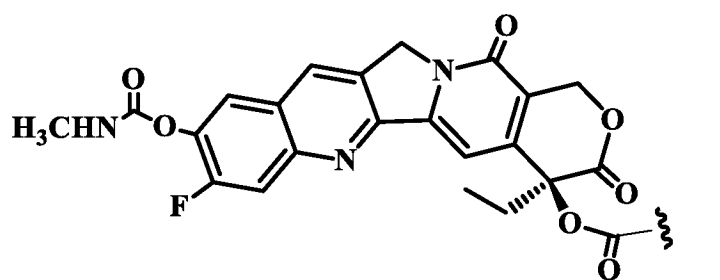
V-24,



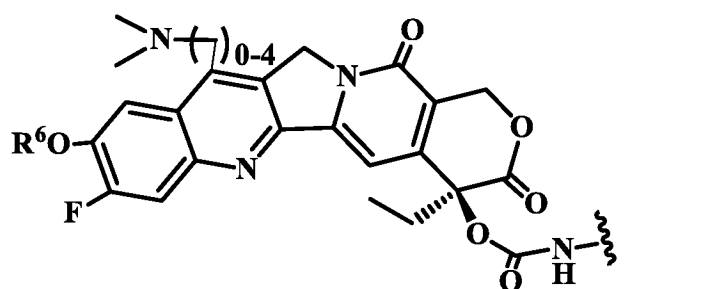
V-25,



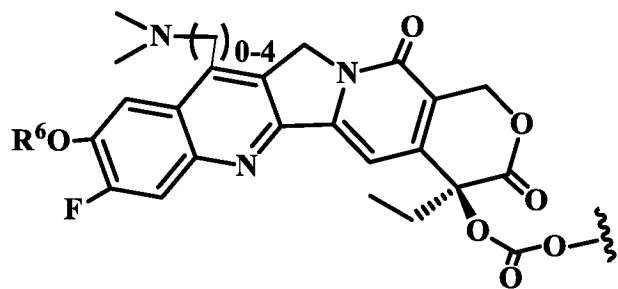
V-26,



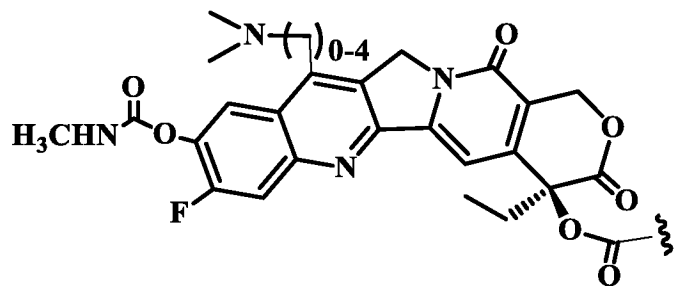
V-27,



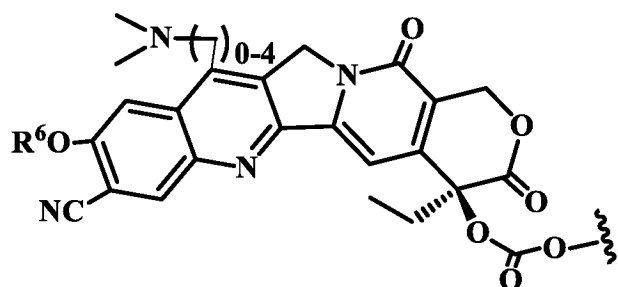
V-28,



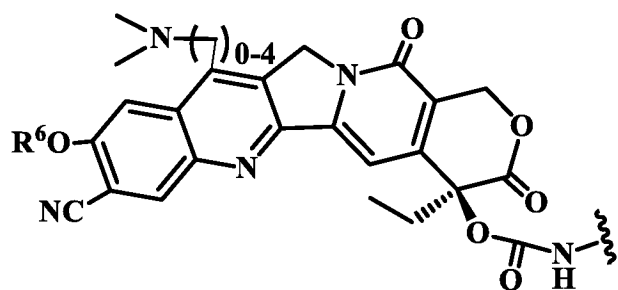
V-29,



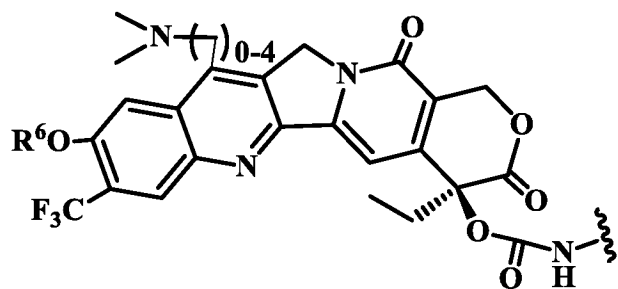
V-30,



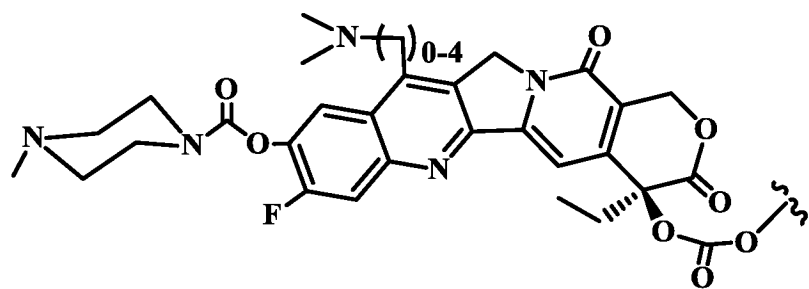
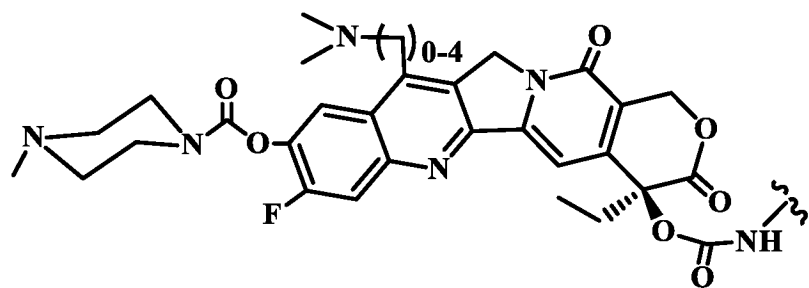
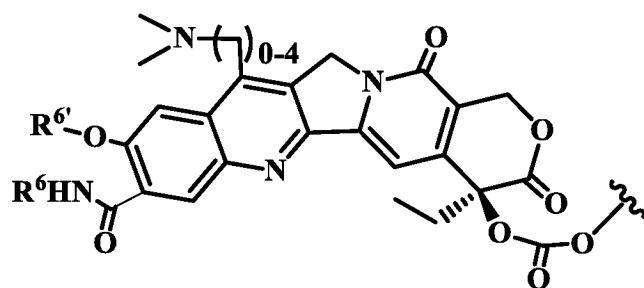
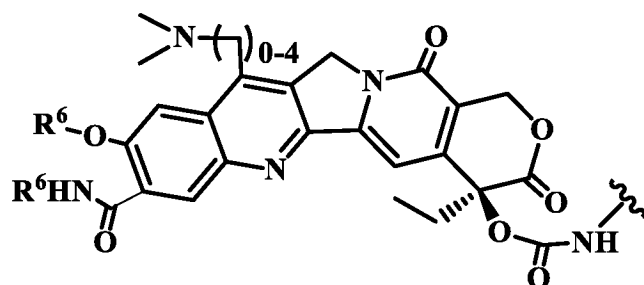
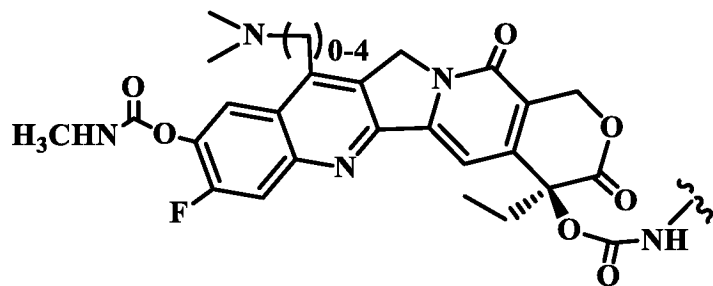
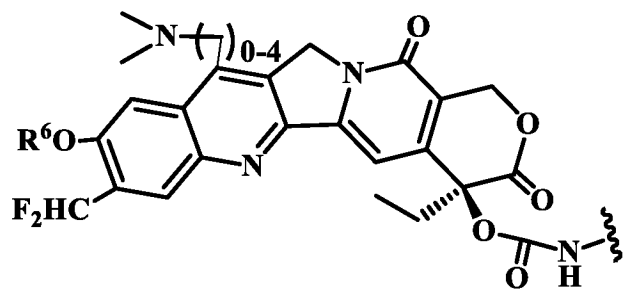
V-31,

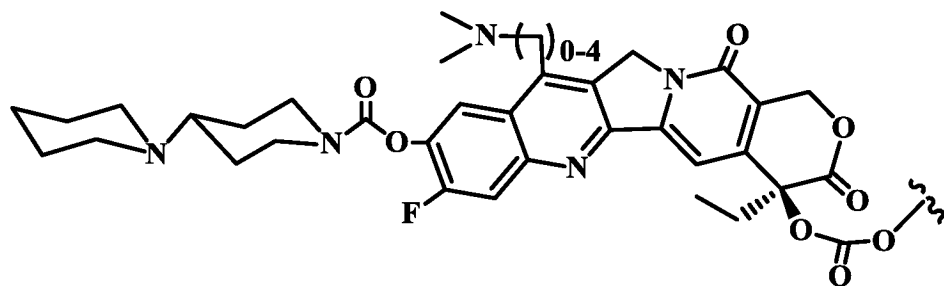


V-32,

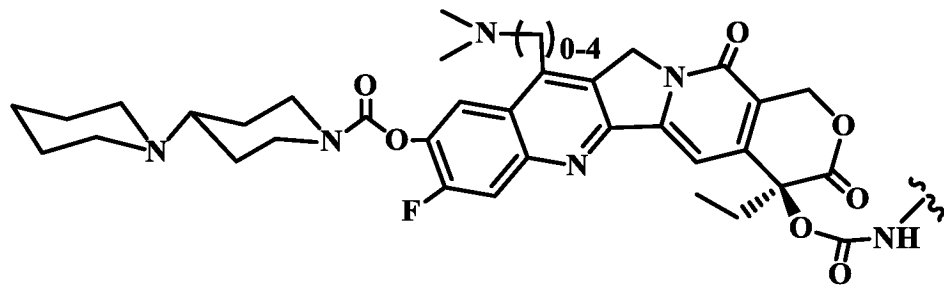


V-33,

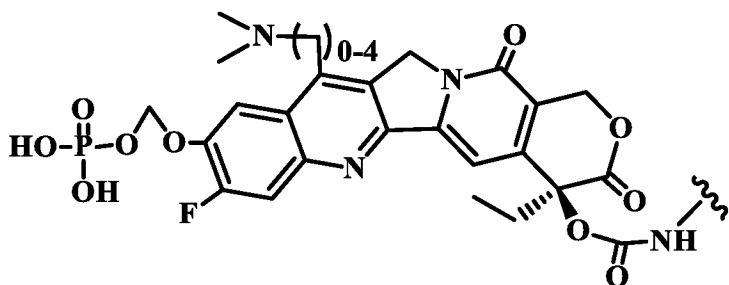




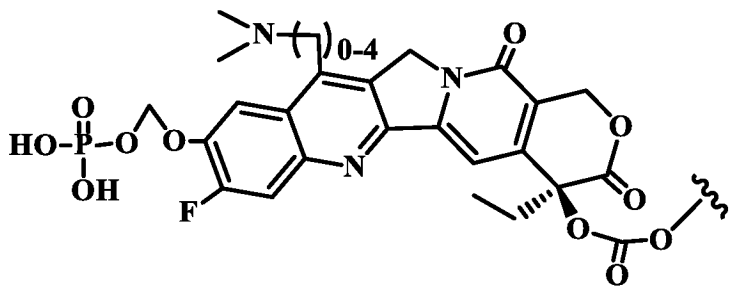
V-40,



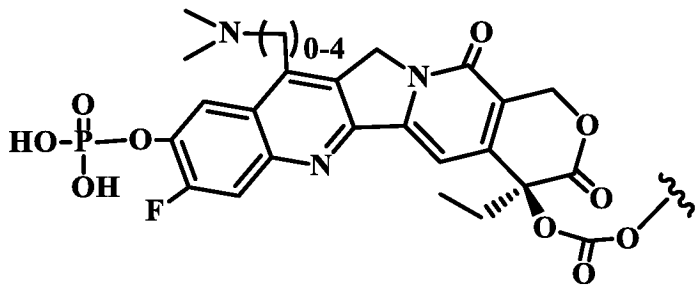
V-41,



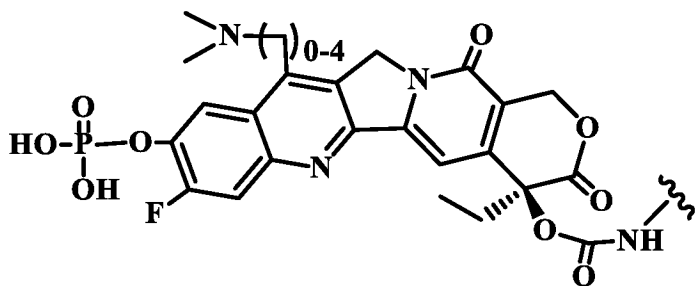
V-42,



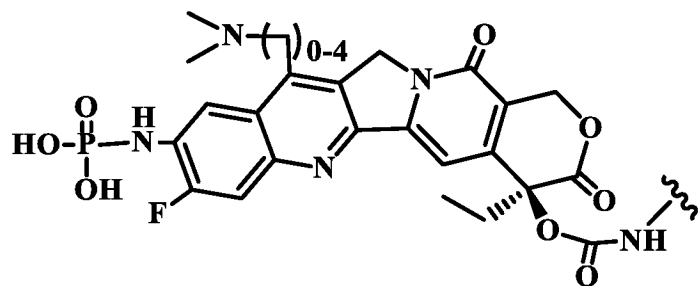
V-43,



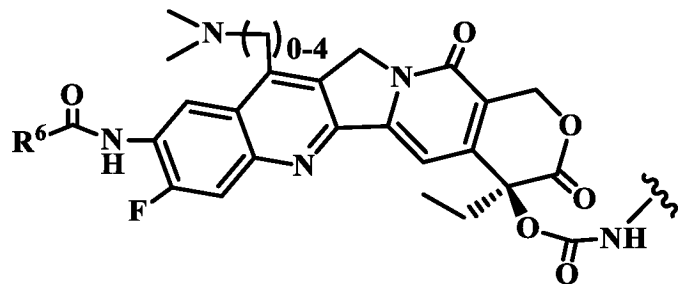
V-44,



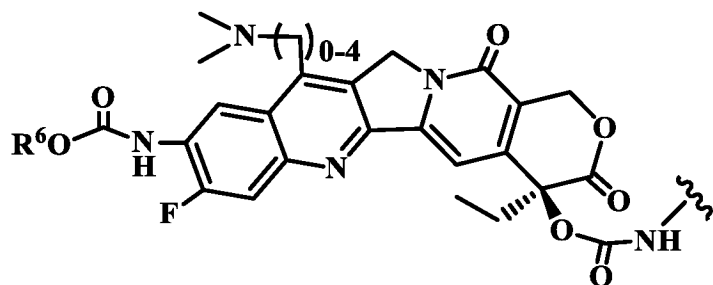
V-45,



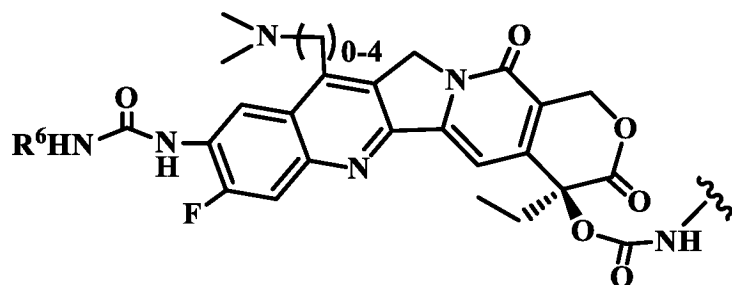
V-46,



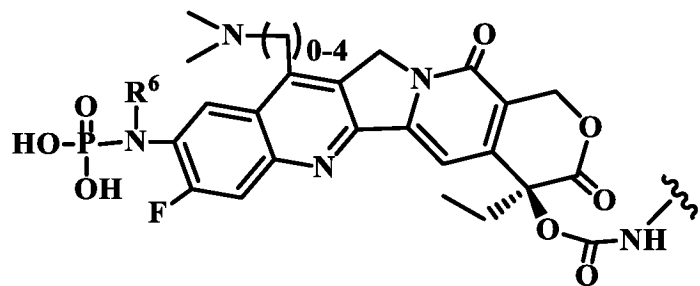
V-47,



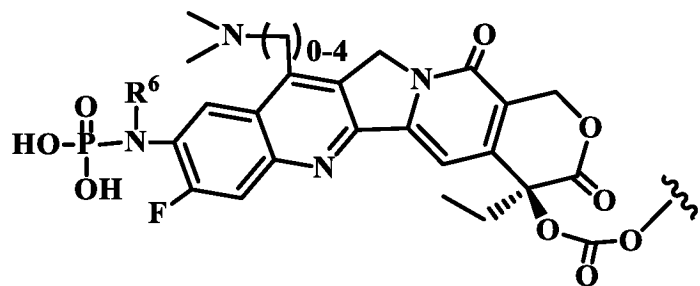
V-48,



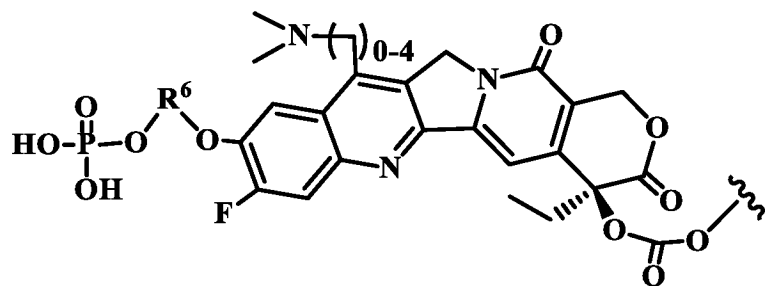
V-49,



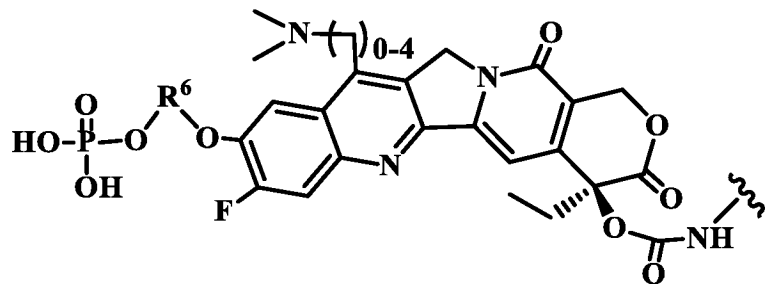
V-50,



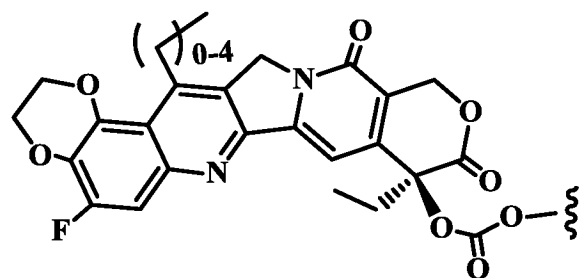
V-51,



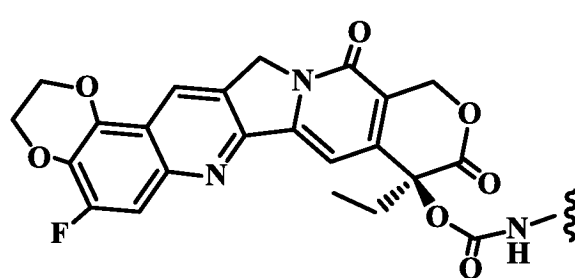
V-52,



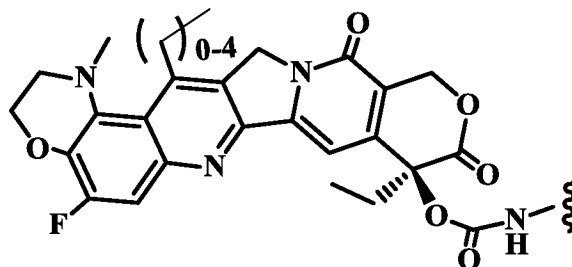
V-53,



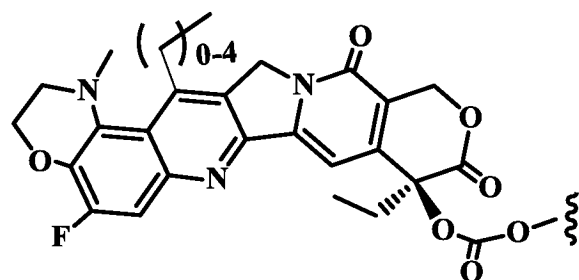
V-54,



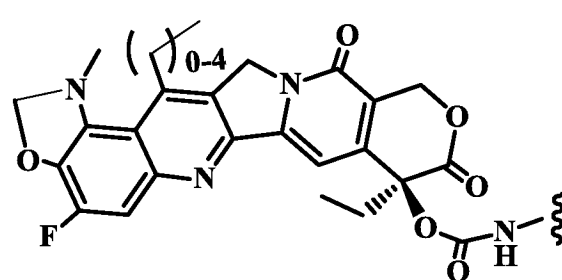
V-55,



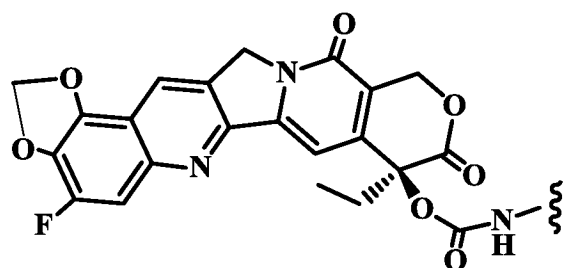
V-56,



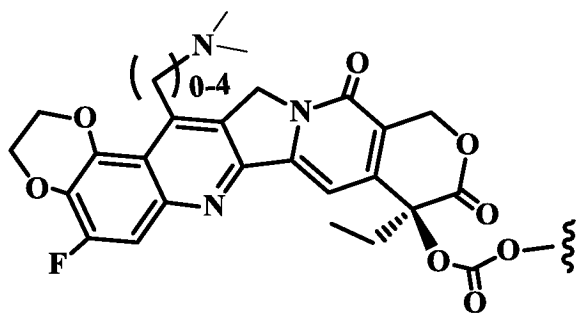
V-57,



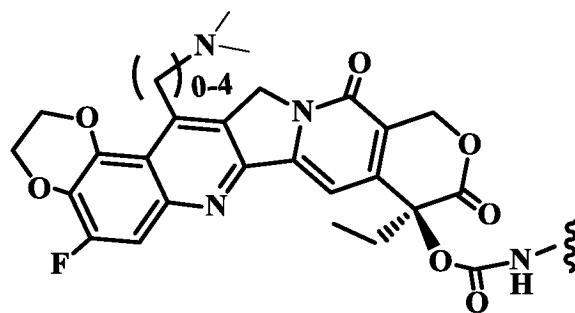
V-58,



V-59,



V-60,



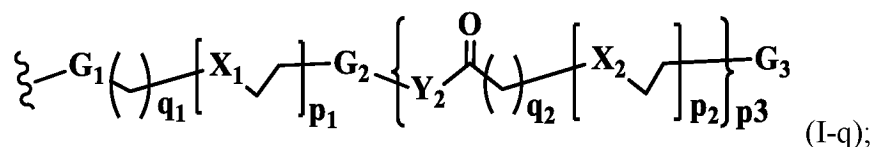
V-61,

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или гидратированные соли; или полиморфные кристаллические структуры этих соединений; или их изотопы, оптические изомеры, рацематы, диастереомеры или энантиомеры;

где « ζ » представляет собой место присоединения к линкеру L;

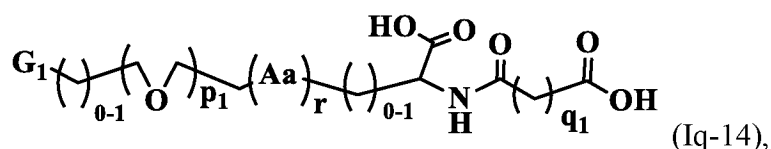
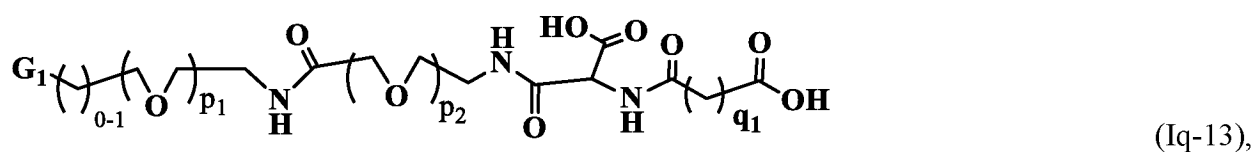
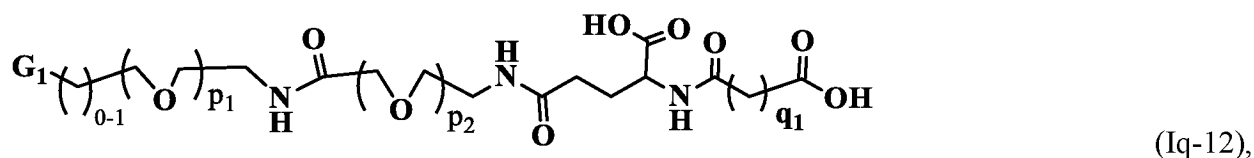
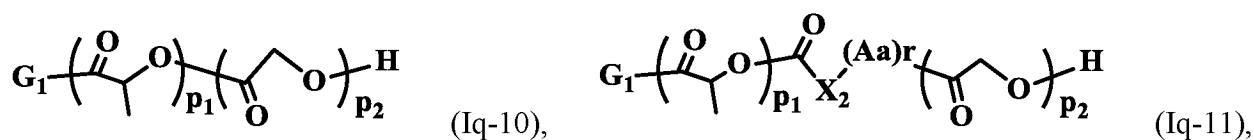
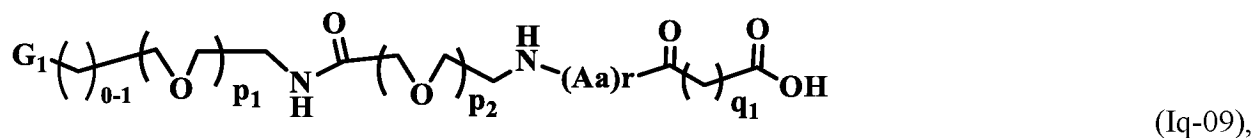
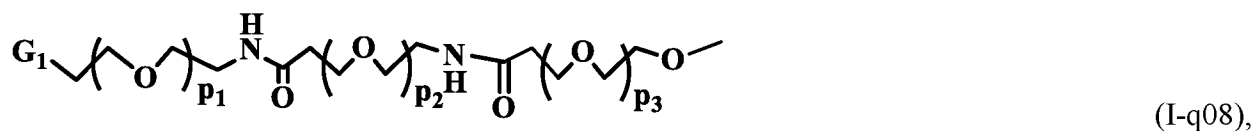
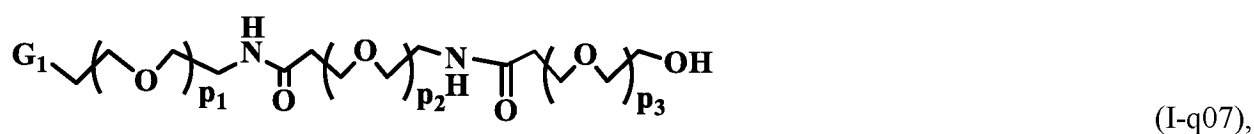
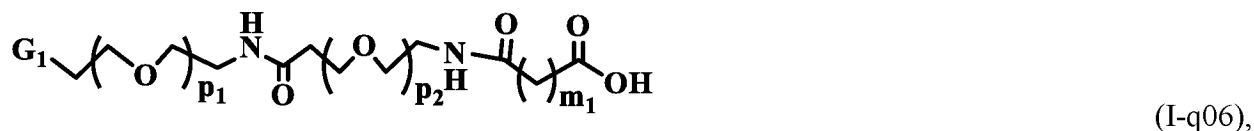
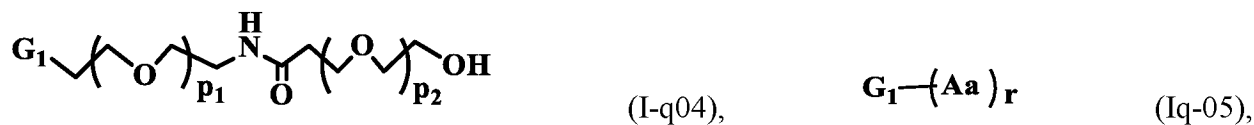
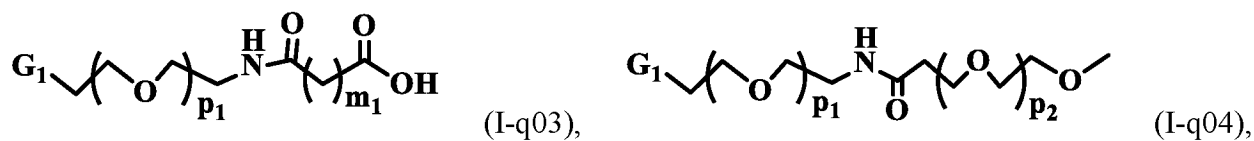
где R⁶ и R^{6'} независимо представляют собой H, C₁-C₆-содержащие алкил, алкиловый спирт, алкиламин (в том числе первичный, вторичный, третичный амин или четвертичный аммоний) или алкилкарбоновую кислоту; C₂-C₆-содержащие гетероалкил, алкилциклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероалкилциклоалкил, алкилкарбонил, простой алкиловый эфир, сложный алкиловый эфир, алкиламид или аминокислоту; или фармацевтические соли.

7. Конъюгат аналогов камптотецина по любому из пп. 1, 2, 3, 4 или 5, где линкер L предпочтительно имеет amino-, сульфонамидную, фосфамидную или аминокислотную группу, при этом через вышеупомянутую группу к нему может быть присоединена боковая цепь формулы (I-q); аминокислота в линкере L предпочтительно выбрана из аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, лизина, орнитина или тирозина, при этом одна группа или две группы из их функциональной аминогруппы, карбоксильной группы или фенольной группы присоединены к длинной боковой цепи формулы (I-q):



где ζ представляет собой место присоединения к сульфонильной, фосфатной, amino- или карбонильной группе в линкере; G₁ представляет собой NH, NHNH, C(=O), NHNHC(O), C(=O)NH, C(=NH)NH, CH₂, CH₂C(O), C(O)O, NHC(O)NH или (Aa)_r (r = 1-12); G₂ представляет собой NH, NHNH, C(=O), NHNHC(O), C(=O)NH, C(=NH)NH, CH₂, C(O)O, NHC(O)NH, O, S, B, P(O)(OH), NHP(O)(OH), NHP(O)(OH)NH, CH₂P(O)(OH)NH, OP(O)(OH)O, CH₂P(O)(OH)O, NHS(O)₂, NHS(O)₂NH, CH₂S(O)₂NH, OS(O)₂O, CH₂S(O)₂O,

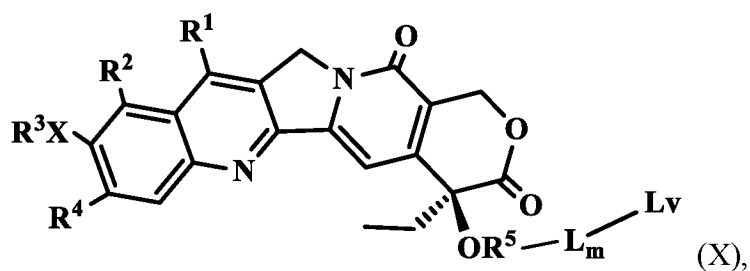
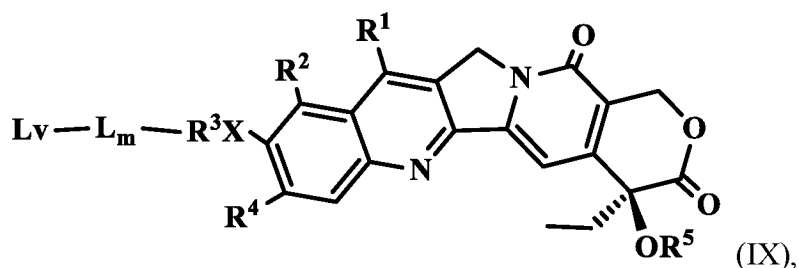
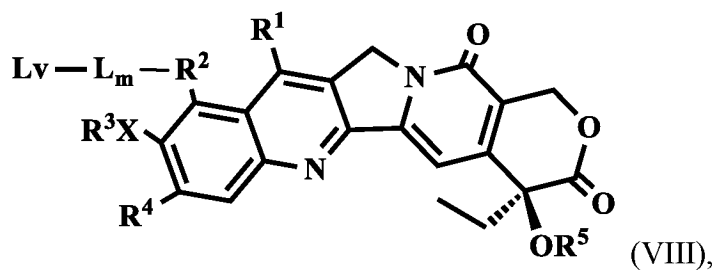
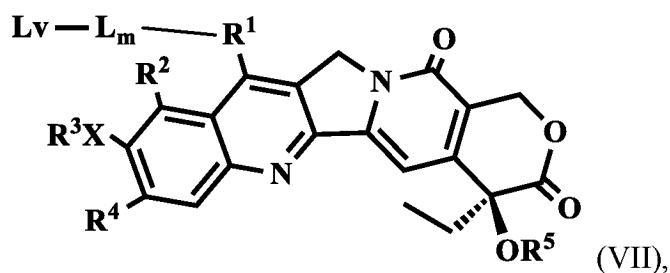
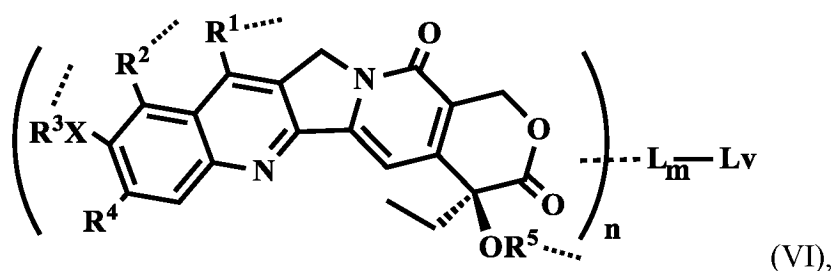
Ar, ArCH₂, ArO, ArNH, ArS, ArNR₁, (Aa)_r (r = 1-12); X₁ и X₂ независимо представляют собой O, CH₂, S, NH, N(R₁₂), ⁺NH(R₁₂), ⁺N(R₁₂)(R₁₃), C(O), OC(O), OC(O)O, NHSO₂NH, NHP(O)(NH)₂, SO₂NH, P(O)(NH)₂, NHS(O)NH, NHP(O)(OH)(NH), OC(O)NH, NHC(O)NH; Y₂ представляет собой O, NH, NR₁, CH₂, S, Ar; G₃ представляет собой OH, SH, OR₁, SR₁, OC(O)R₁, NHC(O)R₁₂, C(O)R₁₂, CH₃, NH₂, NR₁₂, ⁺NH(R₁₂), ⁺N(R₁₂)(R₁₃), C(O)OH, C(O)NH₂, NHC(O)NH₂, BH₂, BR₁₂R₁₃, P(O)(OH)₂, NHP(O)(OH)₂, NHP(O)(NH₂)₂, S(O)₂(OH), (CH₂)_{q1}C(O)OH, (CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, C(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, OC(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHC(O)(CH₂)_{q1}C(O)OH, CO(CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, NHC(O)O(CH₂)_{q1}-C(O)OH, OC(O)NH-(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHCO(CH₂)_{q1}P(O)(OH)₂, NHC(O)(NH)(CH₂)_{q1}C(O)OH, CONH(CH₂)_{q1}-P(O)(OH)₂, NHS(O)₂(CH₂)_{q1}C(O)OH, CO(CH₂)_{q1}S(O)₂(OH), NHS(O)₂NH-(CH₂)_{q1}C(O)OH, OS(O)₂NH(CH₂)_{q1}C(O)OH, NHCO(CH₂)_{q1}S(O)₂(OH), NHP(O)(OH)(NH)-(CH₂)_{q1}C(O)OH, CONH(CH₂)_{q1}S(O)(OH), OP(O)(OH)₂, (CH₂)_{q1}P(O)(NH)₂, NHS(O)₂(OH), NHS(O)₂NH₂, CH₂S(O)₂NH₂, OS(O)₂OH, OS(O)₂OR₁, CH₂S(O)₂OR₁, Ar, ArR₁₂, ArOH, ArNH₂, ArSH, ArNHR₁₂ или (Aa)_{q1}; p₁, p₂ и p₃ независимо равны 0-30, но одновременно не равны 0; q₁ и q₂ независимо равны 0-24; предпочтительно G₃ представляет собой линейную(ый) или разветвленную(ый) C₂-C₅₀поликарбоновую кислоту или C₂-C₅₀полиалкиламин, C₆-C₅₀олигосахарид или полисахарид, C₆-C₅₀цвиттерионные бетаины или цвиттерионные поли(сульфобетаины)) (PSB), которые состоят из катиона четвертичного аммония и сульфонат-аниона, биоразлагаемый полимер (такой как полимер, составленный из поли(молочной/гликолевой) кислоты (PLGA), поли(акрилаты), хитозаны, сополимер на основе N-(2-гидроксипропил)-метакриламида, поли[2-(метакрилоилокси)этилфосфорилхолин] (PMPC), поли-L-глутаминовая кислота, сополимер лактида и гликолида (PLG), сополимер лактида и гликолида, поли(этиленгликоль) (ПЭГ), поли(пропиленгликоль) (PPG), модифицированные поли(этиленгликолем) пептиды, модифицированные поли(этиленгликолем) липиды, модифицированную поли(этиленгликолем) алкилкарбоновую кислоту, модифицированный поли(этиленгликолем) алкиламин, полисаркозин, гиалуроновая кислота (HA) (гликозаминогликан (GAG)), гепарин/гепарансульфат (HSGAG), хондроитинсульфат/дерматансульфат (CSGAG), модифицированный поли(этиленгликолем) алкилсульфат, модифицированный поли(этиленгликолем) алкилфосфат или модифицированный поли(этиленгликолем) четвертичный алкиламмоний); боковая цепь линкера по п. 7, имеющая формулу (I-q), выбрана из:



где G_1 , p_1 , p_2 , p_3 , Aa , r , X_2 , q_1 , m_1 являются такими же, как определено выше в п. 7.

9. Конъюгаты аналогов камптотецина формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) по п. 1, 2, 3, 4 или 5, полученные в результате проведения просто реакции сочетания связывающейся с клеткой молекулы Т с конъюгируемым соединением формулы (VI), (VII), (VIII), (IX) и (X),

соответственно:



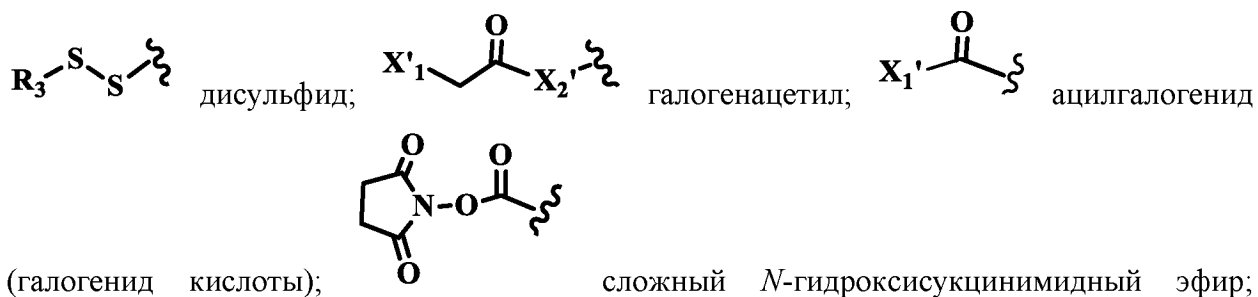
где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L , X и m являются такими же, как определено выше в формуле (I);

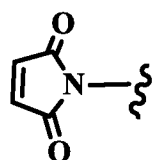
L_v представляет собой реакционноспособную группу, которая может взаимодействовать с тиоловой, аминогруппой, группой карбоновой кислоты, селенольной, фенольной или гидроксильной группой на связывающейся с клеткой молекуле; и указанные реакционноспособные группы выбраны из галогенида (фторида, хлорида, бромида и иодида), малеимида, метансульфоната (мезила), толуолсульфоната (тозила),

трифторметил-сульфонила (трифлата), трифтор-метилсульфоната, нитрофеноксила, N-сукцинимидилоксила (NHS), феноксила; динитрофеноксила; пентафторфеноксила, тетрафторфеноксила, трифторфеноксила, дифторфеноксила, монофторфеноксила, пентахлорфеноксила, 1H-имидазол-1-ила, хлорфеноксила, дихлорфеноксила, трихлорфеноксила, тетрахлорфеноксила, N-(бензотриазолил)оксила, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонила, фенилоксадиазол-сульфонила (-сульфон-ODA), 2-этил-5-фенилизоксазолий-ила, фенилоксадиазолила (ODA), оксадиазолила, ненасыщенного углерода (двойной или тройной связи между углеродом-углеродом, углеродом-азотом, углеродом-серой, углеродом-фосфором, серой-азотом, фосфором-азотом, кислородом-азотом или углеродом-кислородом) или молекулы промежуточного соединения, образованного с помощью конденсирующего реагента для реакции Мицунобу; примерами конденсирующих реагентов являются: EDC (N-(3-диметил-аминопропил)-N'-этилкарбодиимид), DCC (дициклогексил-карбодиимид), N,N'-диизопропил-карбодиимид (DIC), мето-*n*-толуолсульфонат N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)карбодиимида (CMC или CME-CDI), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), TBTU (тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетра-метилуруния), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)-уруния (HBTU), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис-(диметиламино)-фосфония (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP), диэтилцианофосфонат (DEPC), гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамина, гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида (HATU), гексафторфосфат 1-[(диметиламино)(морфолино)метиле́н]-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ий-3-оксида (HDMA), гексафторфосфат 2-хлор-1,3-диметил-имидазолидиния (CIP), гексафторфосфат хлортрипирролидинофосфония (PyClOP), гексафторфосфат фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметиле́н)-формамина (BTFFH), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-S-(1-оксидо-2-пиридил)тиуруния, тетрафторборат O-(2-оксо-1(2H)пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (TPTU), тетрафторборат S-(1-оксидо-2-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилтиуруния, гексафторфосфат O-[(этоксикарбонил)-цианометиленамино]-N,N,N',N'-тетраметилуруния (HOTU), гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденамино-окси)диметиламино-морфолино-карбения (COMU), гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-бис(тетраметиле́н)уруния (HBTU), N-бензил-N'-циклогексил-карбодиимид (связанный или не связанный с полимером), гексафторфосфат дипирролидино(N-сукцинимидил-окси)карбения (HSPyU), гексафторфосфат хлордипирролидинокарбения (PyClU), тетрафторборат 2-хлор-1,3-

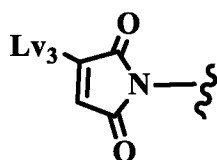
диметилимидазолидиния (СІВ), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)-дипиперидинокарбения (НВРірU), тетрафторборат O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ТСТU), гексафторфосфат бромтрис(диметиламино)-фосфония (ВгoP), пропилфосфоновый ангидрид (PPACA, ТЗР), 2-морфолиноэтил-изоцианид (MEI), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)урония (HSTU), тетрафторборат 2-бром-1-этил-пиридиния (BEP), тетрафторборат O-[(этоксикарбонил)циано-метиленамино]-N,N,N',N'-тетра-метилурония (TOTU), хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (ММТМ, DMТММ), тетрафторборат N,N,N',N'-тетраметил-O-(N-сукцинимидил)урония (TSTU), тетрафторборат O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TDBTU), 1,1'-(азодикарбонил)-дипиперидин (ADD), ди-(4-хлорбензил)-азодикарбоксилат (DCAD), ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (DBAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD), диэтилазодикарбоксилат (DEAD); дополнительно, Lv₁ и Lv₂ могут представлять собой ангидрид, образованный с использованием кислоты как таковой или образованный с использованием других ангидридов C₁-C₈кислот;

более предпочтительно Lv выбрана из галогенида (например, фторида, хлорида, бромиды и иодида), малеимида, метансульфонила (мезила), толуолсульфонила (тозила), трифторметилсульфонила (трифлата), трифторметилсульфоната, нитрофеноксила, N-сукцинимидилоксила (NHS), феноксила; динитрофеноксила; пентафторфеноксила, тетрафторфеноксила, трифторфеноксила, дифторфеноксила, монофторфеноксила, пентахлорфеноксила, 1H-имидазол-1-ила, хлорфеноксила, дихлорфеноксила, трихлорфеноксила, тетрахлорфеноксила, N-(бензотриазолил)оксила, 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфонила, фенилоксадиазолсульфонила (-сульфон-ODA), 2-этил-5-фенилизоксазолий-ила, фенилоксадиазолила (ODA), оксадиазолила, ненасыщенного углерода (двойной или тройной связи между углеродом-углеродом, углеродом-азотом, углеродом-серой, углеродом-фосфором, серой-азотом, фосфором-азотом, кислородом-азотом или углеродом-кислородом) или одной из приведенных далее структур:

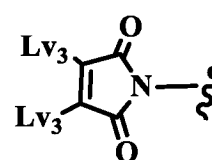




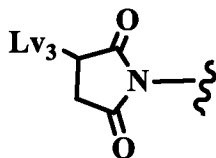
малеимид;



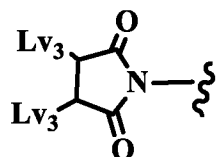
однозамещенный малеимид;



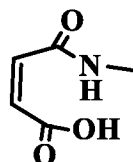
двухзамещенный малеимид;



однозамещенный сукцинимид;

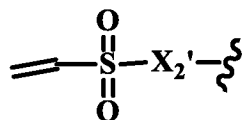


двухзамещенный сукцинимид;

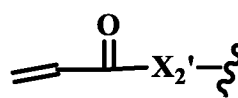


замещенная малеиновая кислота;

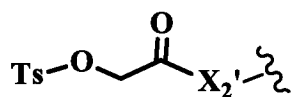
-CHO (альдегид);



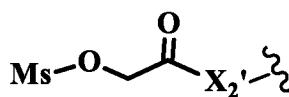
этенсульфонил;



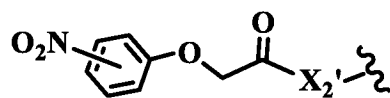
акрил (акрилоил);



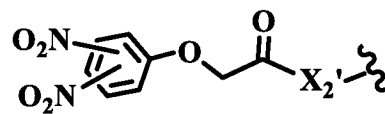
2-(тозилокси)ацетил;



2-(мезилокси)ацетил;

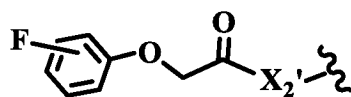


2-(нитрофенокси)ацетил;

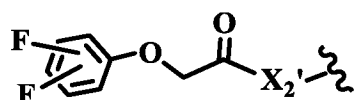


2-

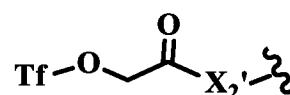
(динитрофенокси)ацетил;



2-(фторфенокси)-ацетил;

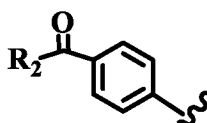


2-(дифторфенокси)-ацетил;

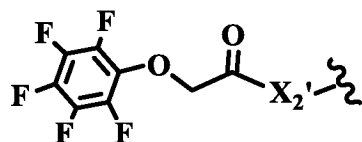


2-

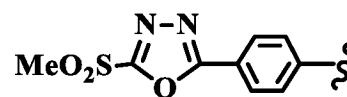
(((трифторметил)-сульфонил)окси)ацетил;



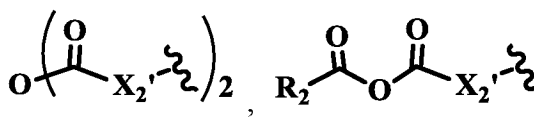
кетон или альдегид,



2-(пентафторфенокси)ацетил;

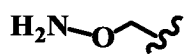


метилсульфонфенилоксидазол (ODA);

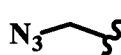


ангидрид

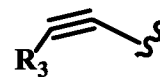
кислоты,



алкилоксиамино;



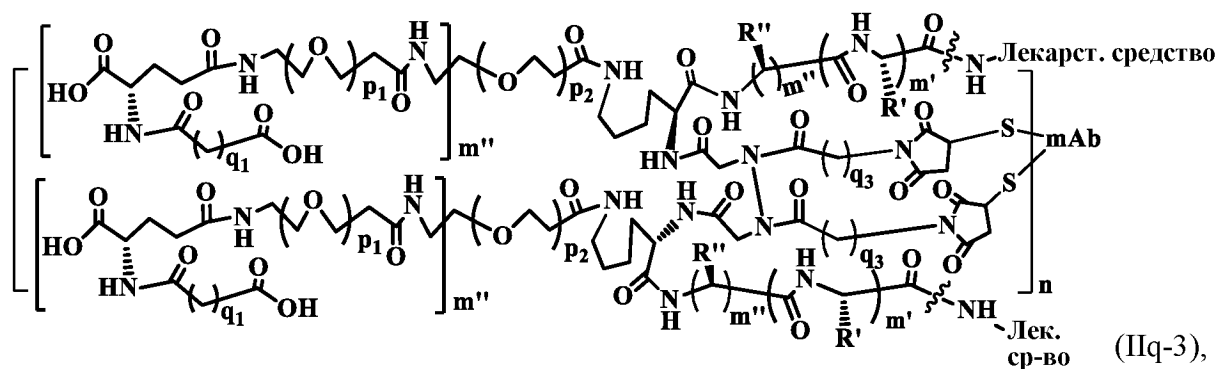
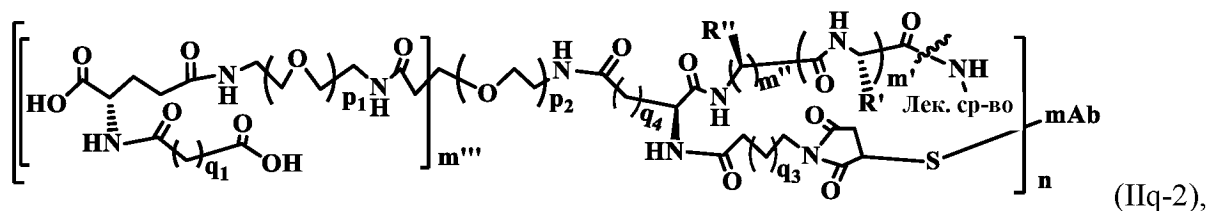
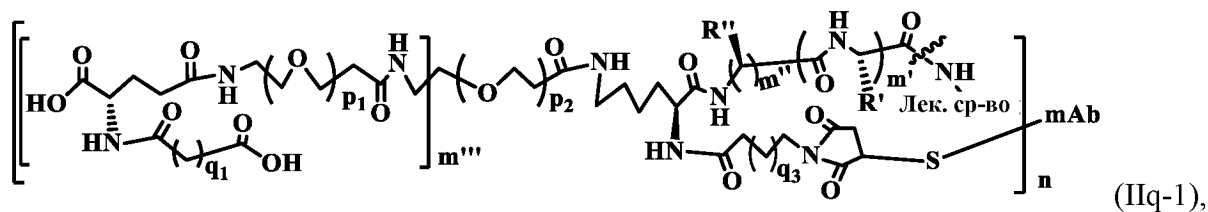
азидо,

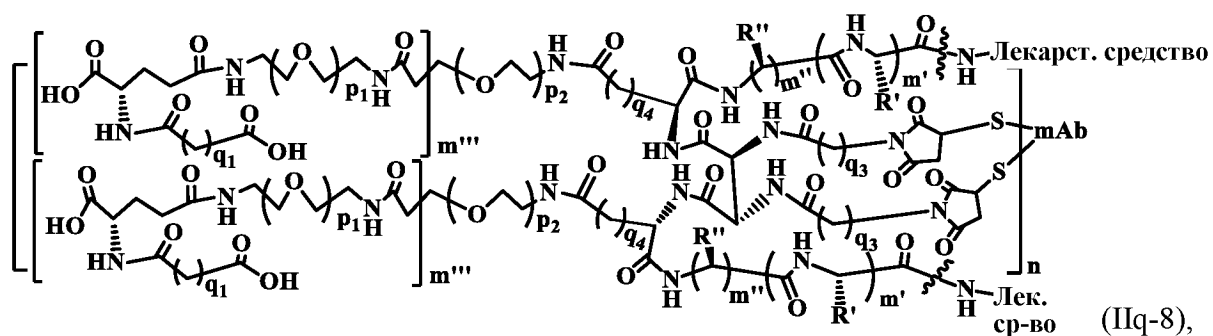
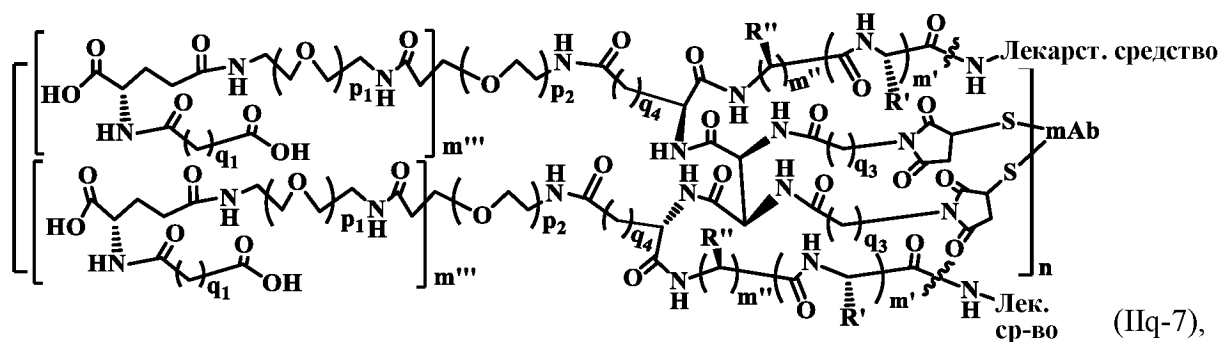
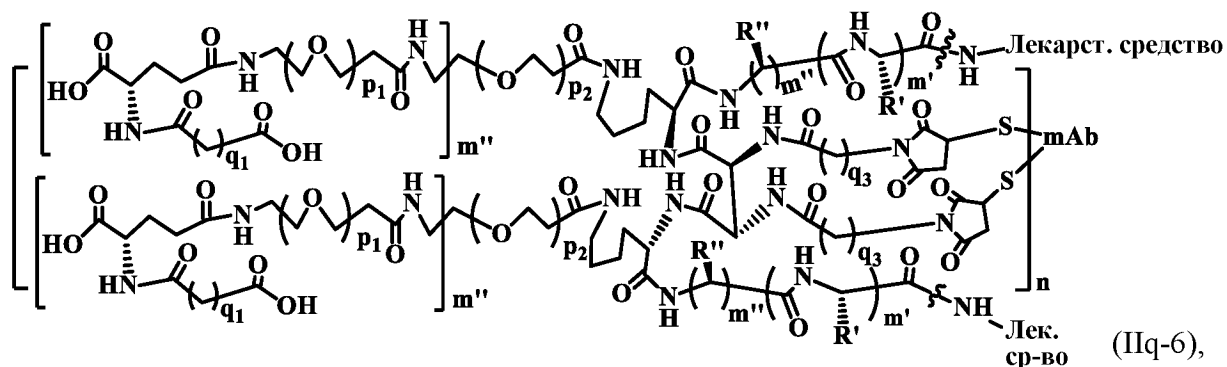
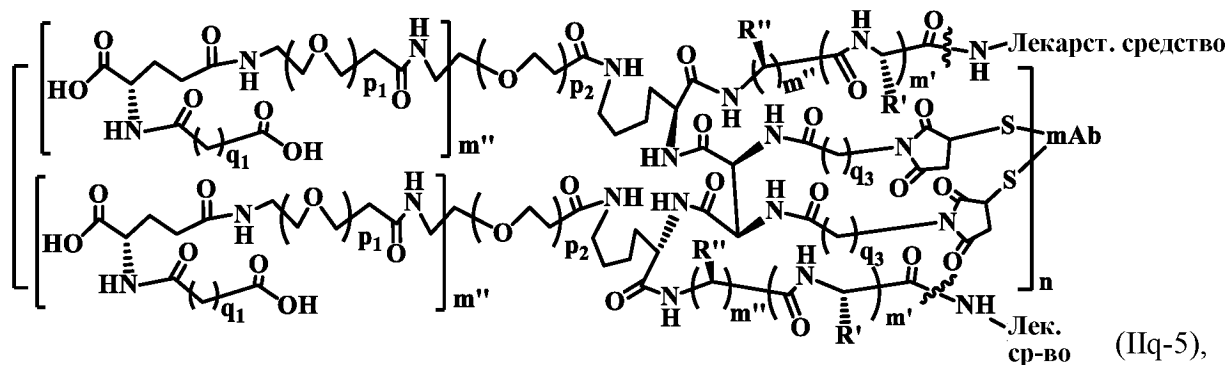
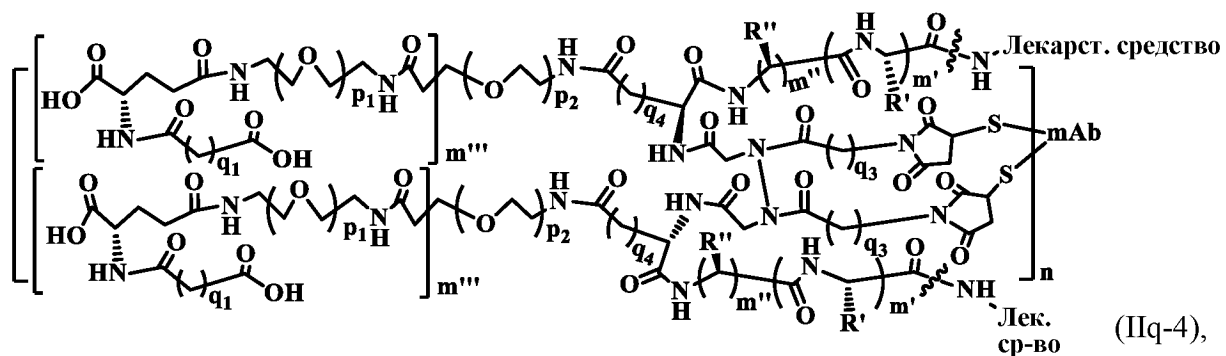


алкинил или

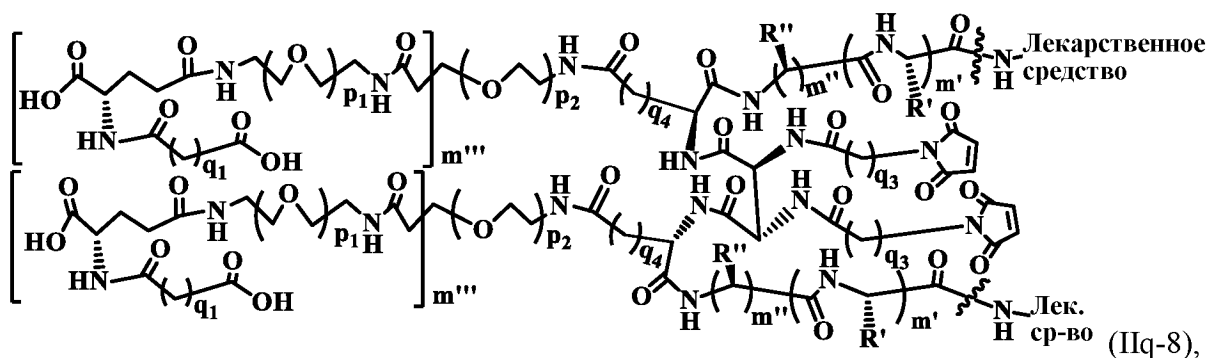
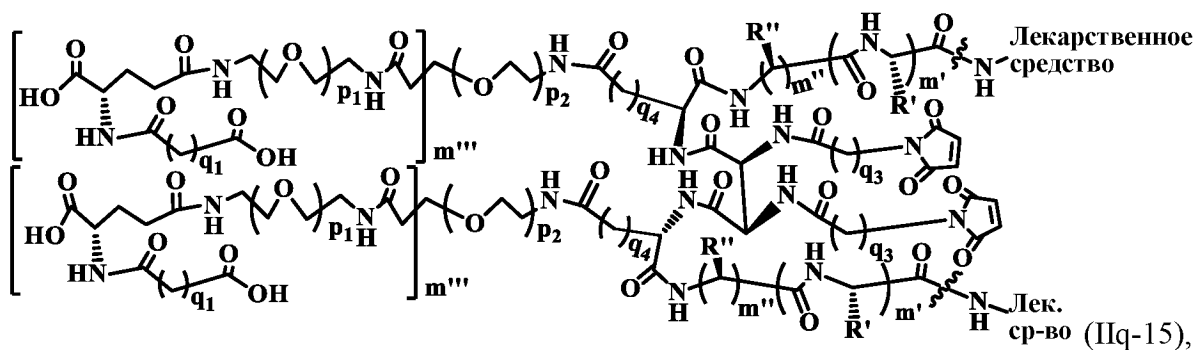
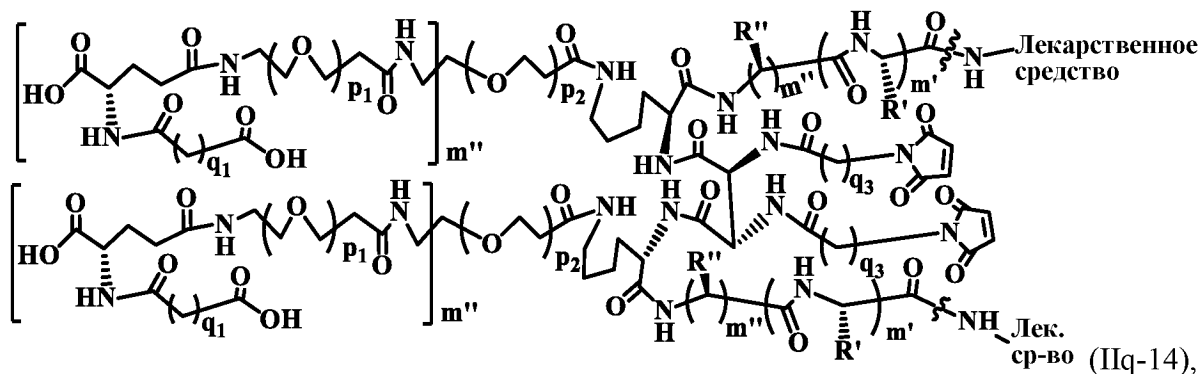
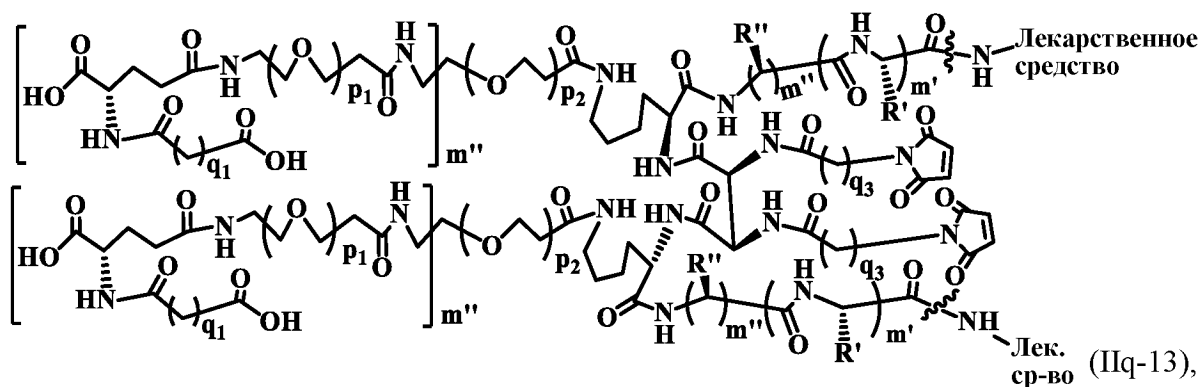
$\text{H}_2\text{NHN}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}$ гидразид; где X_1' представляет собой F, Cl, Br, I или Lv_3 ; X_2' представляет собой O, NH, $\text{N}(\text{R}_1)$ или CH_2 ; R_3 представляет собой H, гетероароматическую или ароматическую группу, в которой один или несколько атомов H заменены независимо на - 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 $-\text{COOR}_1$, при этом R_1 и R_2 определены выше; 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-гидроксibenзотриазола; тозилата; мезилата; 2-этил-5-фенилизоксазолий-3'-сульфоната, ангидридов, образованных без посторонней помощи или образованных с использованием ангидрида уксусной кислоты, ангидрида муравьиной кислоты.

10. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, 2, 3, 4 или 5, имеющий формулу (IIq-1), (IIq-2), (IIq-3), (IIq-4), (IIq-5), (IIq-6), (IIq-7), (IIq-8), показанную ниже:






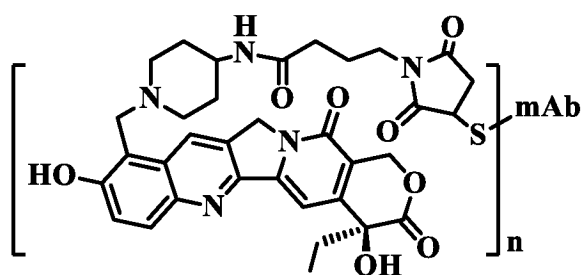
где R' и R'' независимо представляют собой H, Me, Et, ^tPr, ^tBu, Bz (CH₂C₆H₅), CH₂COOH,



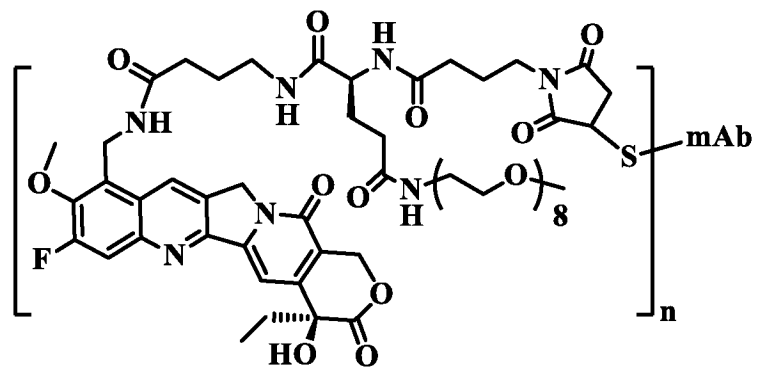
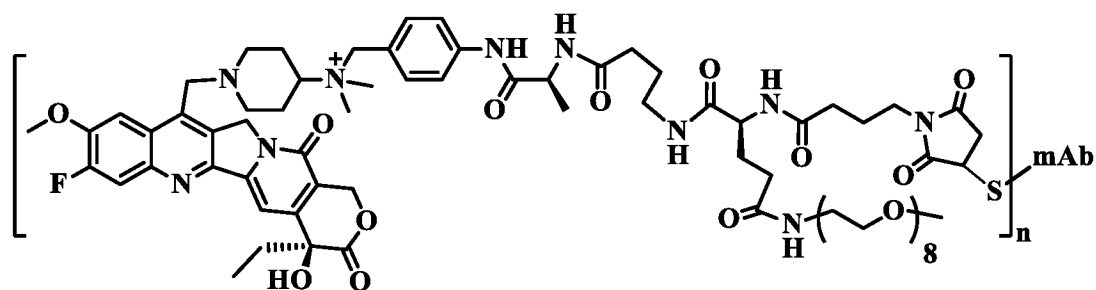
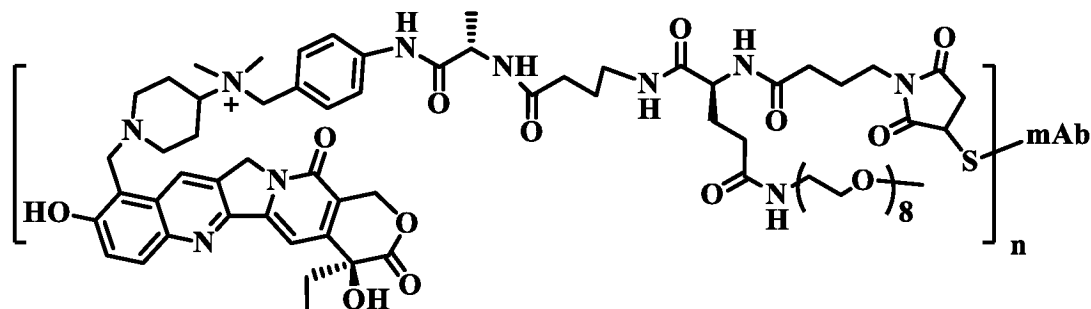
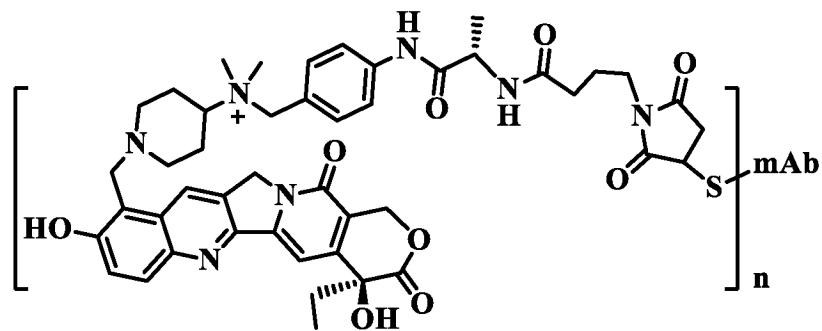
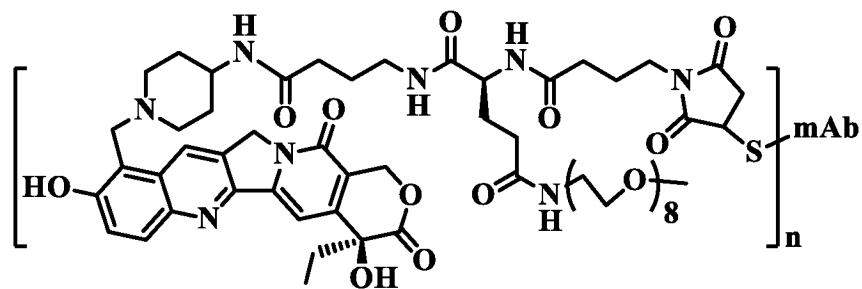
где R' и R'' независимо представляют собой H , Me , Et , iPr , tBu , Bz ($CH_2C_6H_5$), CH_2COOH , CH_2CH_2COOH , CH_2CONH_2 , $CH_2CH_2CONH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2SCH_3$, CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2$, $CH(OH)CH_3$, $CH_2C_6H_4OH$, $CH_2C_3N_2H_3$; p_1 и p_2 независимо равны 0-24; q_1 равно 1-18; q_3 равно 0-6; q_4 равно 0-4; m' и m'' независимо равны 0-6; m''' равно 0 или 1; NH-лекарственное средство в данном случае представляет собой соединение формул от II-1 до II-61, от III-1 до III-51, от IV-1 до IV-47 и от V-1 до V-61, которые

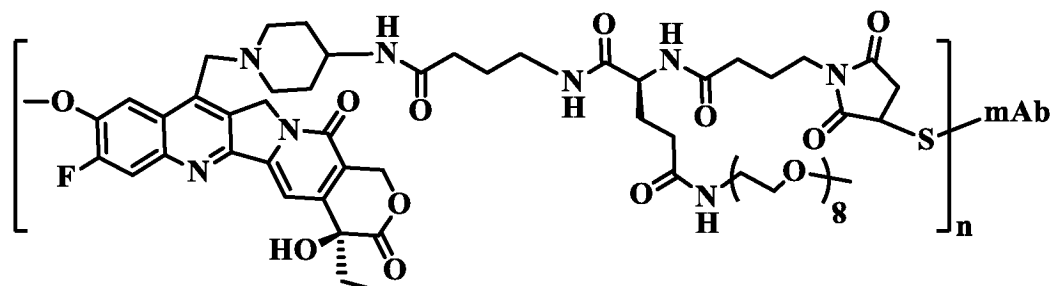
приведены выше; и  представляет собой место соединения с NH-лекарственным средством.

12. Конъюгат аналогов камптотецина по п. 1, 2, 3, 4 или 5, имеющий структуры C1-005, C1-008, C1-021, C1-022, C1-029, C1-031, C1-035, C1-041, C1-042, C1-043, C1-047, C1-050, C1-056, C1-061, C1-064, C1-070, C1-075, C1-081, C1-086, C1-088, C1-090, C1-094, C1-099, C1-102, C1-110, C1-102, C1-110, C1-113, C1-114, C1-119a, C1-119b, C1-123, C1-127, C1-131, C1-137a, C1-137b, C1-140, C1-147a, C1-147b, C1-151, C1-152, C1-156, C1-157, C1-158, C1-159a, C1-159b, C1-165, C1-166, C1-168, C1-170a, C1-170b, C1-177, C1-188, C1-200, C1-208, C1-213, C1-226, C1-238, C1-243, C1-247, C1-262a, C1-262b, C1-262c, C1-262d, C1-266, C1-285a-C1-285z, C1-285a₁-C1-285i₁, C1-291a-C1-291z, C1-291a₁-C1-291i₁, C1-297a-C1-297z, C1-297a₁-C1-297i₁, C1-305, C1-306, C1-311, C1-362, C1-397, C1-402, C1-407, C1-411, C1-414, C1-419, C1-424, C1-428, C1-436, C2-005, C3-005, C2-008, C3-008, C2-021, C3-021, C2-022, C3-022, C2-029, C3-029, C2-031, C3-031, C2-035, C3-035, C2-041, C3-041, C2-042, C3-042, C2-043, C3-043, C2-047, C3-047, C2-050, C3-050, C2-056, C3-056, C2-061, C3-061, C2-064, C3-064, C2-070, C3-070, C2-075, C3-075, C2-081, C3-081, C2-086, C3-086, C2-088, C3-088, C2-090, C3-090, C2-094, C3-094, C2-099, C3-099, C2-102, C3-102, C2-110, C3-110, C2-113, C3-113, C2-114, C3-114, C2-119a, C3-119a, C2-119b, C3-119b, C2-123, C3-123, C2-127, C3-127, C2-131, C3-131, C2-137a, C3-137a, C2-137b, C3-137b, C2-140, C3-140, C2-147a, C3-147a, C2-147b, C3-147b, C2-151, C3-151, C2-152, C3-152, C2-156, C3-156, C2-157, C3-157, C2-158, C3-158, C2-159a, C3-159a, C2-159b, C3-159b, C2-165, C3-165, C2-166, C3-166, C2-168, C3-168, C2-170a, C3-170a, C2-170b, C3-170b, C2-177, C3-177, C2-188, C3-188, C2-200, C3-200, C2-208, C3-208, C2-213, C3-213, C2-226, C3-226, C2-238, C3-238, C2-243, C3-243, C2-247, C3-247, C2-262a, C3-262a, C2-262b, C3-262b, C2-262c, C3-262c, C2-262d, C3-262d, C2-266, C3-266, C2-285a-C2-285z, C3-285a-C3-285z, C2-285a₁-C2-285i₁, C3-285a₁-C3-285i₁, C2-291a-C2-291z, C2-291a₁-C2-291i₁, C3-291a-C3-291z, C3-291a₁-C3-291i₁, C2-297a-C2-297z, C2-297a₁-C2-297i₁, C3-297a-C3-297z, C3-297a₁-C3-297i₁, C2-305, C3-305, C2-306, C3-306, C2-311, C3-311, C2-362, C3-362, C2-397, C3-397, C2-402, C3-402, C2-407, C3-407, C2-411, C3-411, C2-414, C3-414, C2-419, C3-419, C2-424, C3-424, C2-428, C3-428, показанные ниже:

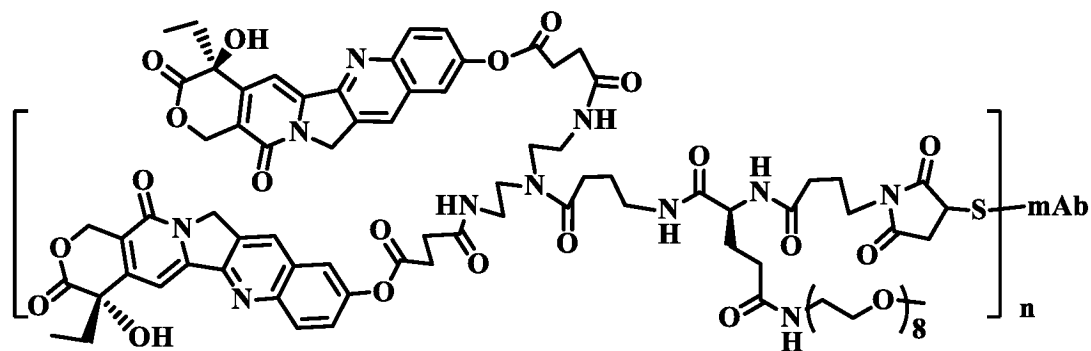


C1-005,

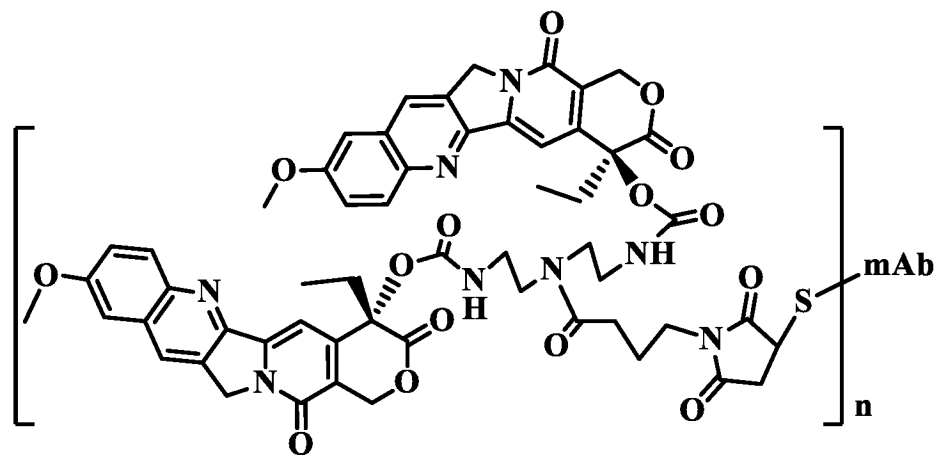




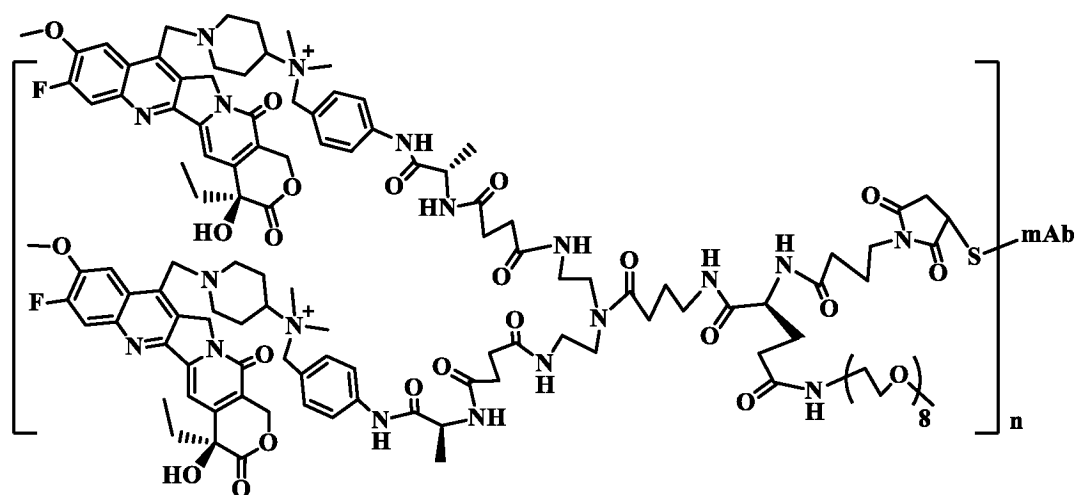
C1-050,



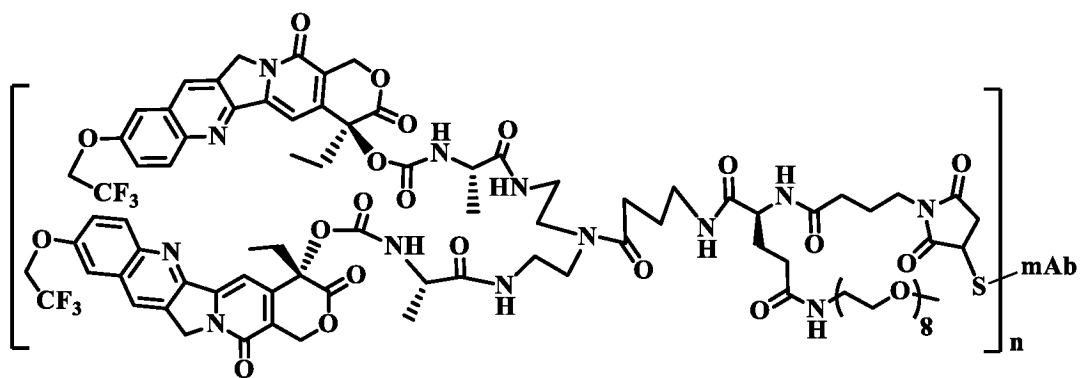
C1-056,



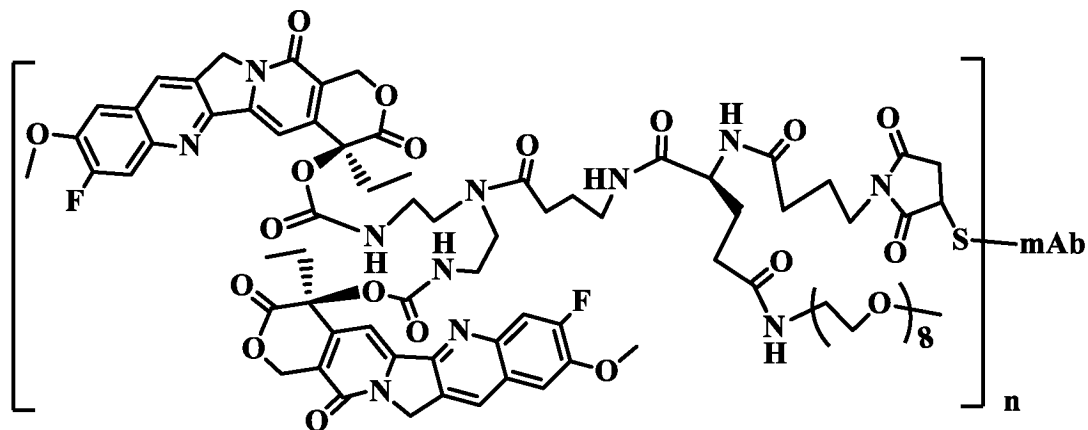
C1-061,



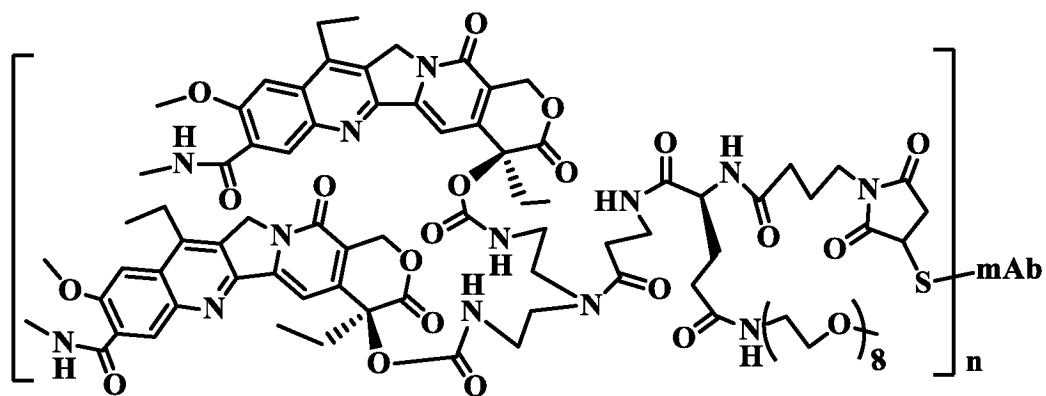
C1-064,



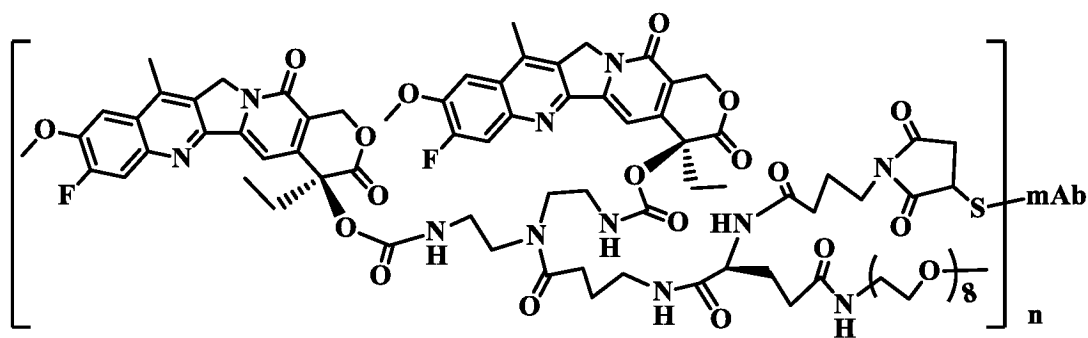
C1-070,



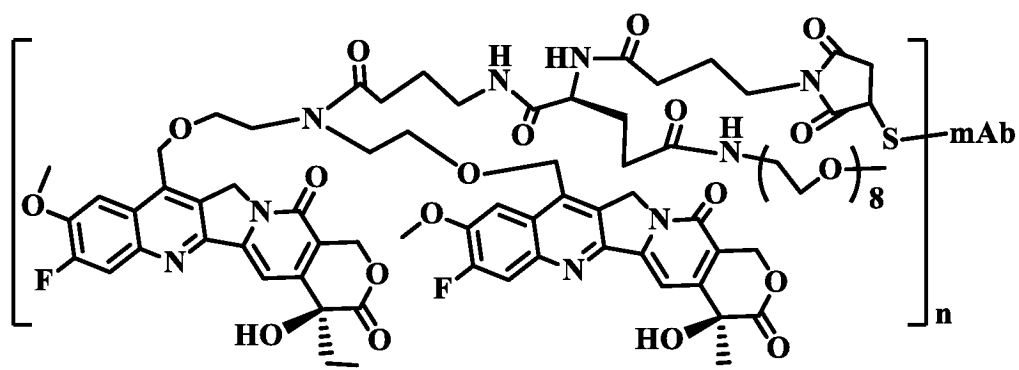
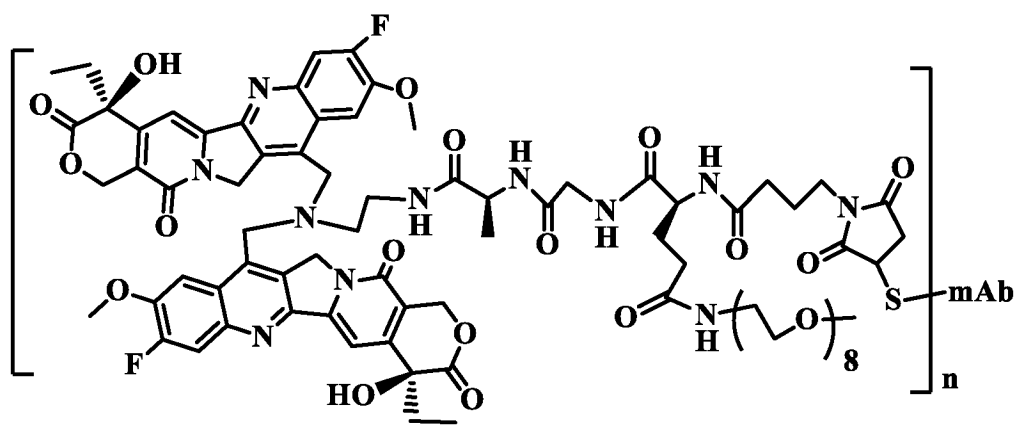
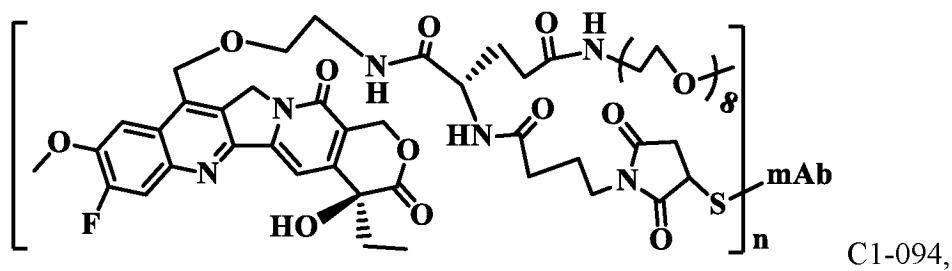
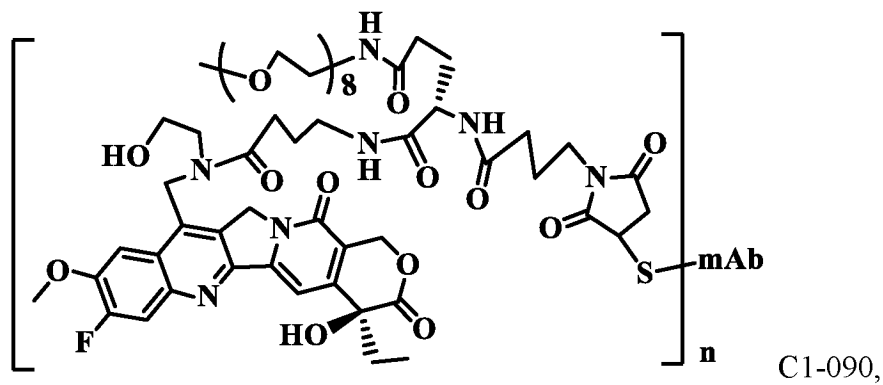
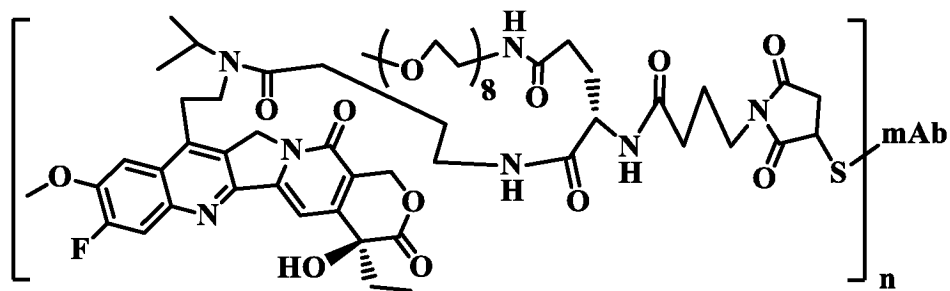
C1-075,

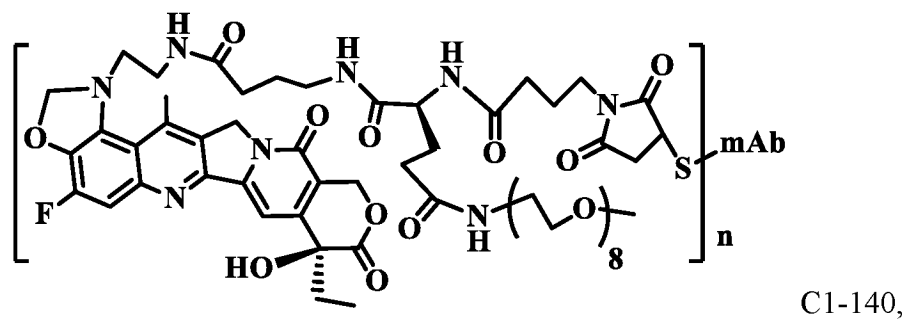
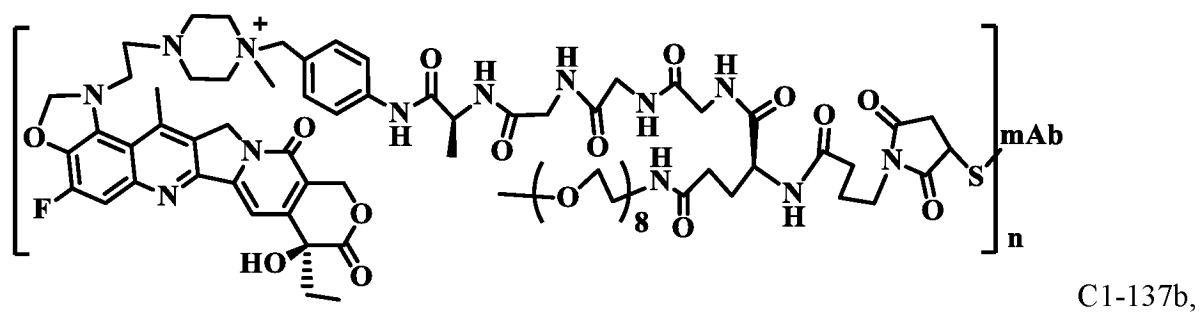
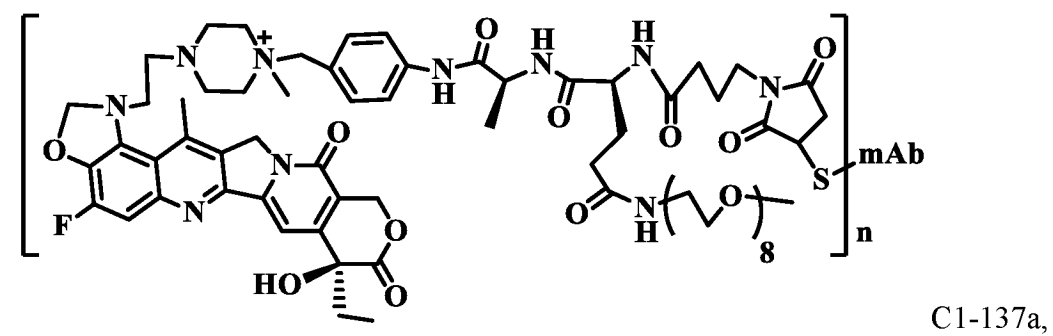
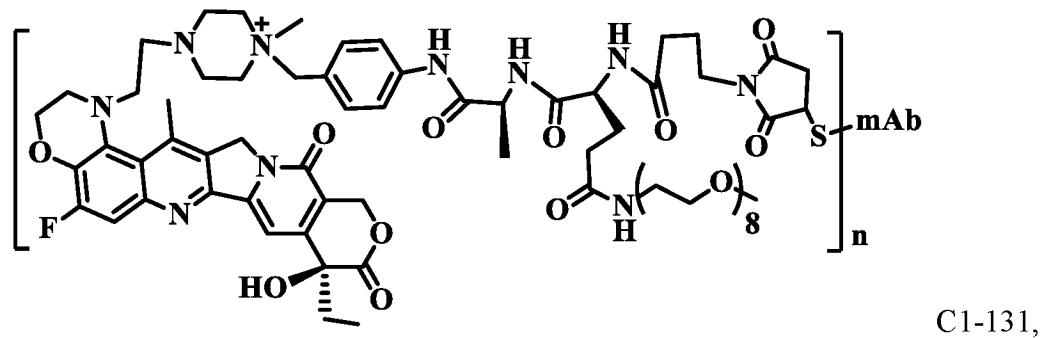
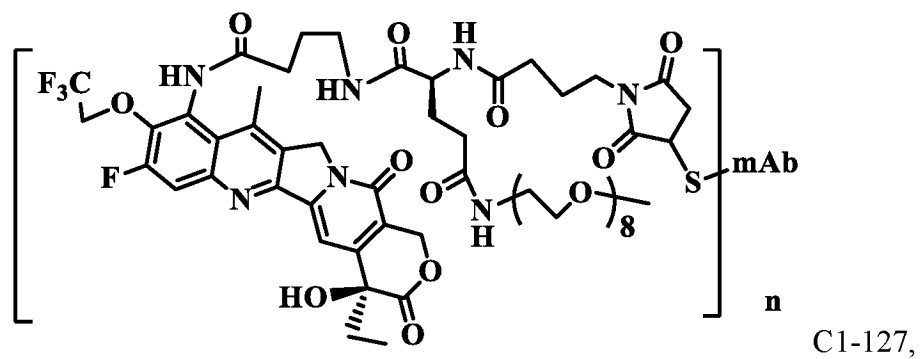


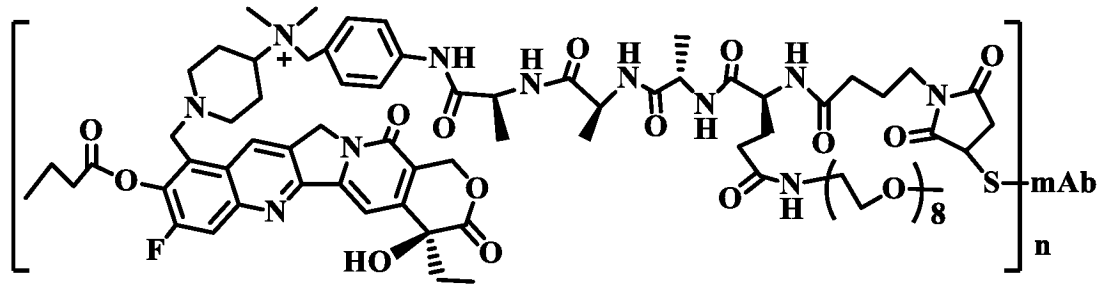
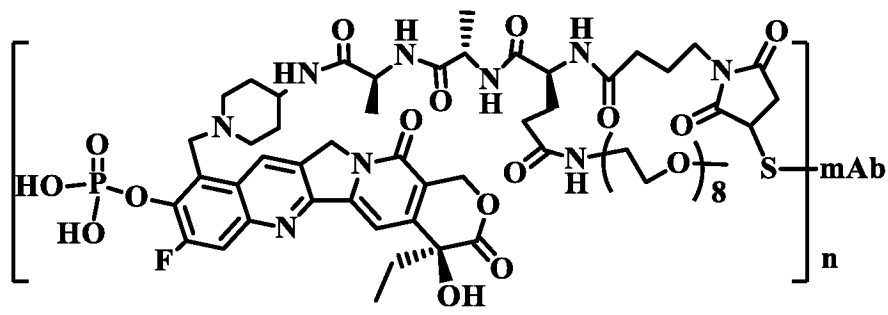
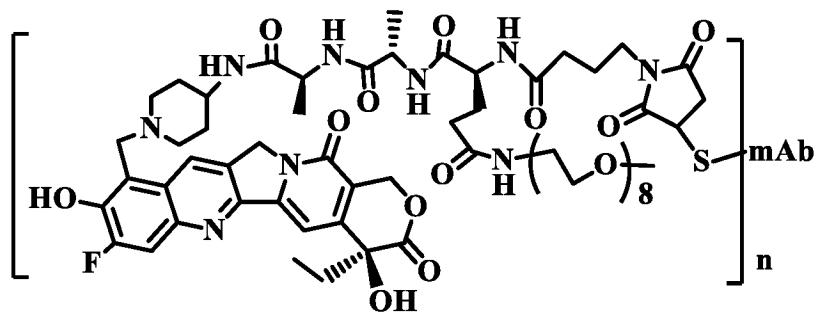
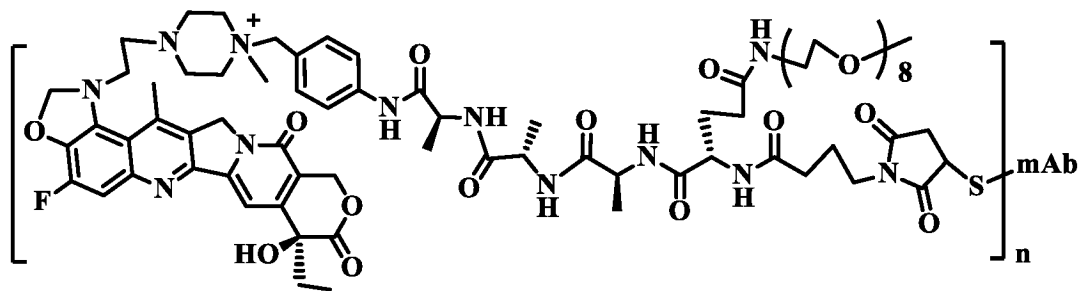
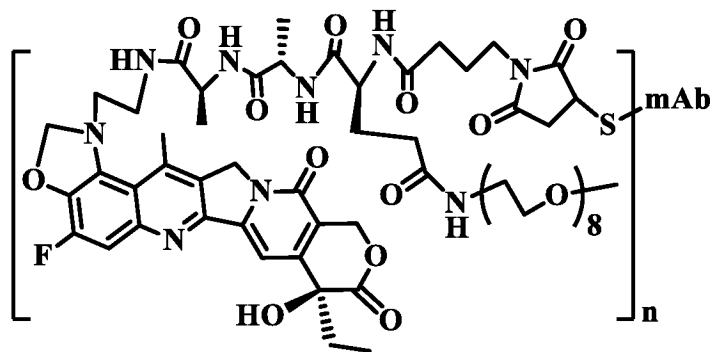
C1-081,

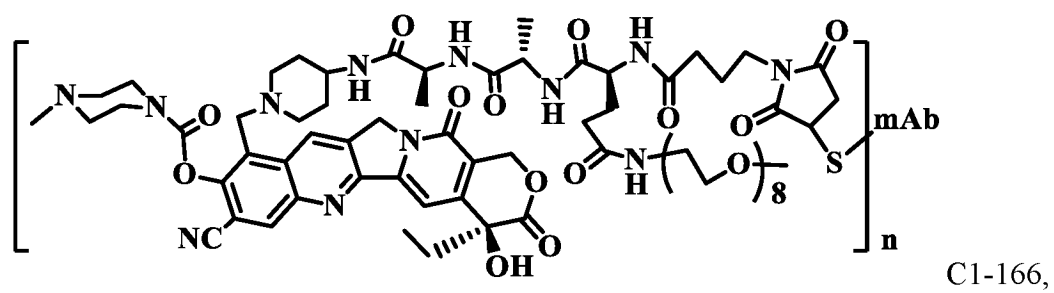
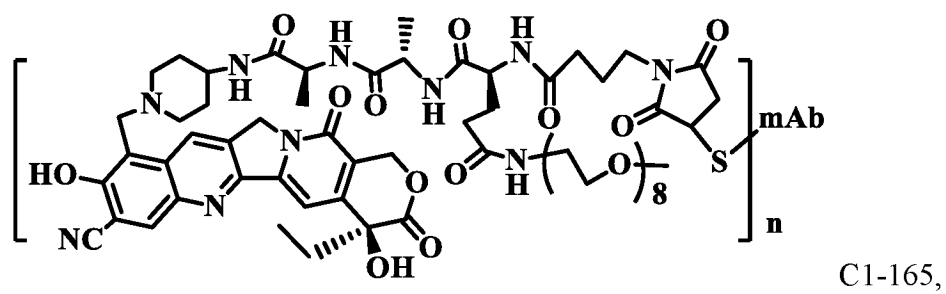
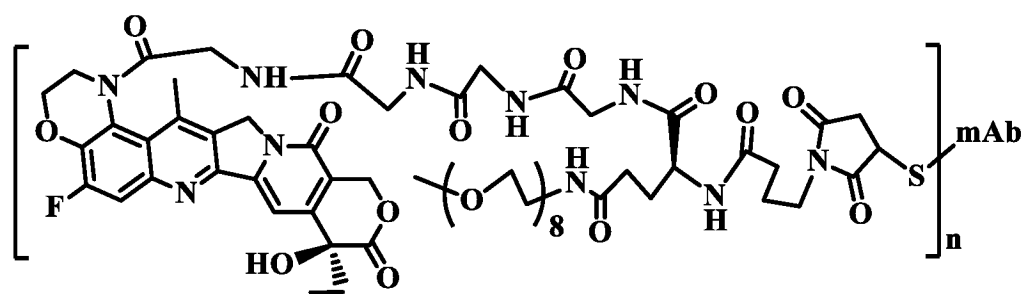
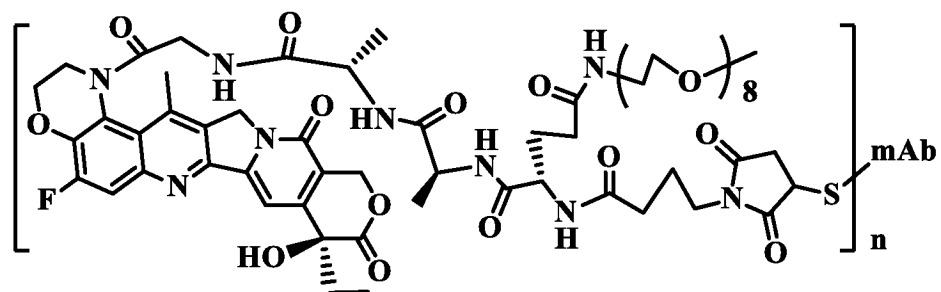
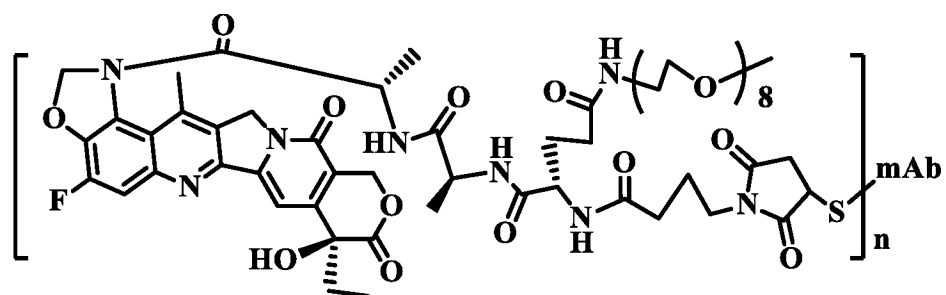
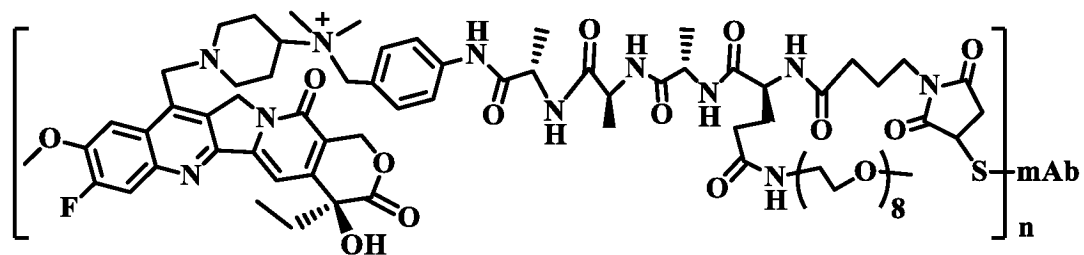


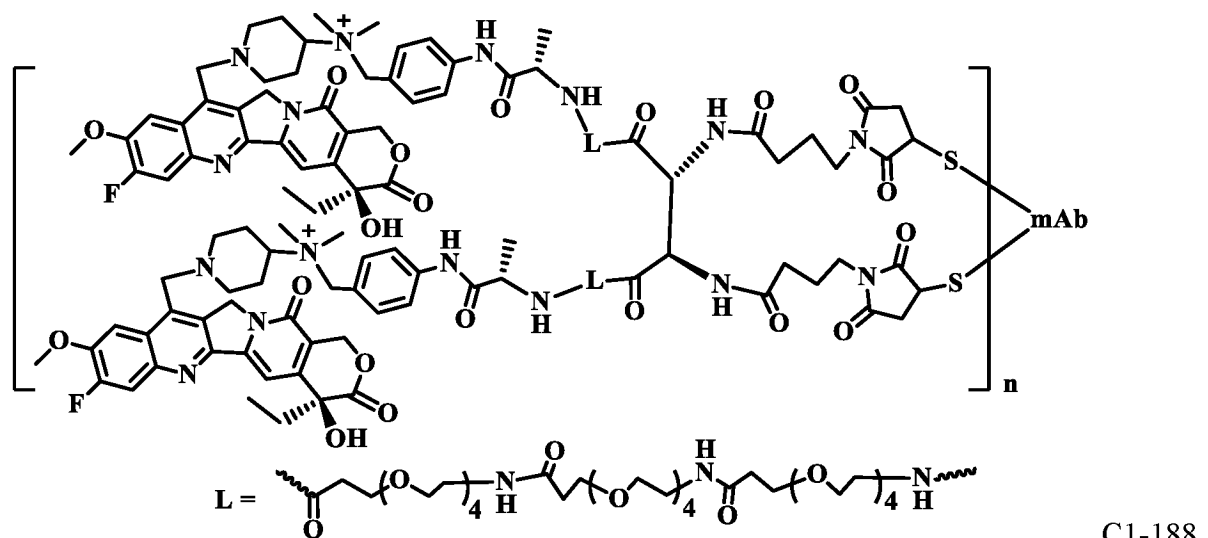
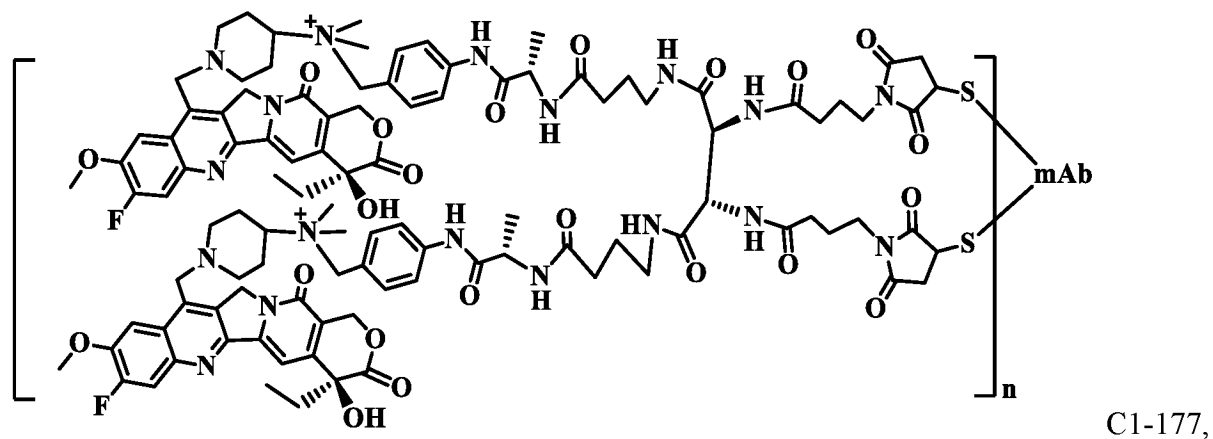
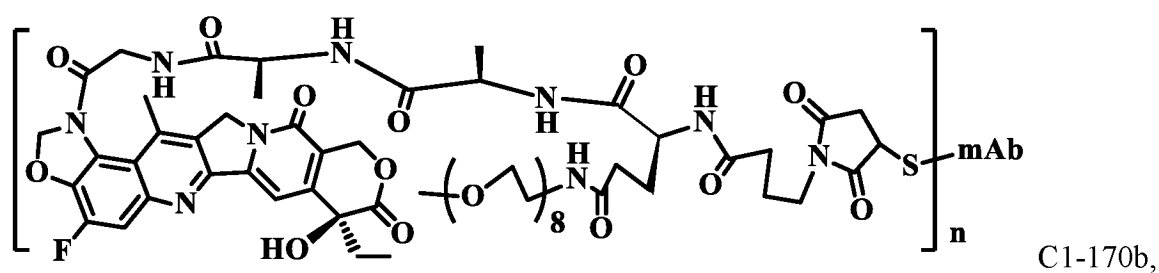
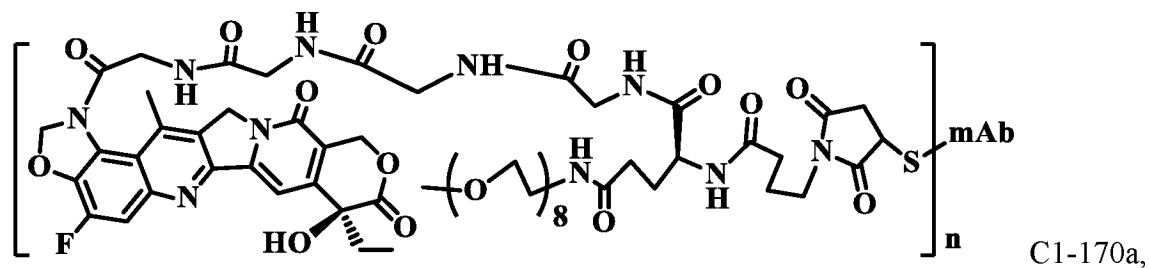
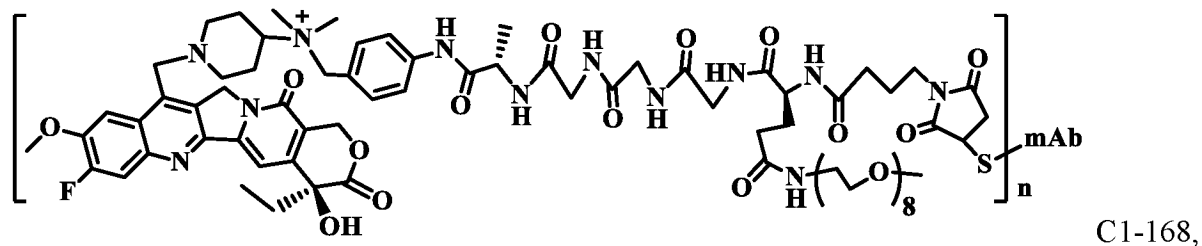
C1-086,

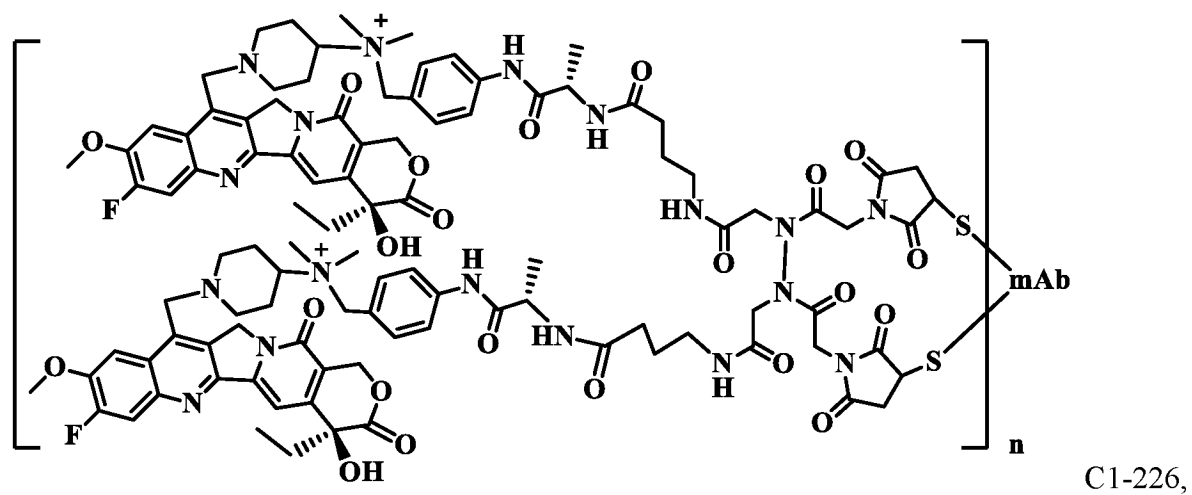
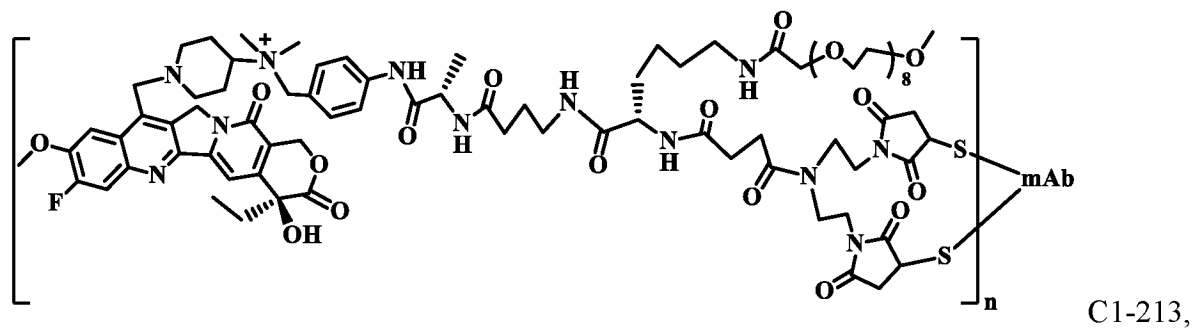
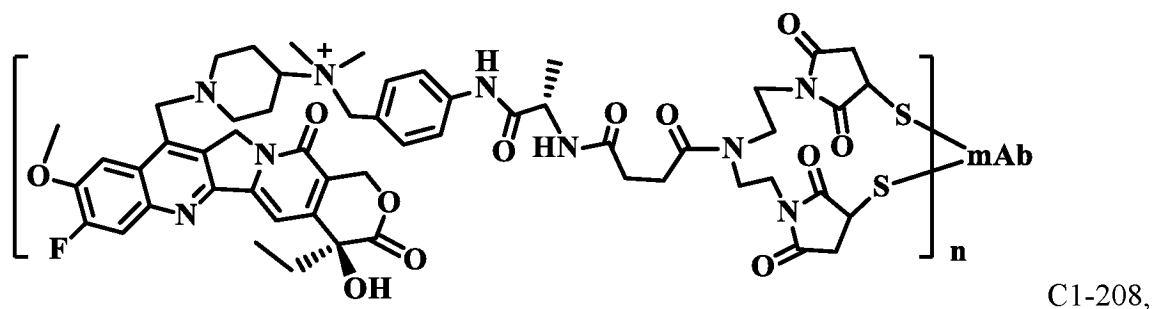
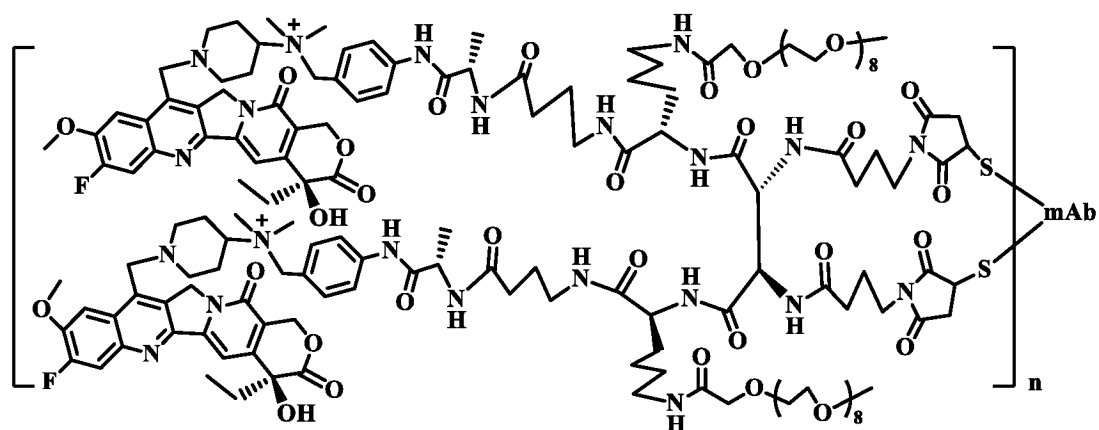


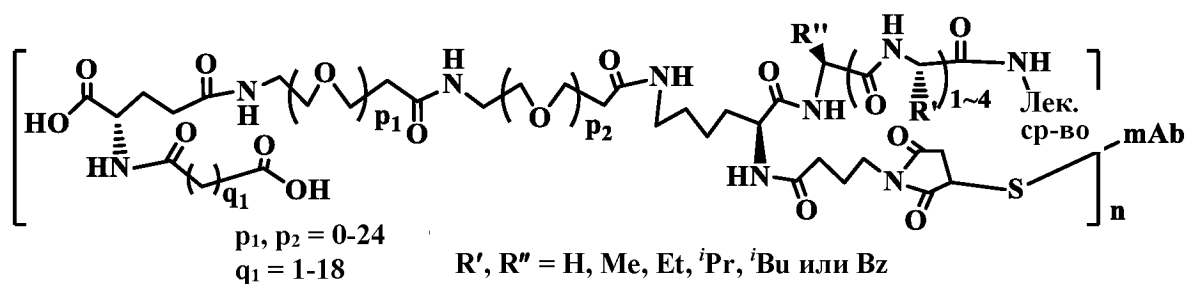
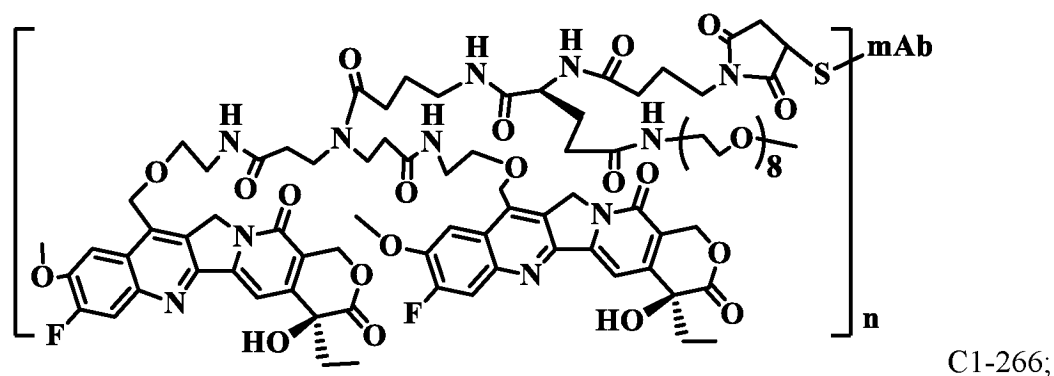
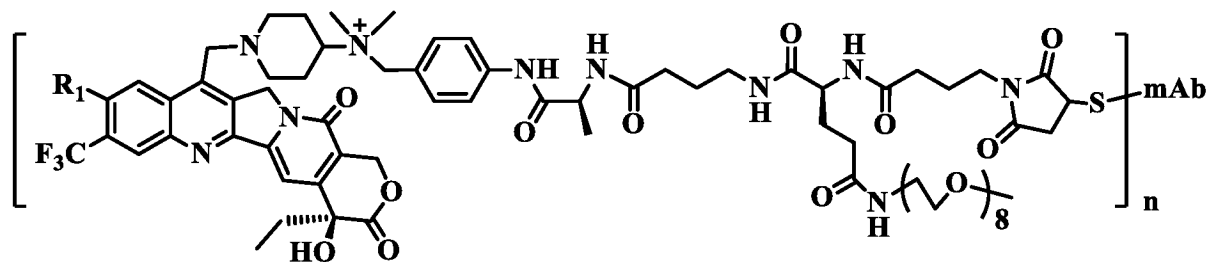
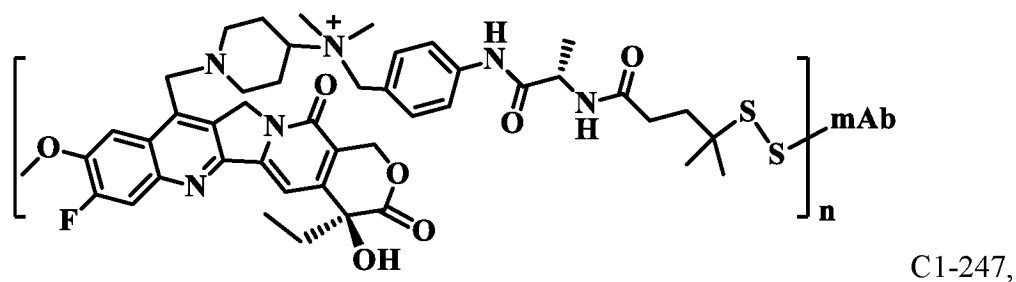
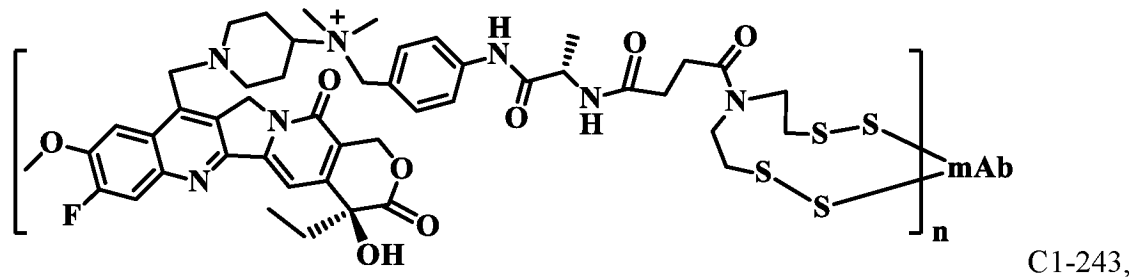
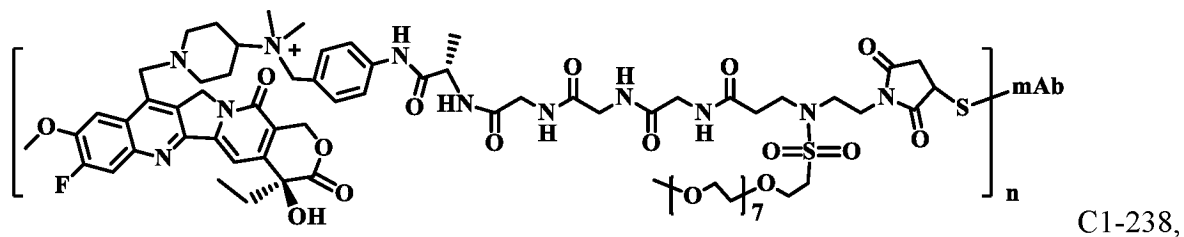






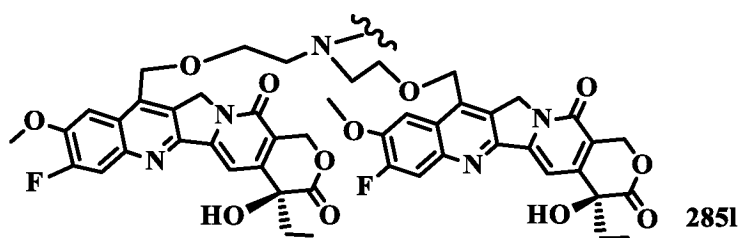
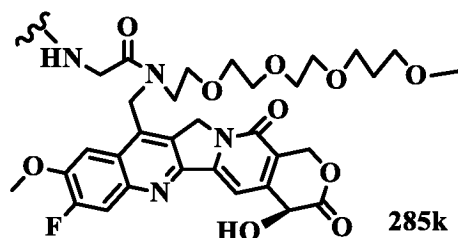
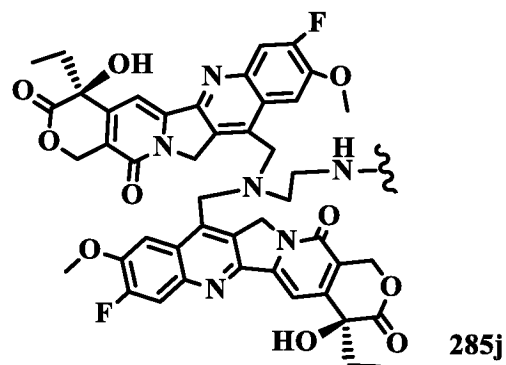
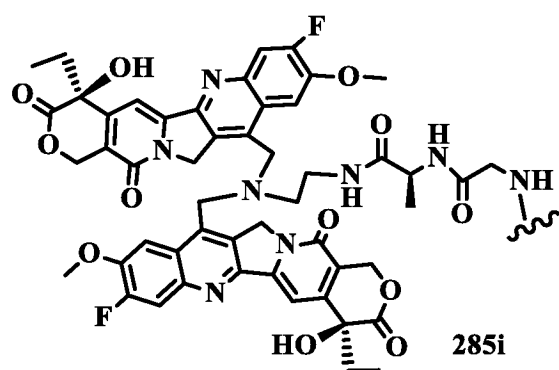
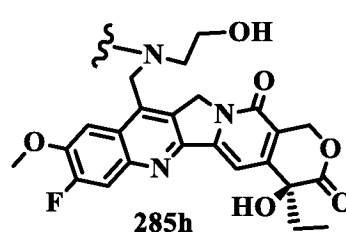
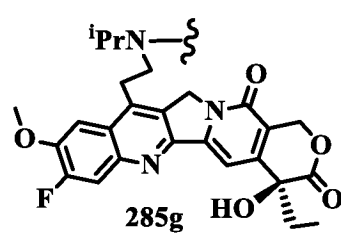
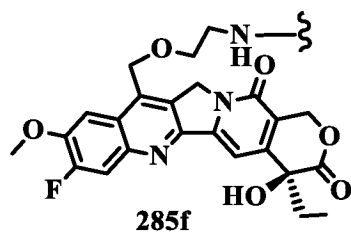
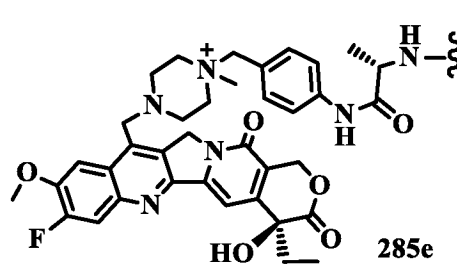
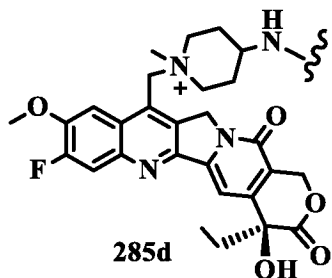
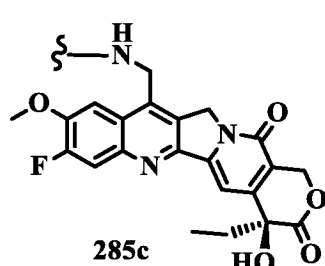
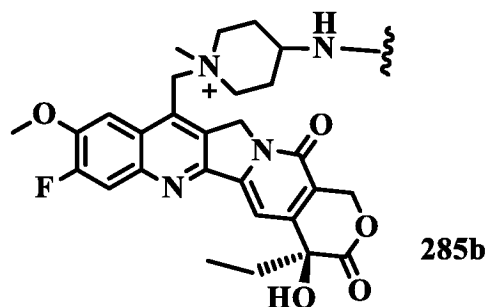
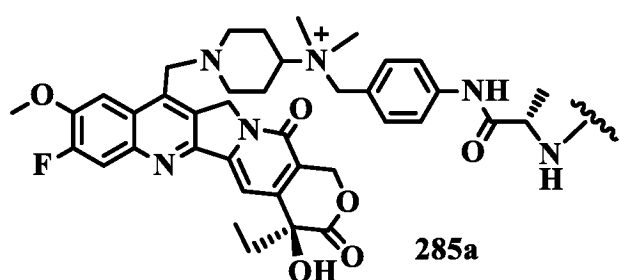


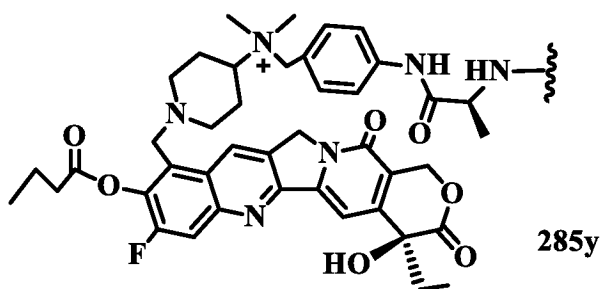
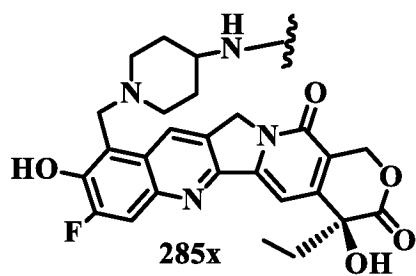
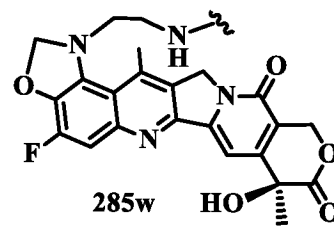
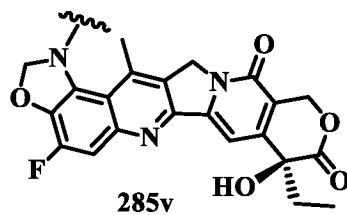
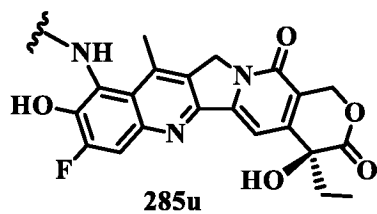
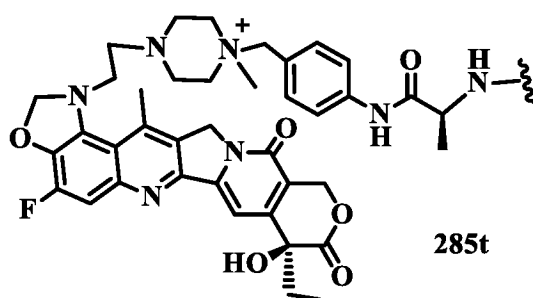
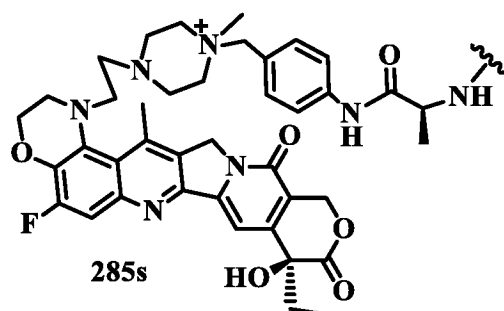
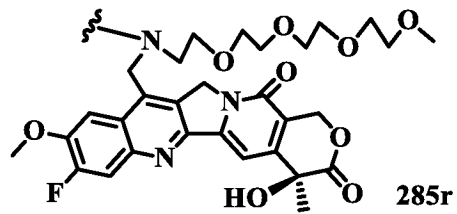
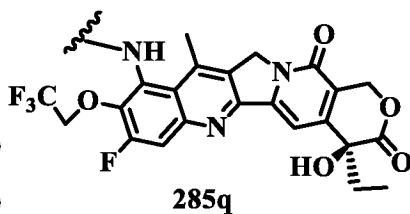
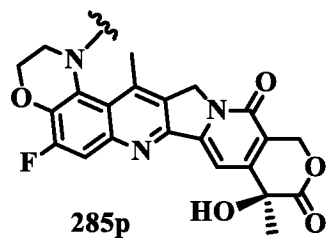
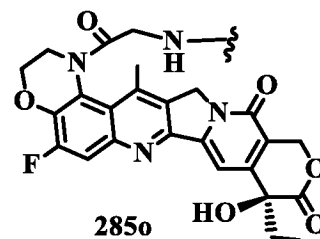
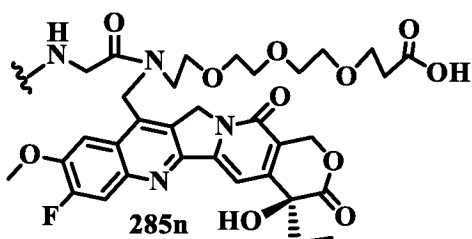
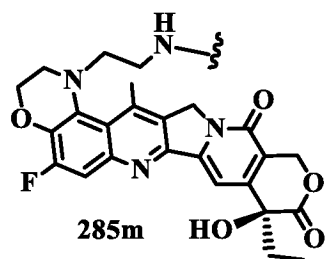


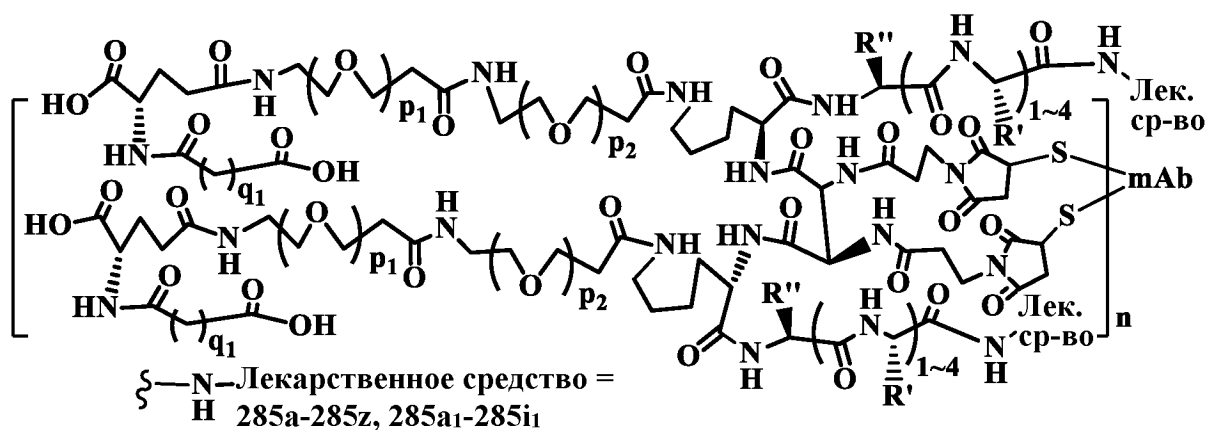
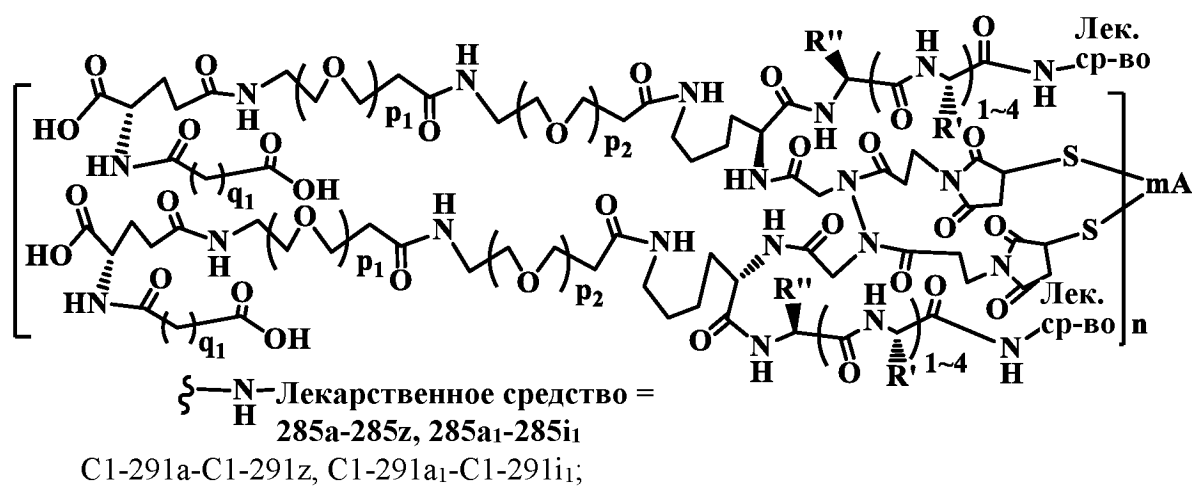
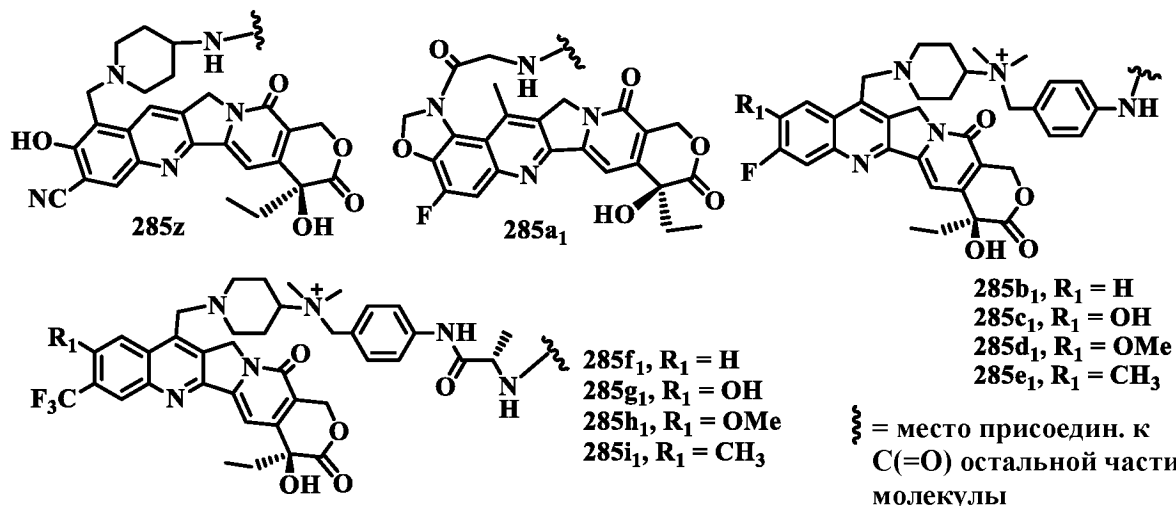


C1-285a-C1285z, C1-285a₁-C1285i₁, где $\xi-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{Лекарственное средство}$

представляют собой 285a-285z, 285a-285i₁, показанные ниже:

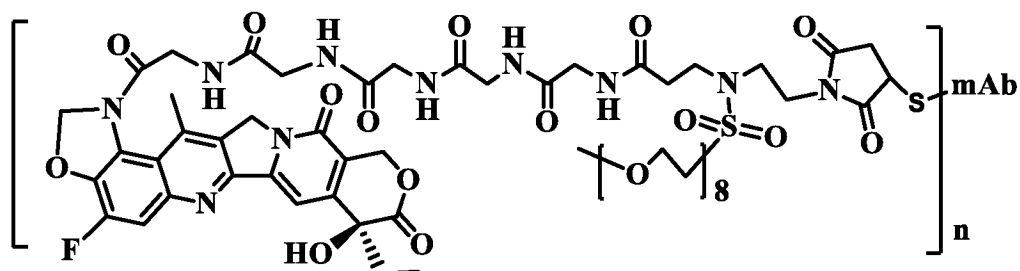




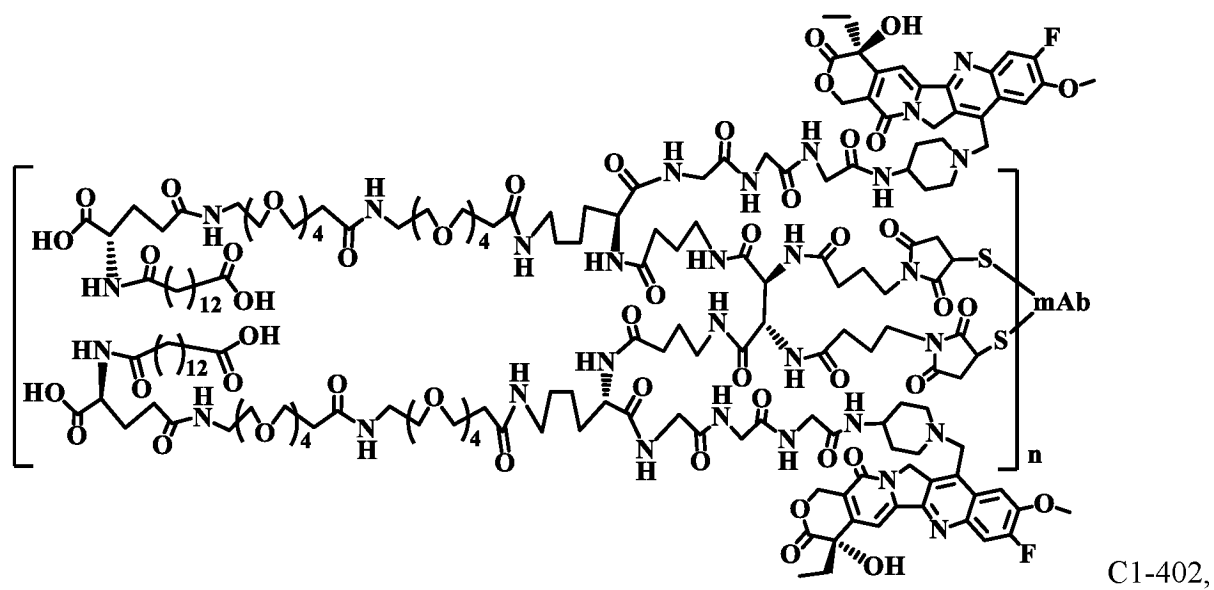
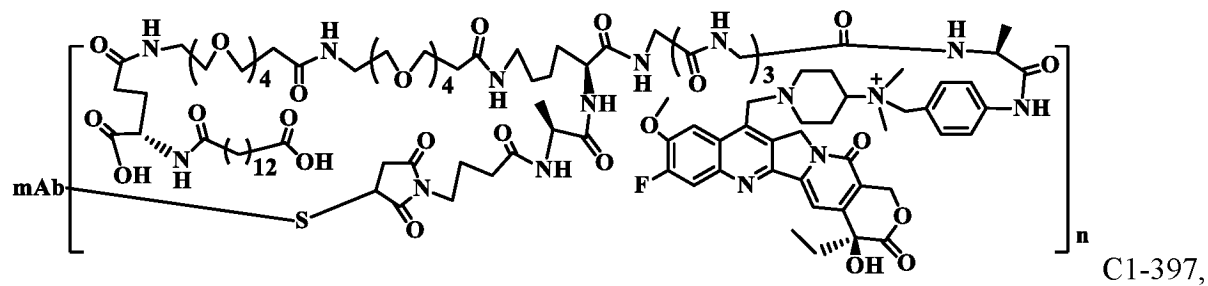
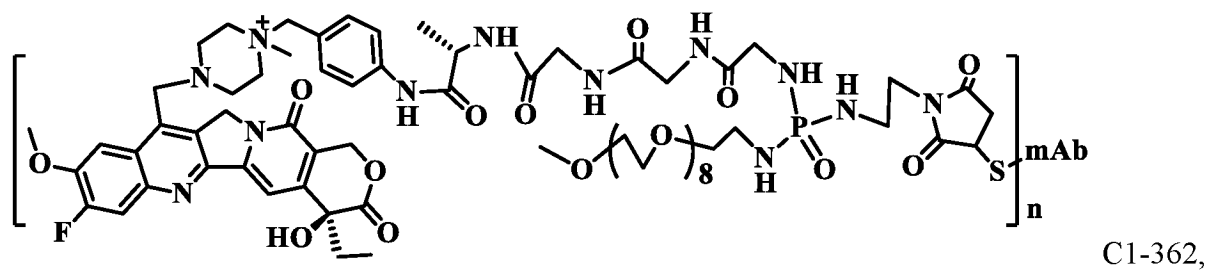
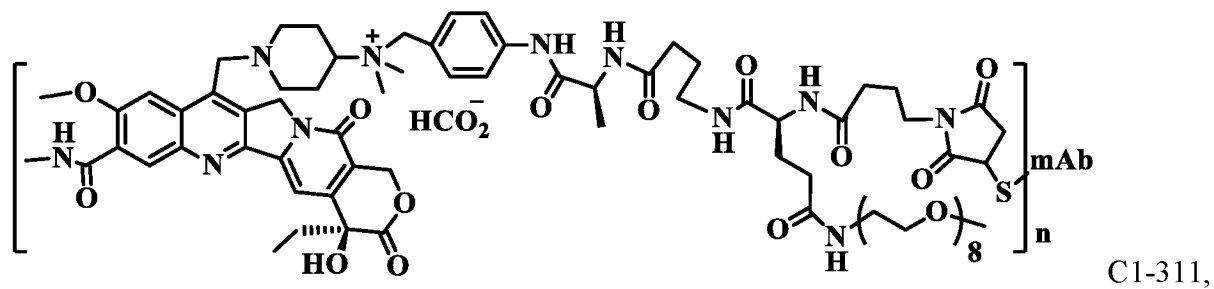
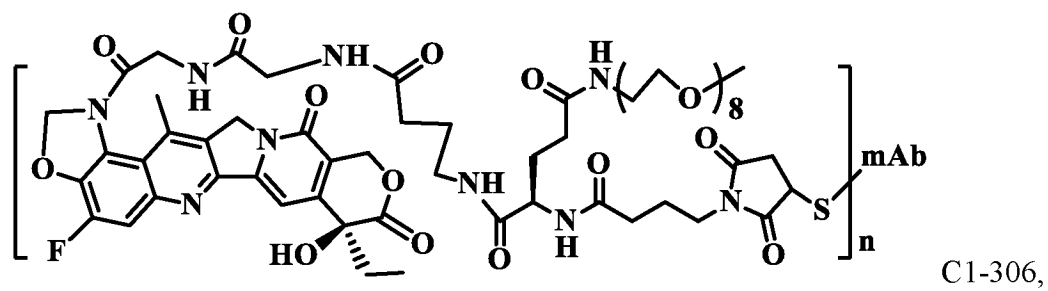


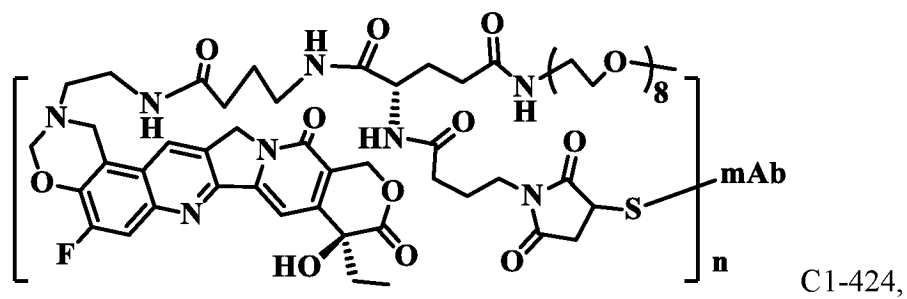
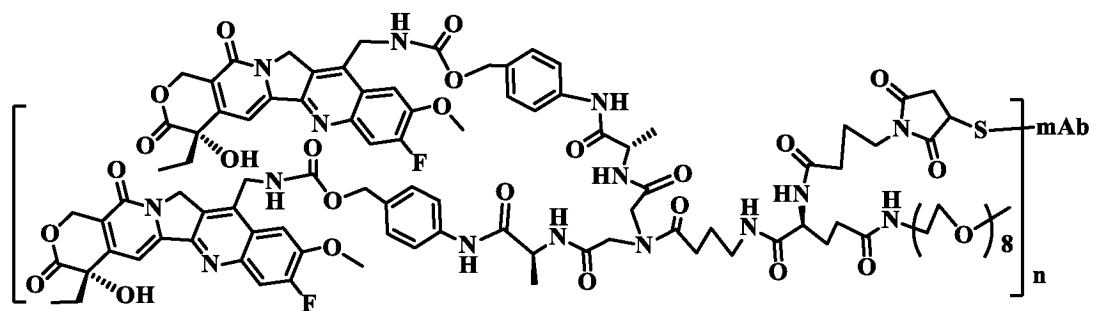
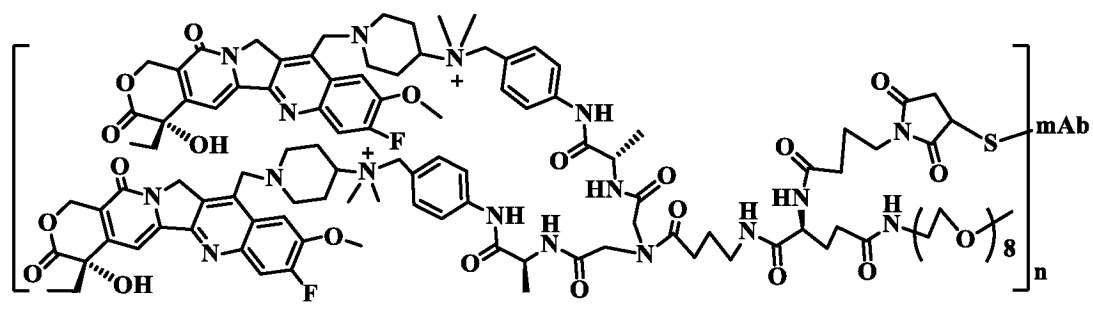
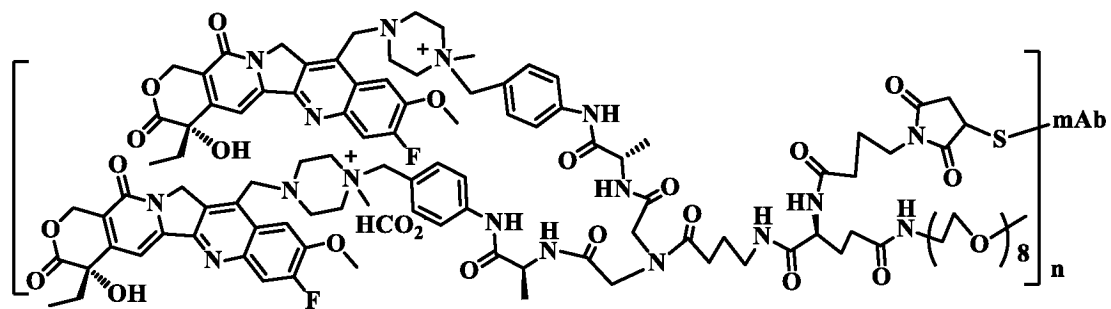
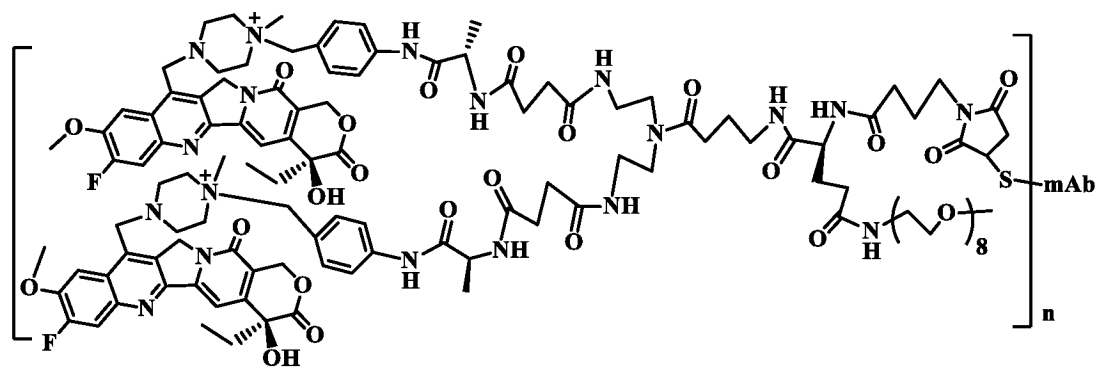
$$p_1, p_2 = 0-24; q_1 = 1-18$$

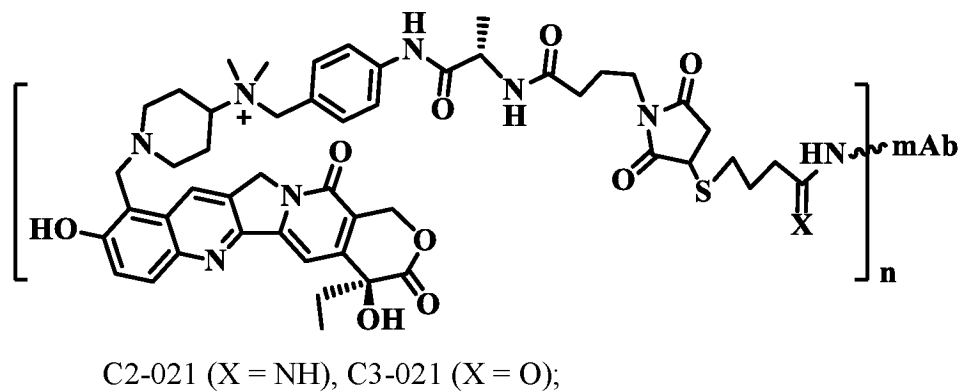
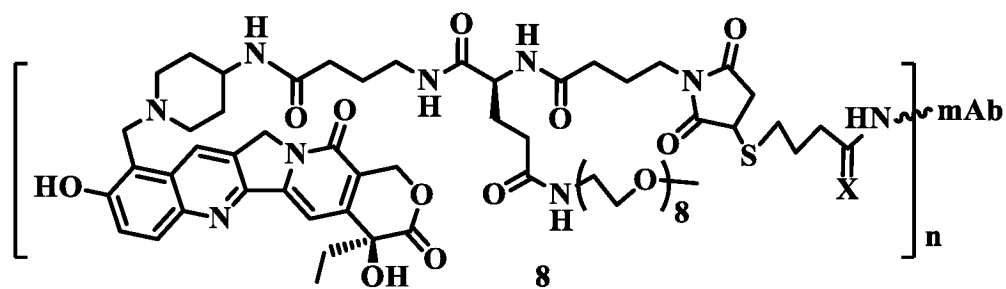
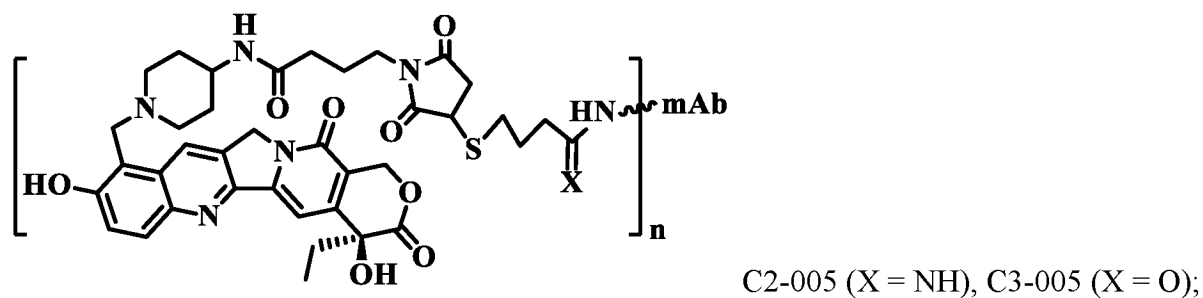
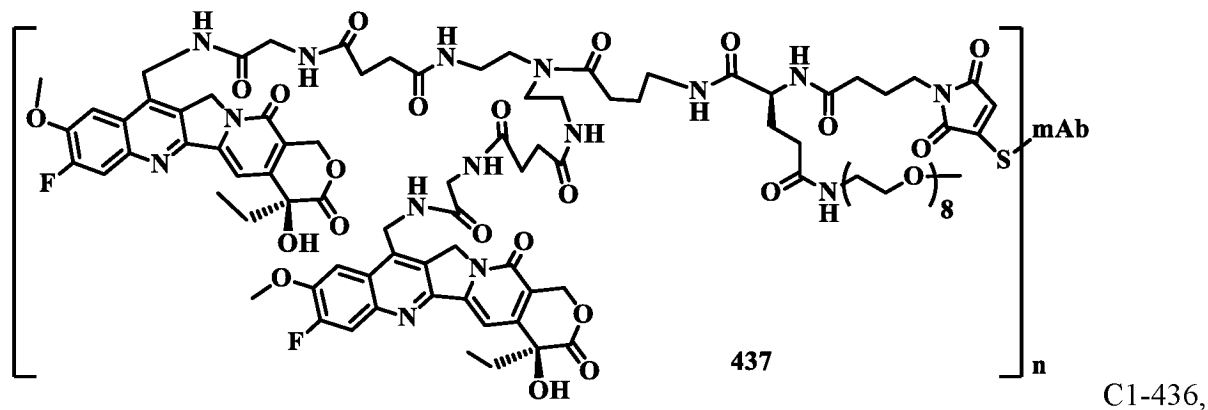
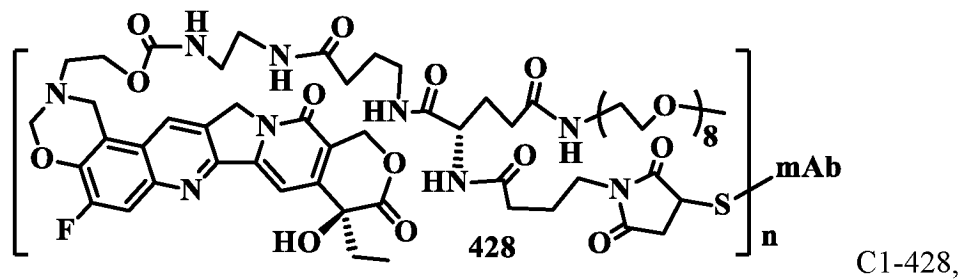
C1-297a-C1-297z, C1-297a₁-C1-297i₁;

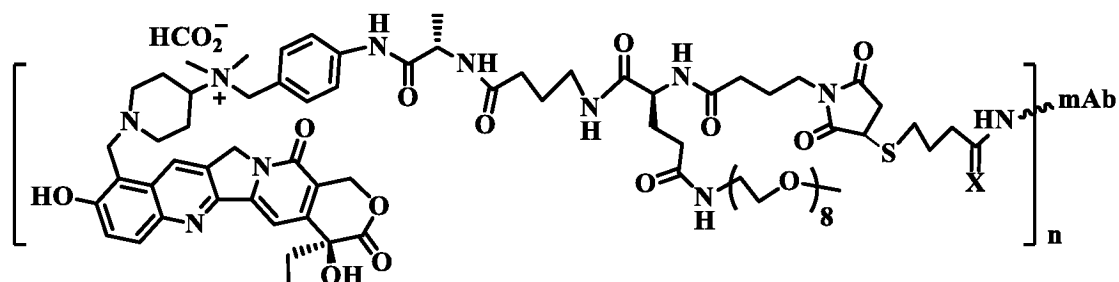


C1-305,

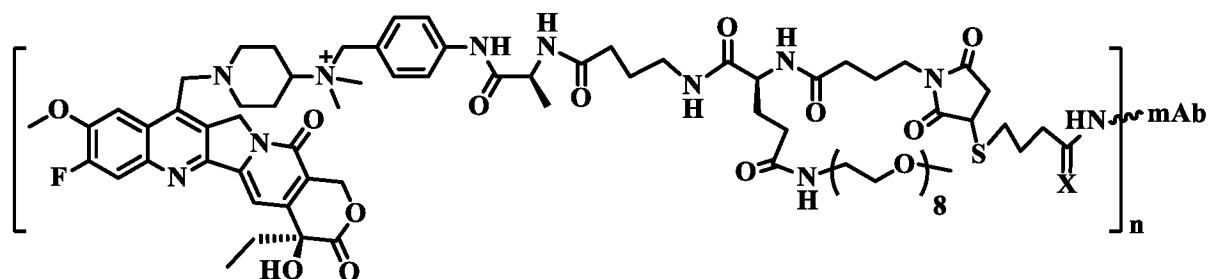




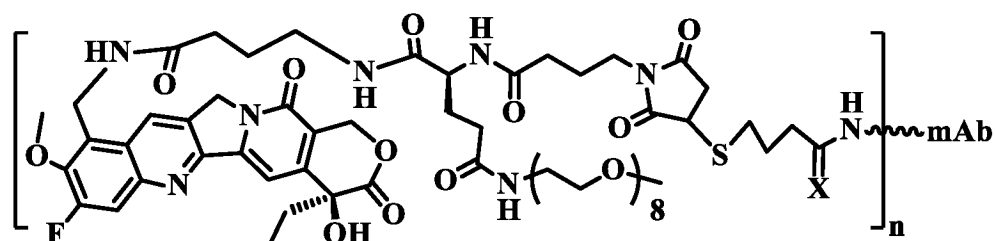




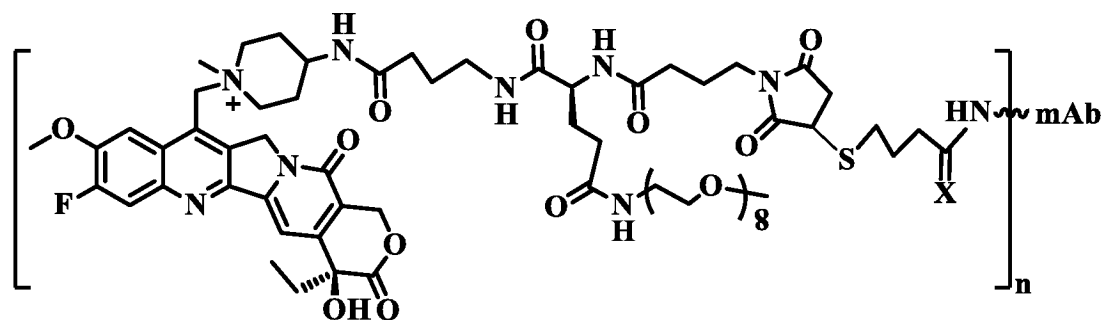
C2-022 (X = NH), C3-022 (X = O);



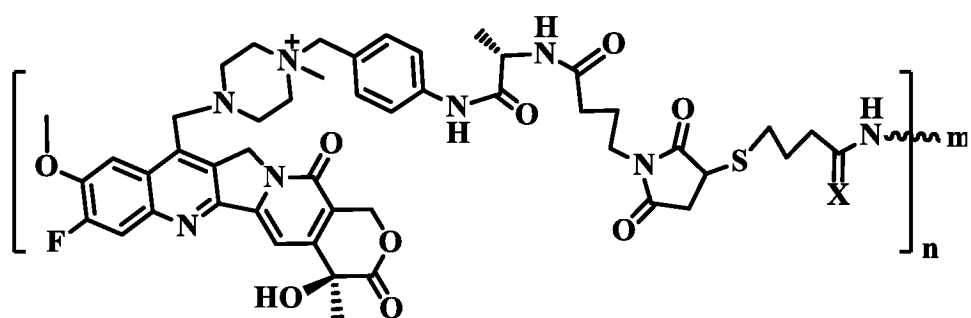
C2-029 (X = NH), C3-029 (X = O);



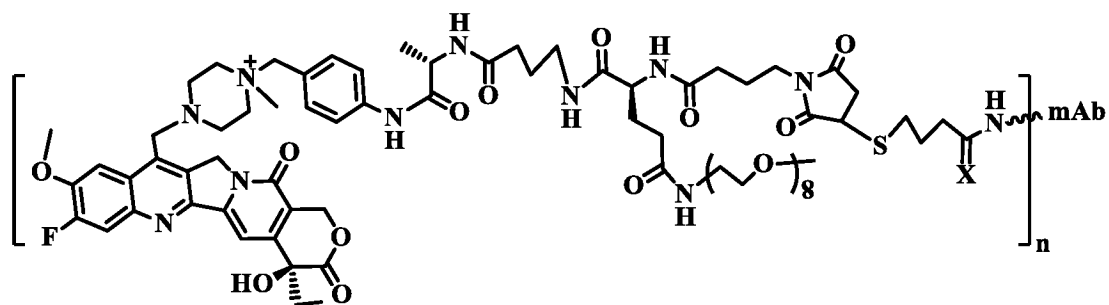
C2-031 (X = NH), C3-031 (X = O);



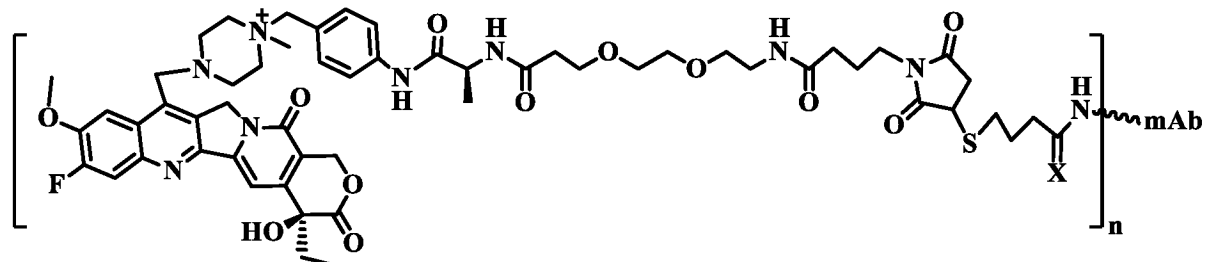
C2-035 (X = NH), C3-035 (X = O);



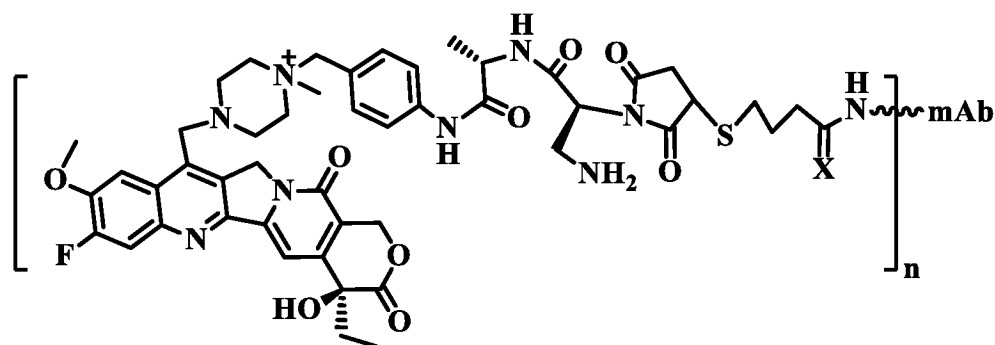
C2-041 (X = NH), C3-041 (X = O);



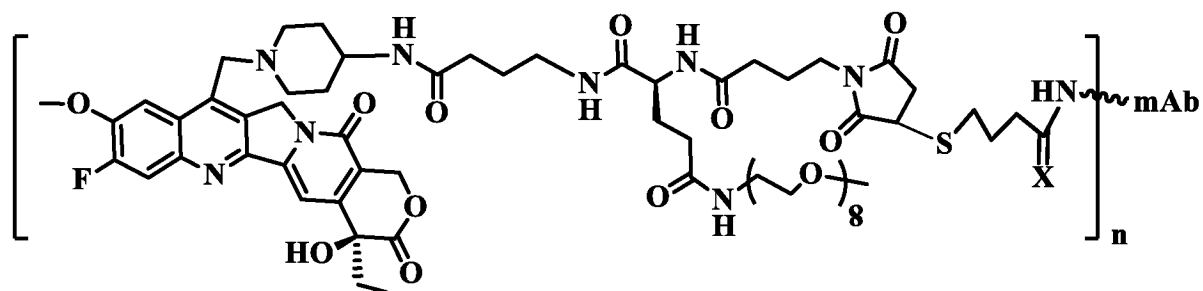
C2-042 (X = NH), C3-042 (X = O);



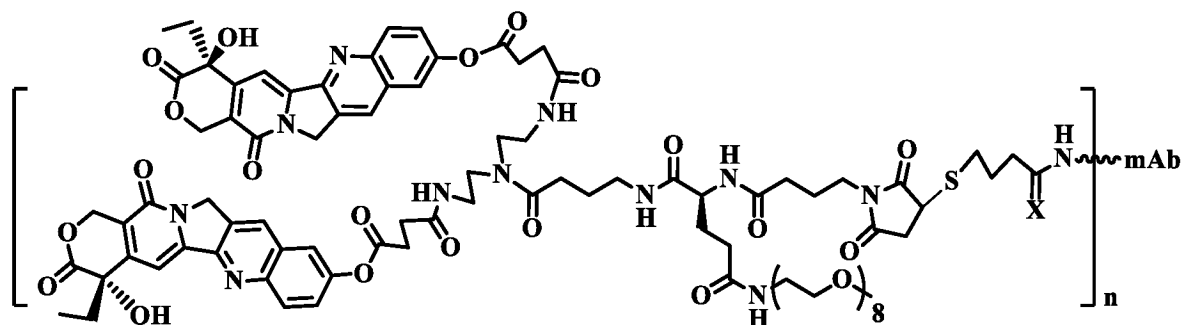
C2-043 (X = NH), C3-043 (X = O);

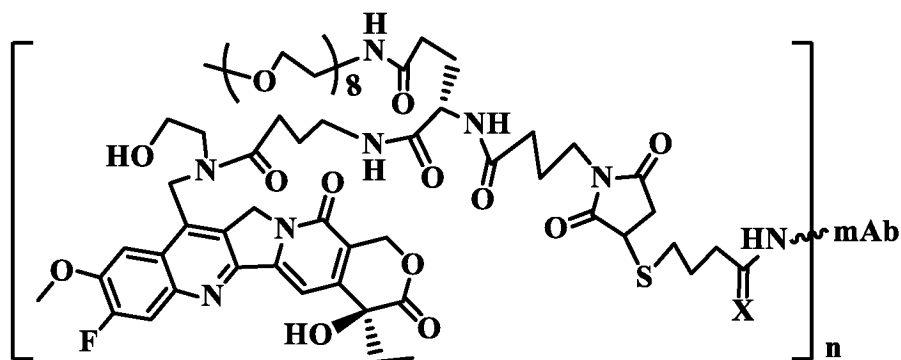


C2-047 (X = NH), C3-047 (X = O);

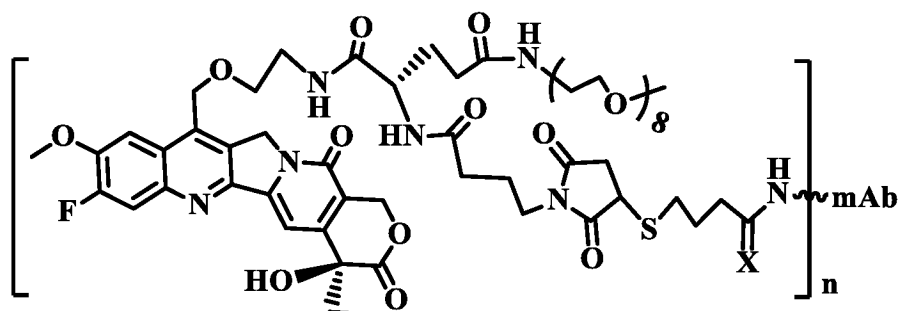


C2-050 (X = NH), C3-050 (X = O);

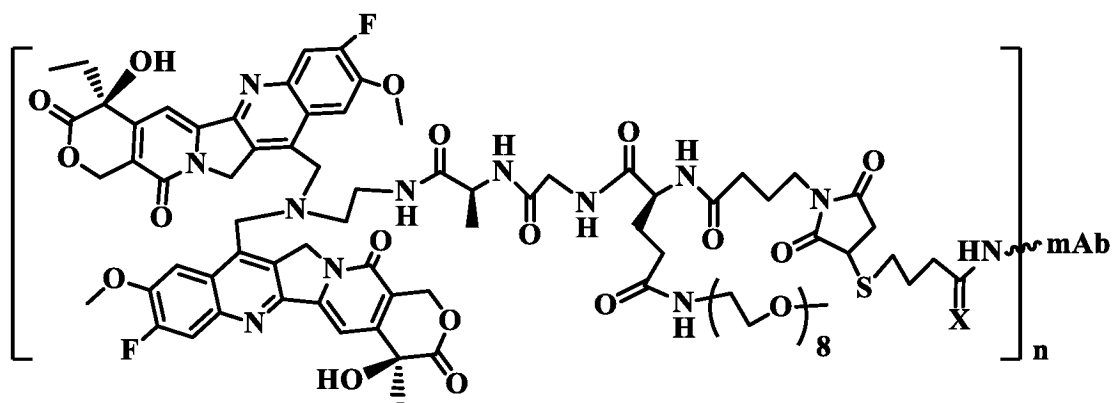




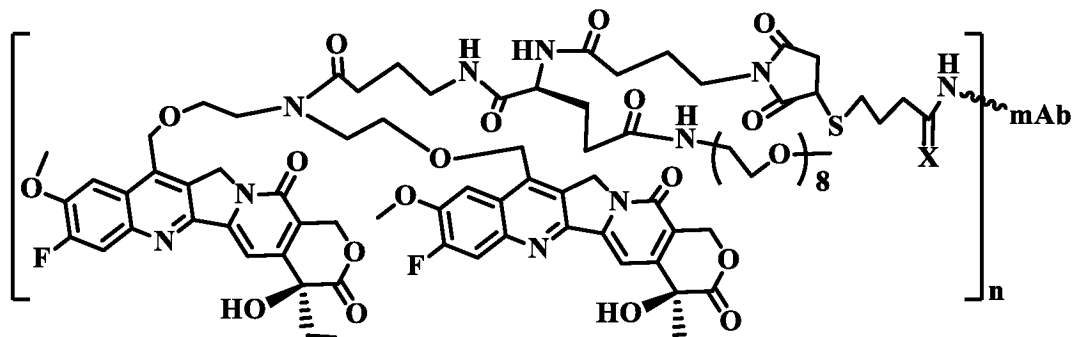
C2-090 (X = NH), C3-090 (X = O);



C2-094 (X = NH), C3-094 (X = O);

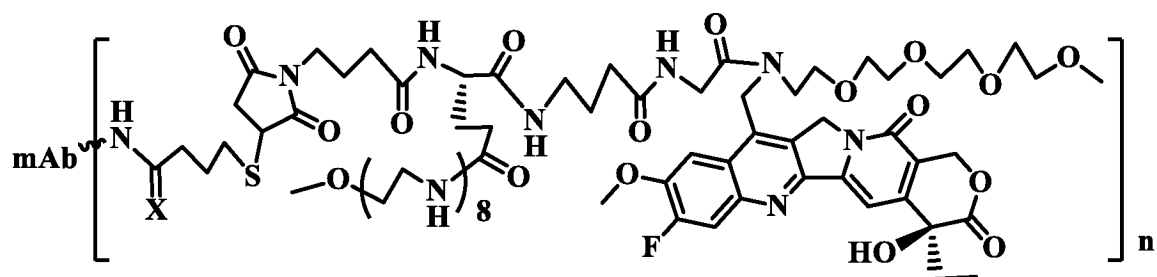


C2-099 (X = NH), C3-099 (X = O);

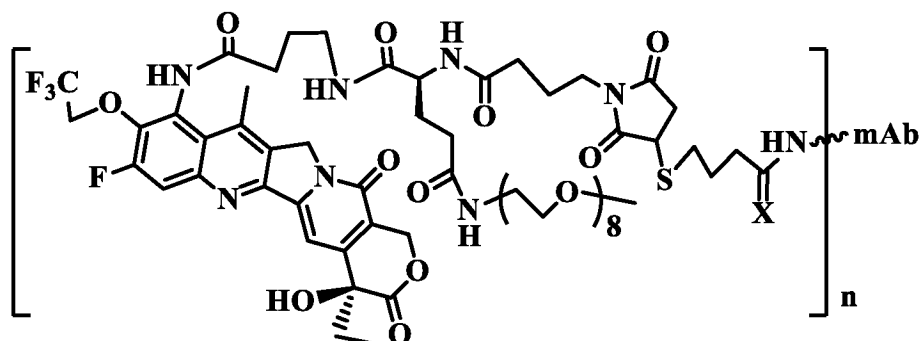


C2-102 (X = NH), C3-102 (X = O);

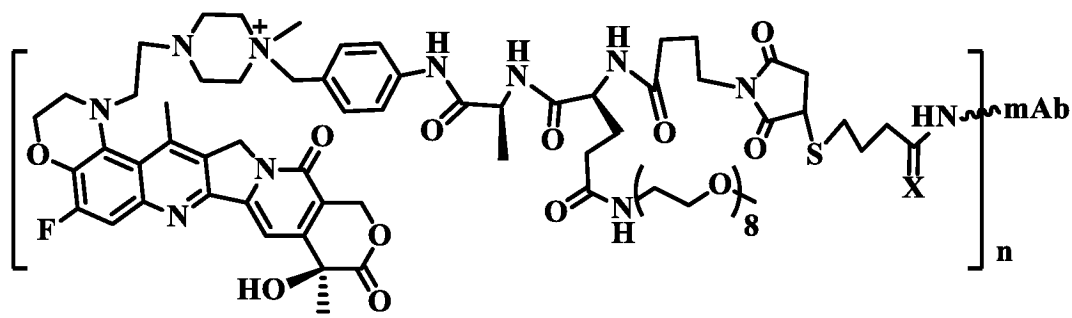
C2-119b (X = NH), C3-119b (X = O);



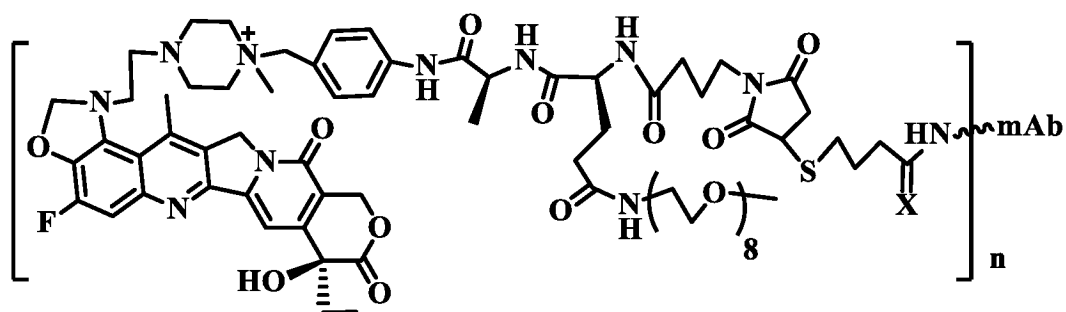
C2-123 (X = NH), C3-123 (X = O);



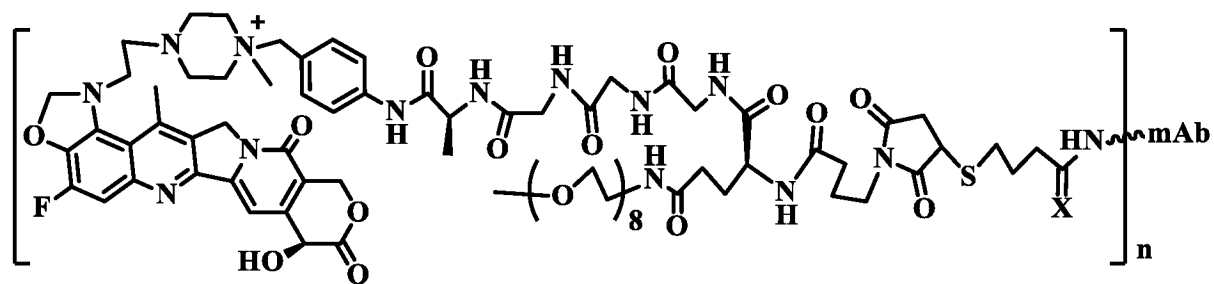
C2-127 (X = NH), C3-127 (X = O);



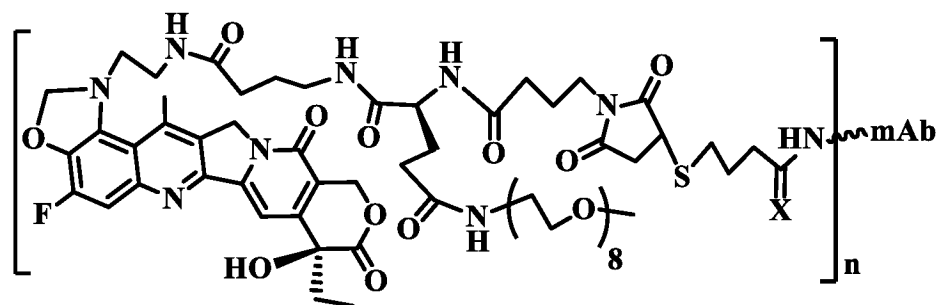
C2-131 (X = NH), C3-131 (X = O);



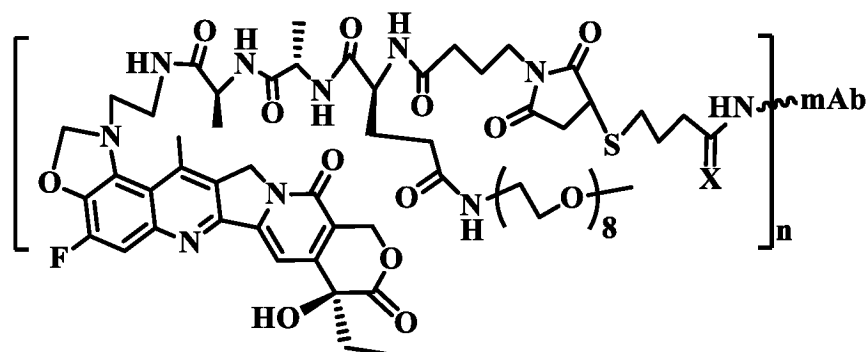
C2-137a (X = NH), C3-137a (X = O);



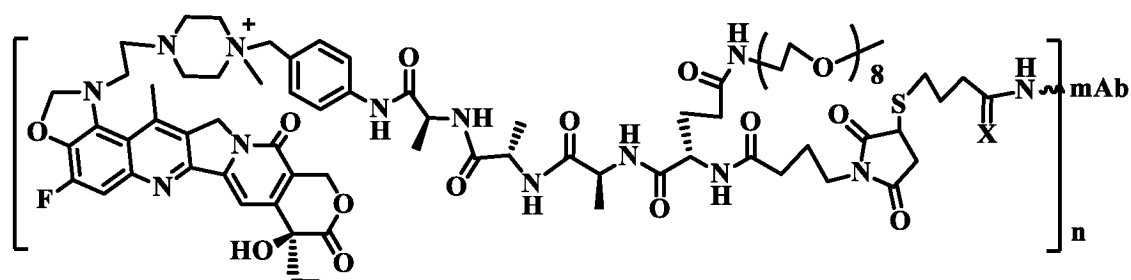
C2-137b (X = NH), C3-137b (X = O);



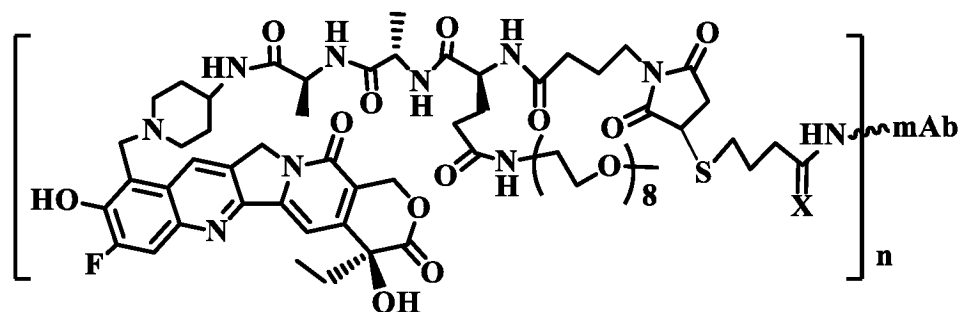
C2-140 (X = NH), C3-140 (X = O);



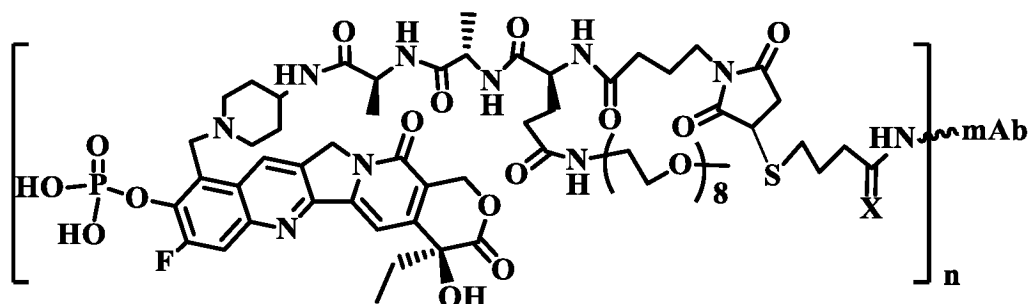
C2-147a (X = NH), C3-147a (X = O);



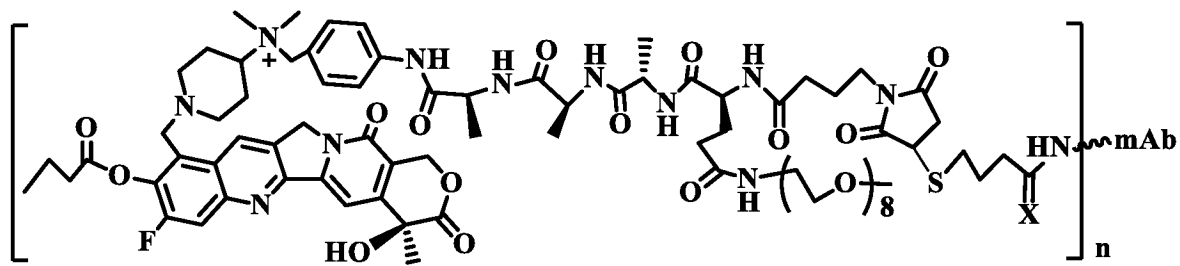
C2-147b (X = NH), C3-147b (X = O);



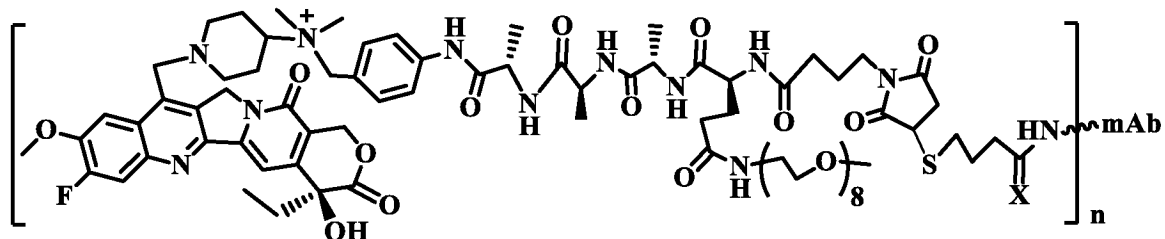
C2-151 (X = NH), C3-151 (X = O);



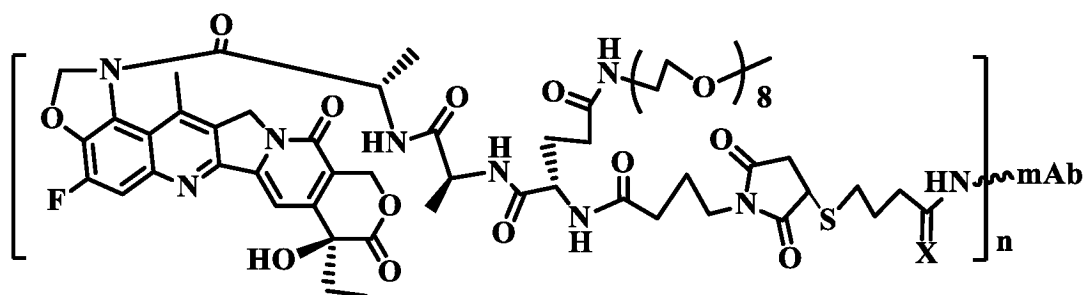
C2-152 (X = NH), C3-152 (X = O);



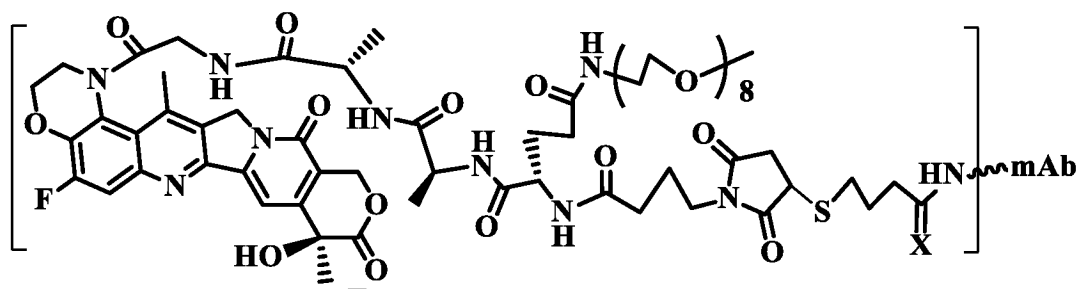
C2-156 (X = NH), C3-156 (X = O);



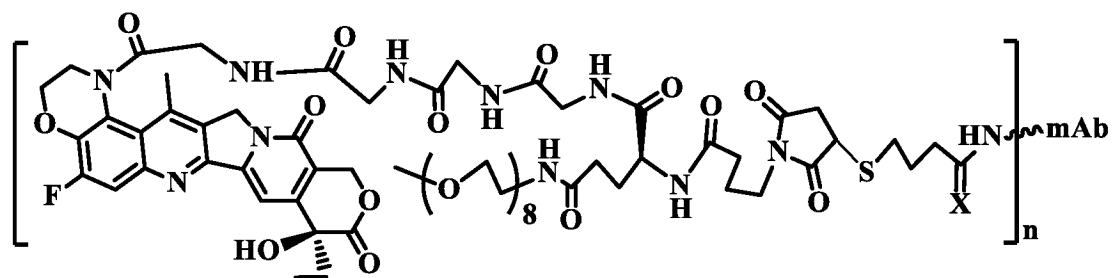
C2-157 (X = NH), C3-157 (X = O);



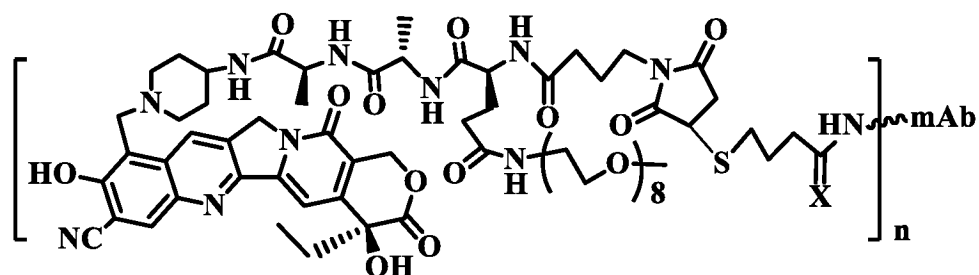
C2-158 (X = NH), C3-158 (X = O);



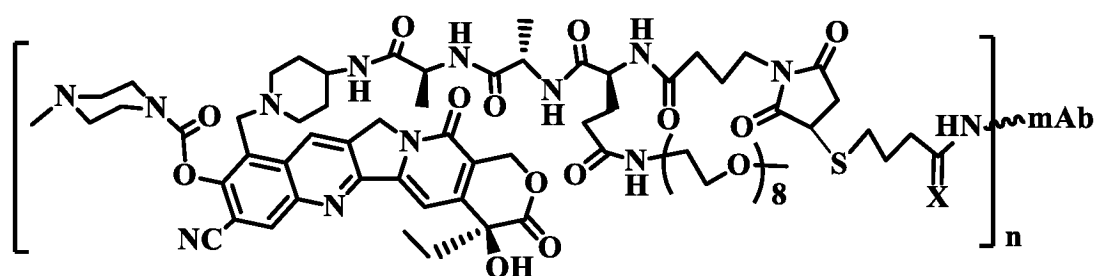
C2-159a (X = NH), C3-159a (X = O);



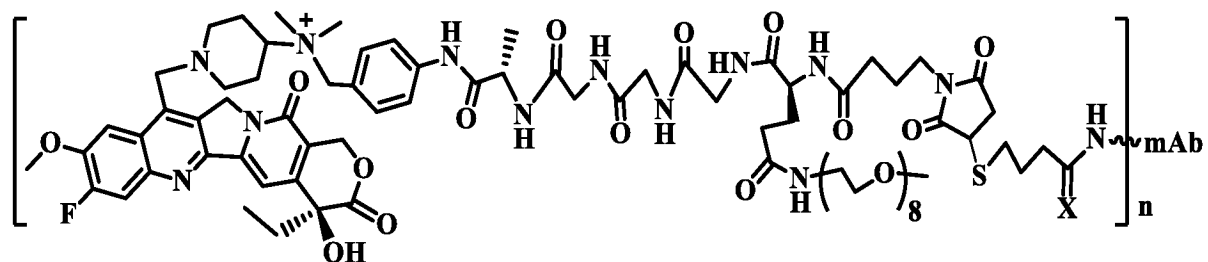
C2-159b (X = NH), C3-159b (X = O);



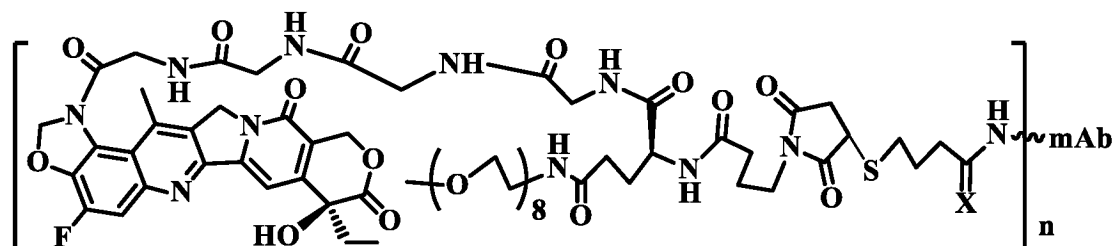
C2-165 (X = NH), C3-165 (X = O);



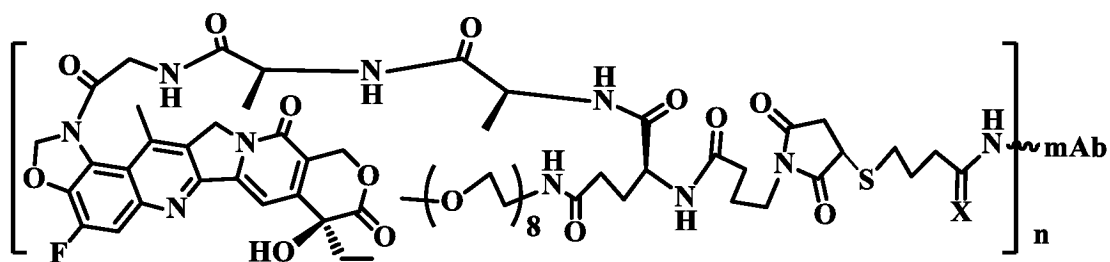
C2-166 (X = NH), C3-166 (X = O);



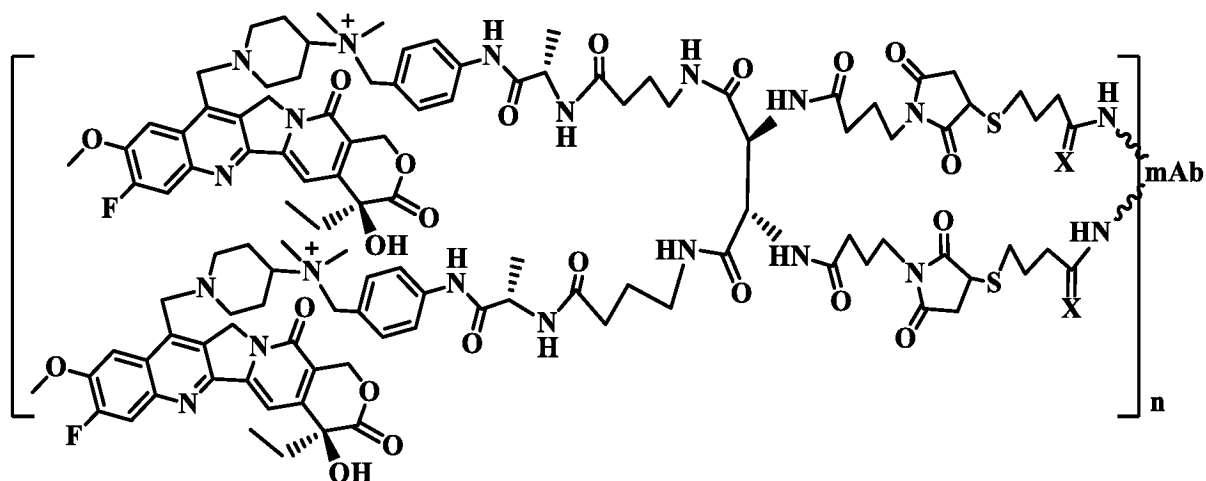
C2-168 (X = NH), C3-168 (X = O);



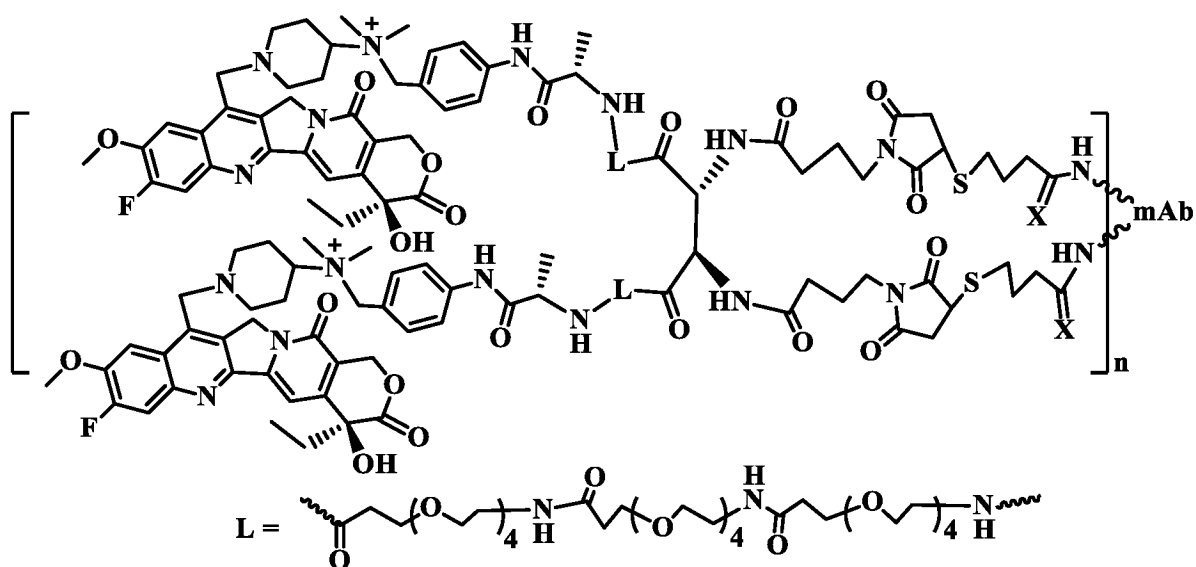
C2-170a (X = NH), C3-170a (X = O);



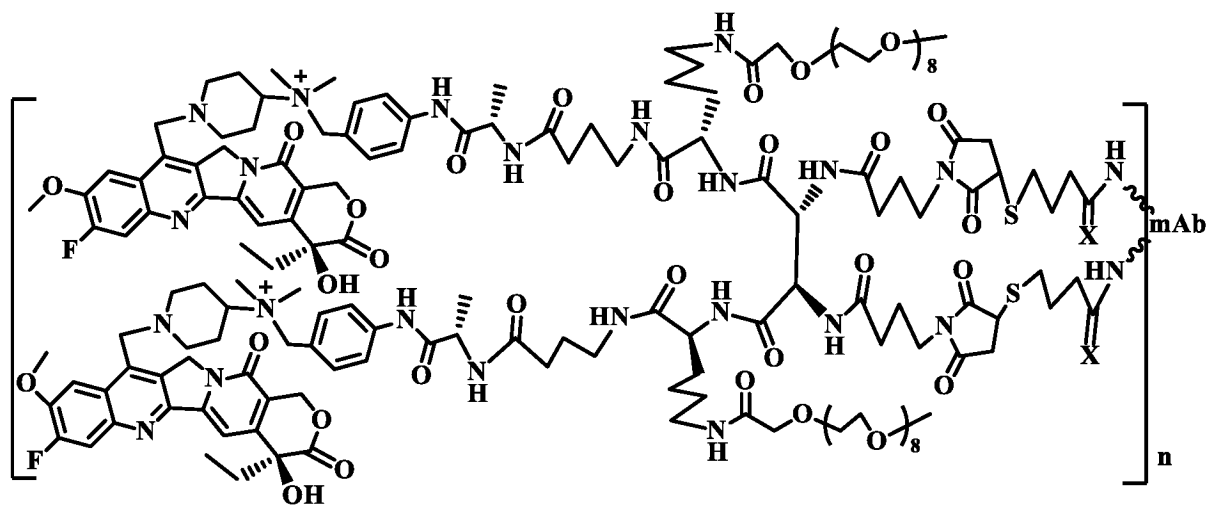
C2-170b (X = NH), C3-170b (X = O);



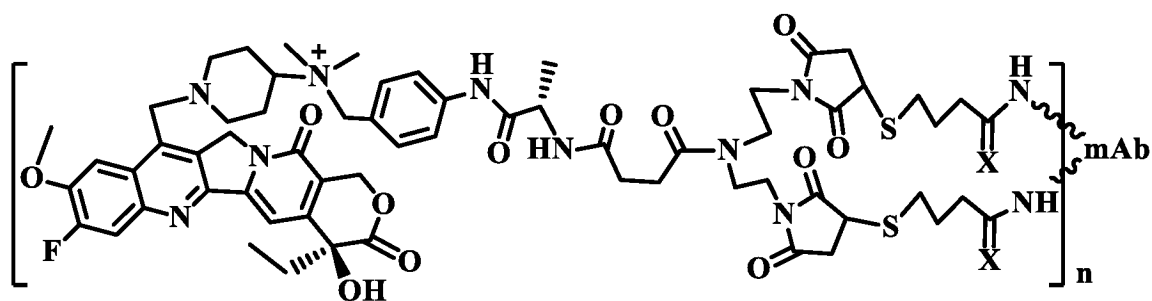
C2-177 (X = NH), C3-177 (X = O);



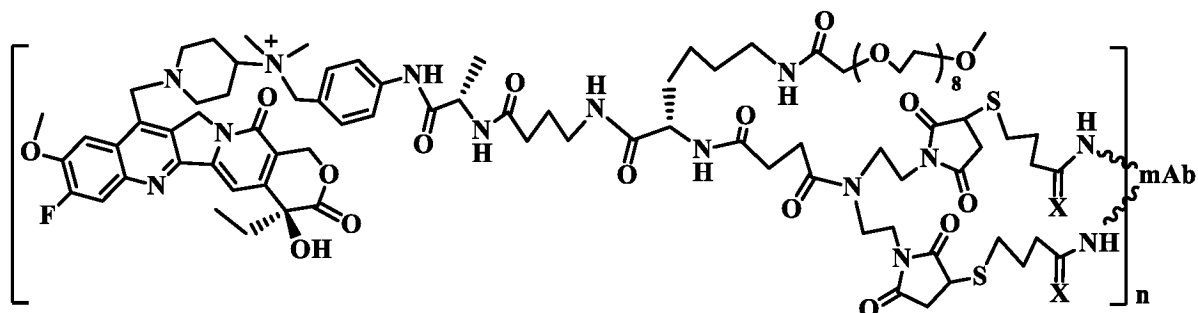
C2-188 (X = NH), C3-188 (X = O);



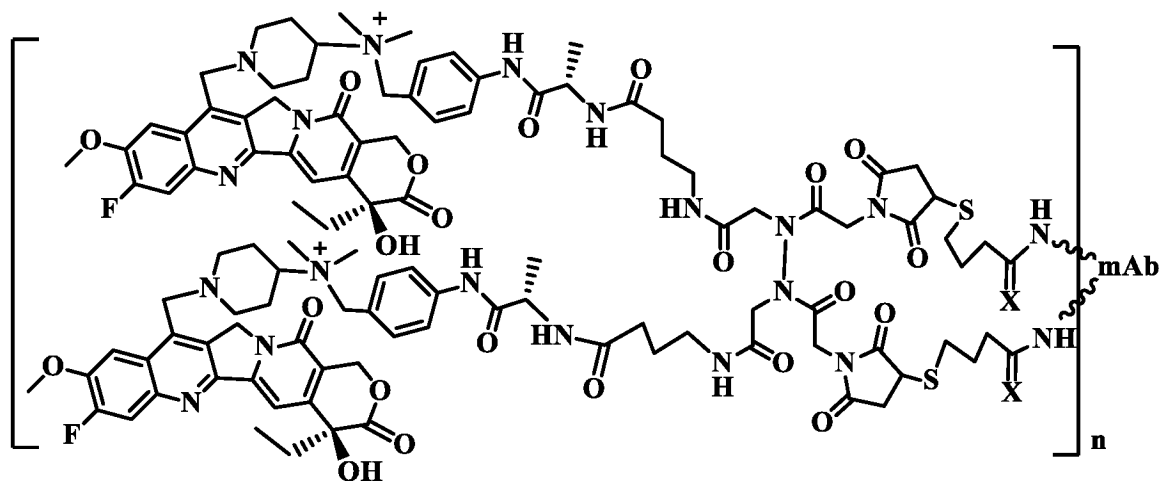
C2-200 (X = NH), C3-200 (X = O);



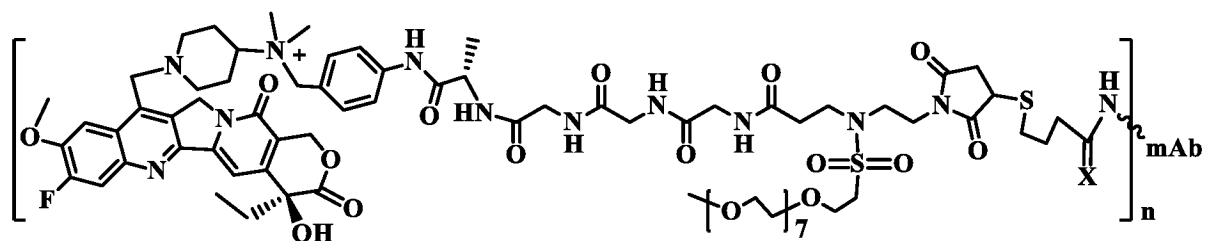
C2-208 (X = NH), C3-208 (X = O);



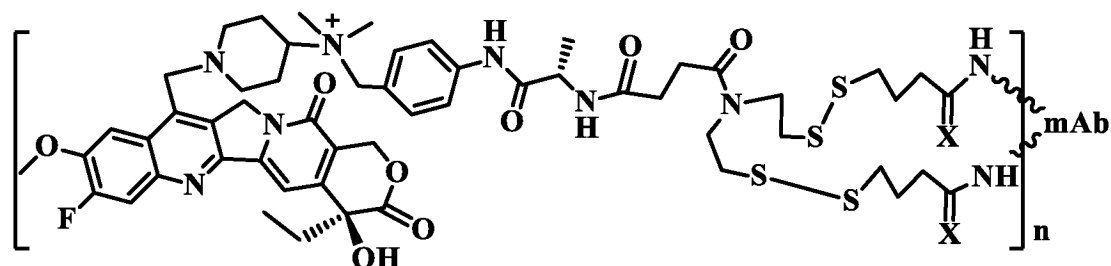
C2-213 (X = NH), C3-213 (X = O);



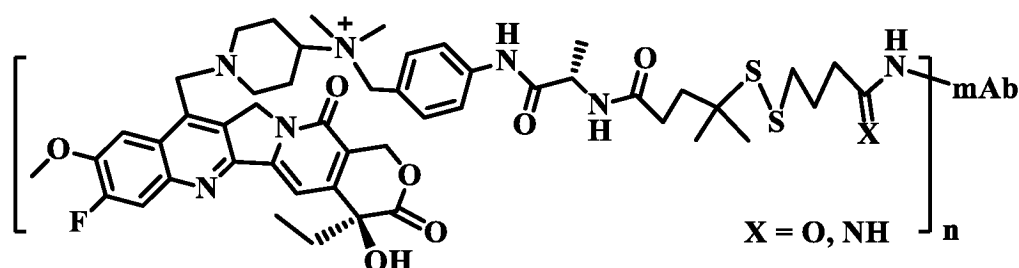
C2-226 (X = NH), C3-226 (X = O);



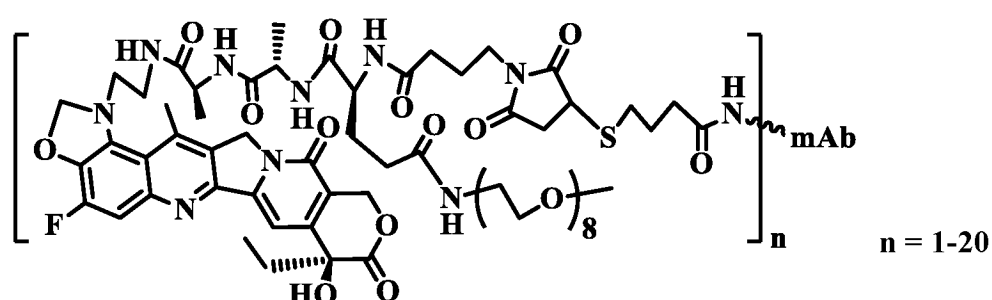
C2-238 (X = NH), C3-238 (X = O);



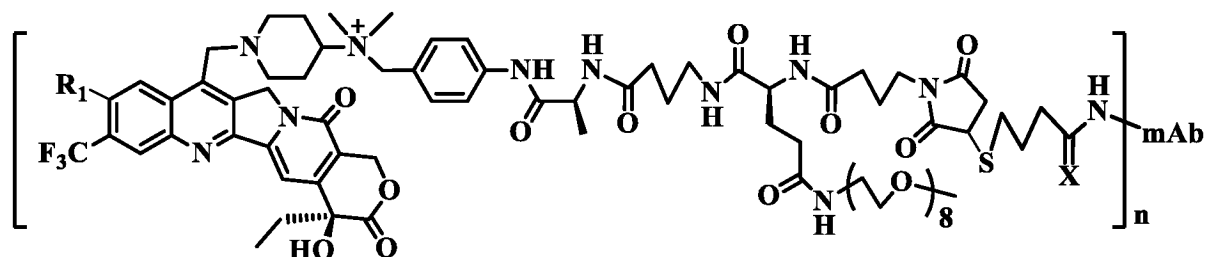
C2-243 (X = NH), C3-243 (X = O);



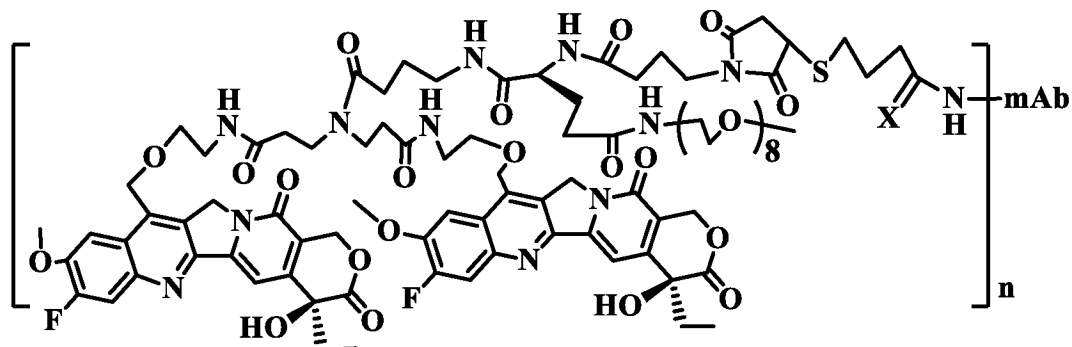
C2-247 (X = NH), C3-247 (X = O);



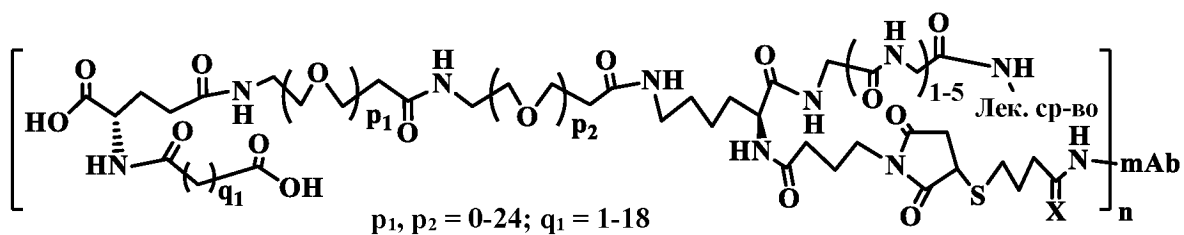
C2-253 (X = NH), C3-253 (X = O);



C2-262a (R₁ = H, X = NH); C2-262b (R₁ = OH, X = NH); C2-262c (R₁ = OCH₃, X = NH);
 C2-262d (R₁ = CH₃, X = NH), C3-262a (R₁ = H, X = O); C3-262b (R₁ = OH, X = O); C3-262c
 (R₁ = OCH₃, X = O); C3-262d (R₁ = CH₃, X = O);



C2-266 (X = NH), C3-266 (X = O);



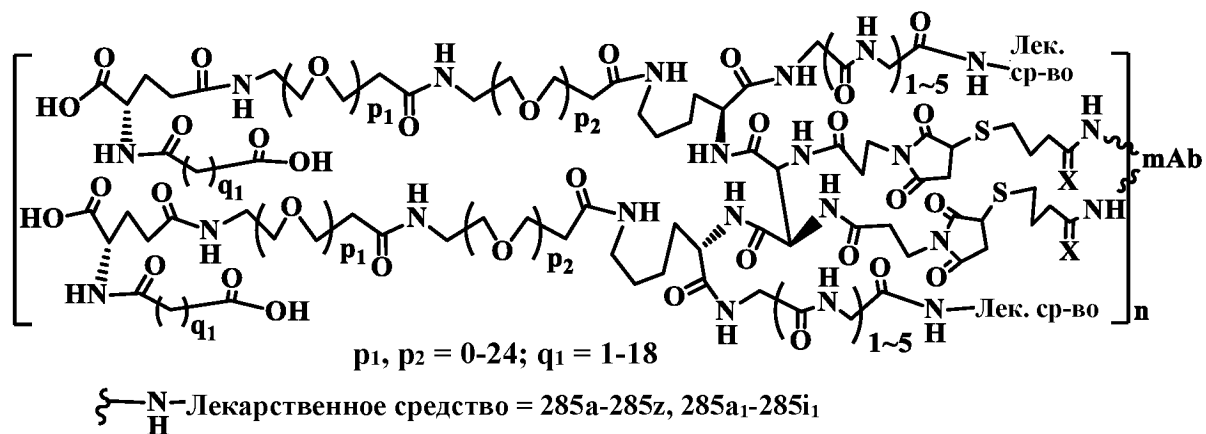
ξ -N-H-Лекарственное средство = 285a-285z, 285a₁-285i₁

C2-285a-C2-285z, X = NH; C2-285a₁-C2-285i₁, X = NH; C3-285-C3-285z, X = O; C3-285a₁-C3-285i₁, X = O;

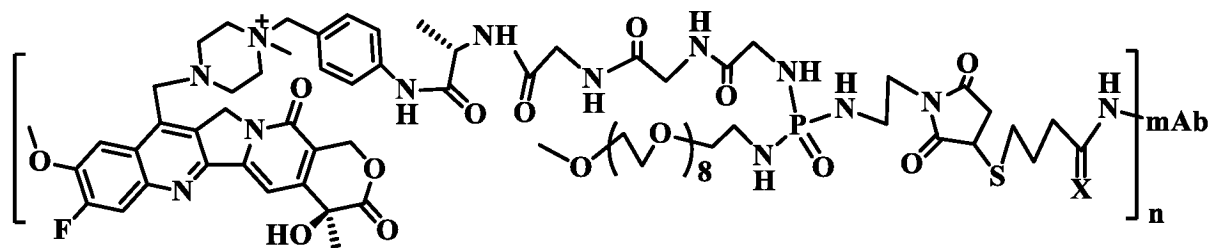
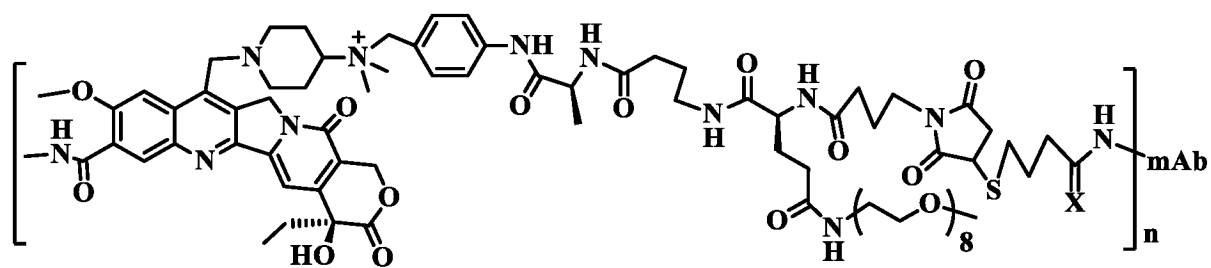
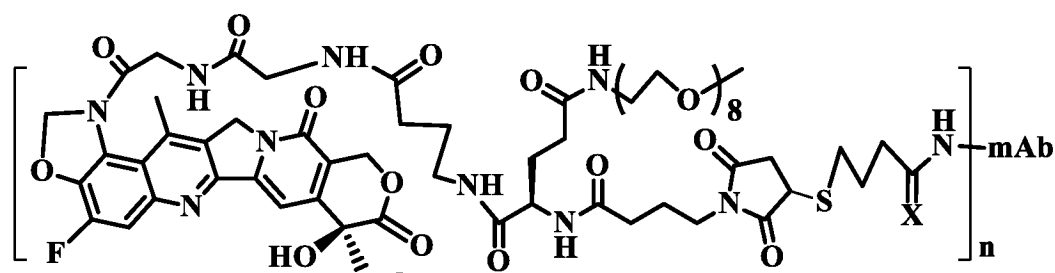
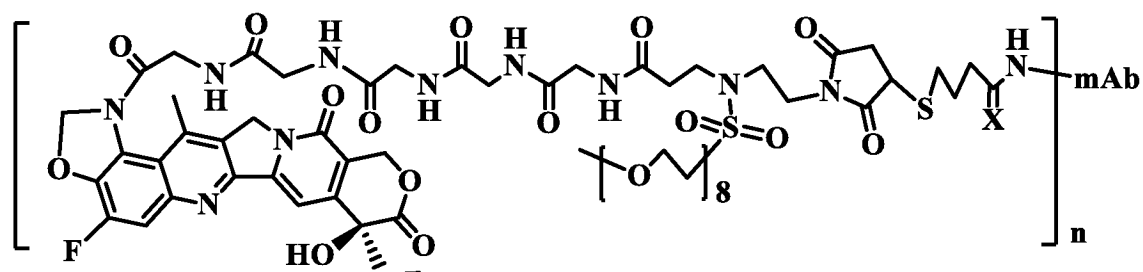
ξ -N-H-Лекарственное средство = 285a-285z, 285a₁-285i₁, как показано выше;



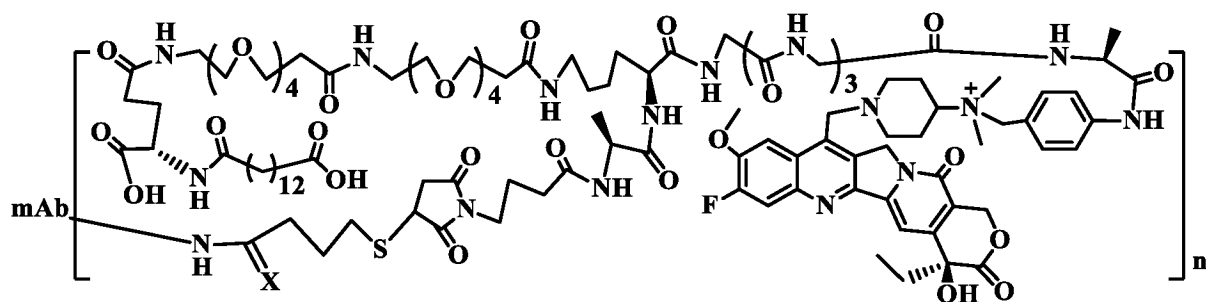
C2-291a-C2-291z, X=NH; C2-291a₁-C2-291i₁, X=NH; C3-291a-C3-291z, X=O; C3-291a₁-C3-291i₁, X=O;



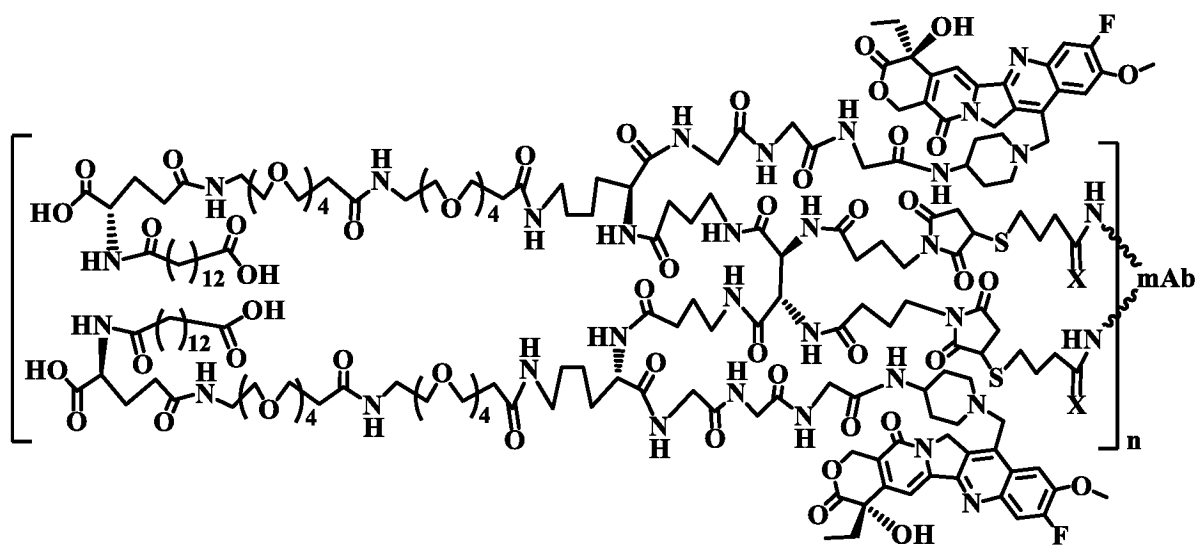
C2-297a-C2-297z, X = NH; C2-297a₁-C2-297i₁, X = NH; C3-297a-C3-297z, X = O; C3-297a₁-C3-297i₁, X = O; p_1 или $p_2 = 0-24$; $q_1 = 1-18$;



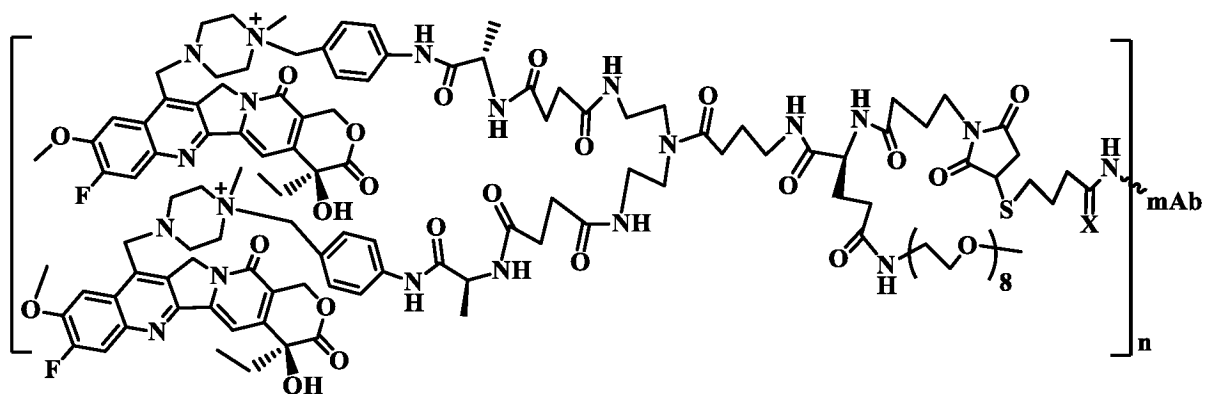
C2-362 (X = NH), C3-362 (X = O);



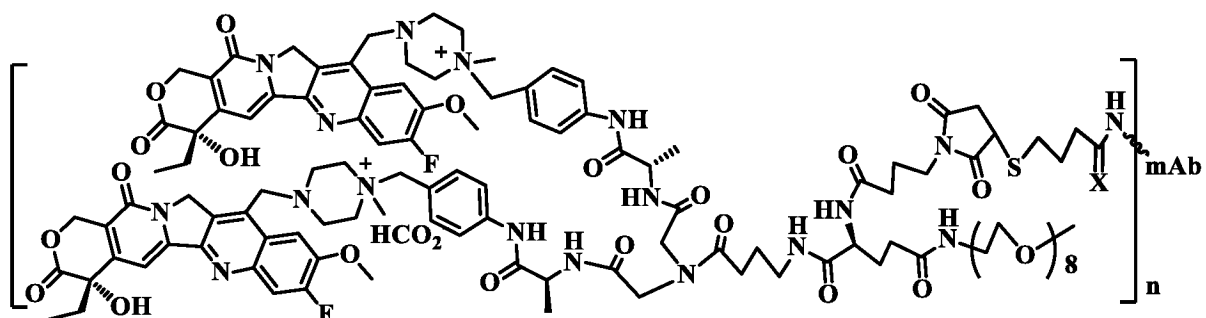
C2-397 (X = NH), C3-397 (X = O);



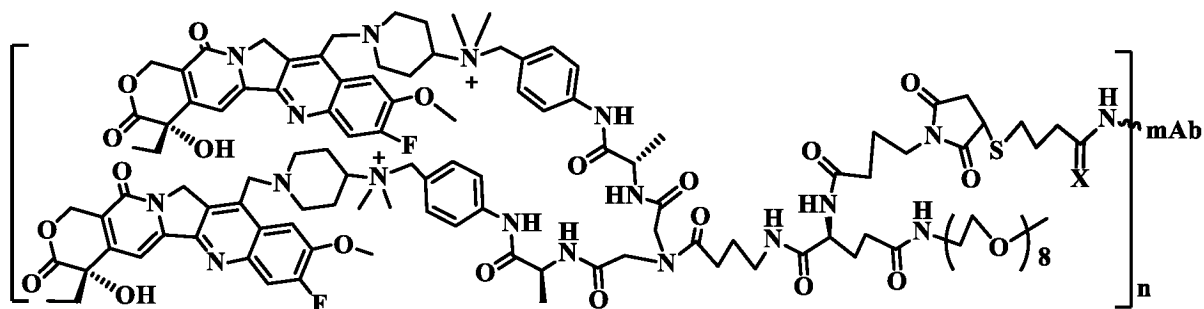
C2-402 (X = NH), C3-402 (X = O);



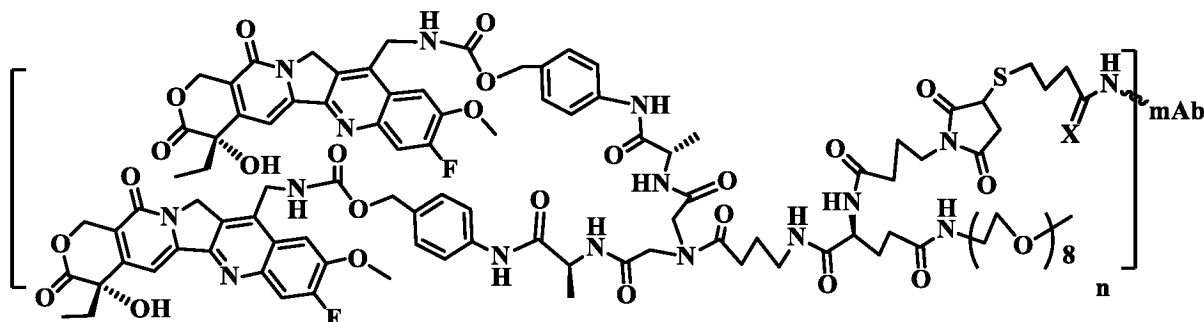
C2-407 (X = NH), C3-407 (X = O);



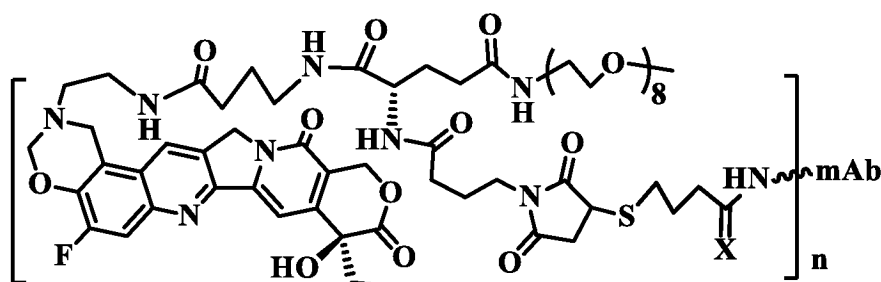
C2-411 (X = NH), C3-411 (X = O);



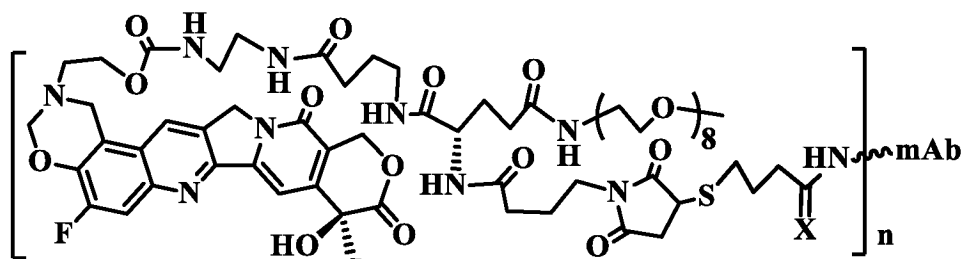
C2-414 (X = NH), C3-414 (X = O);



C2-419 (X = NH), C3-419 (X = O);



C2-424 (X = NH), C3-424 (X = O);

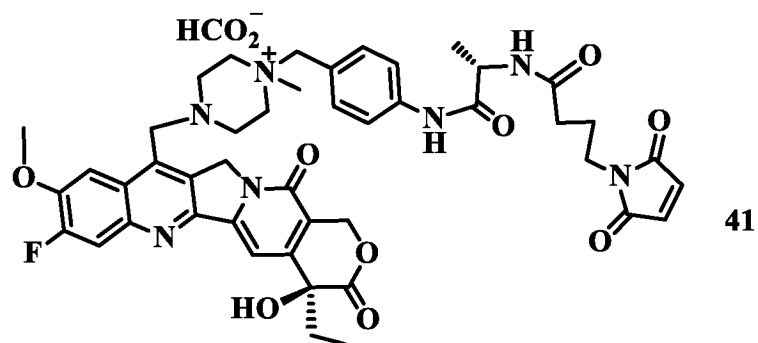
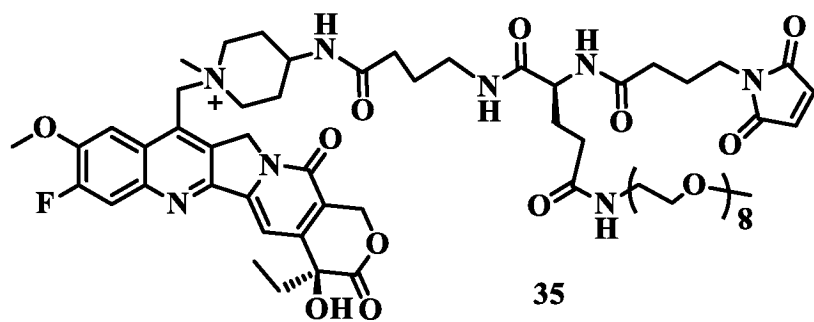
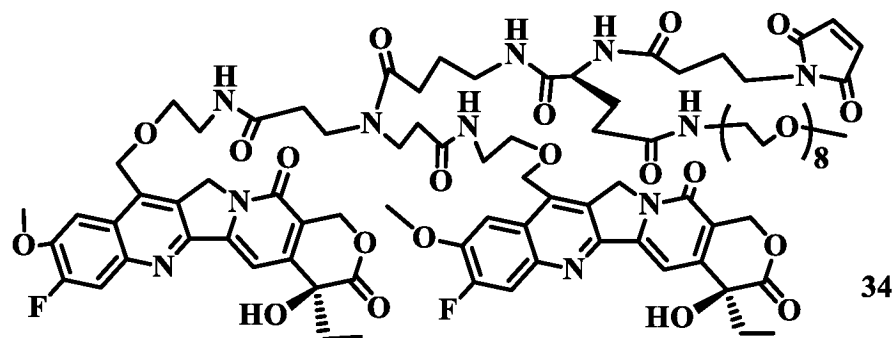
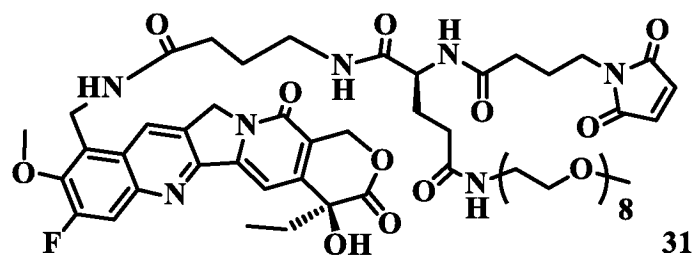
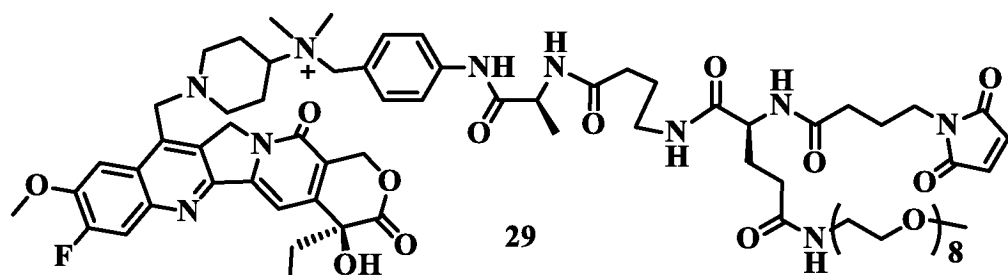


C2-428 (X = NH), C3-428 (X = O);

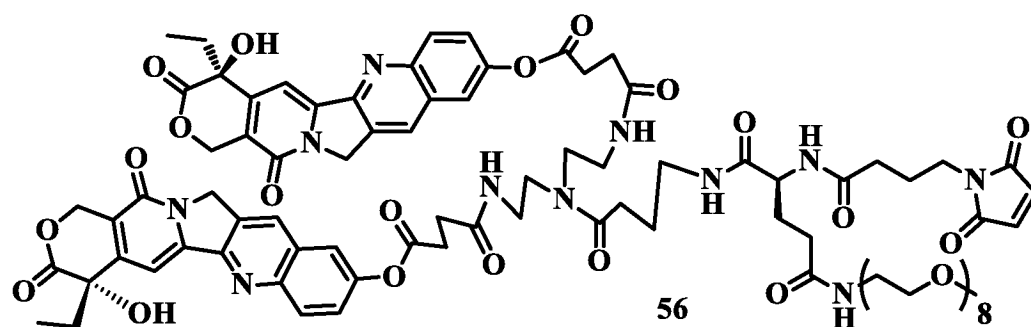
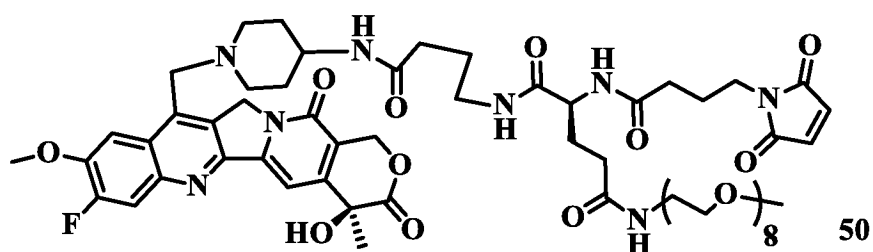
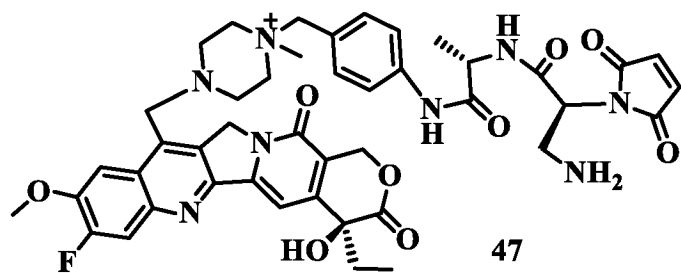
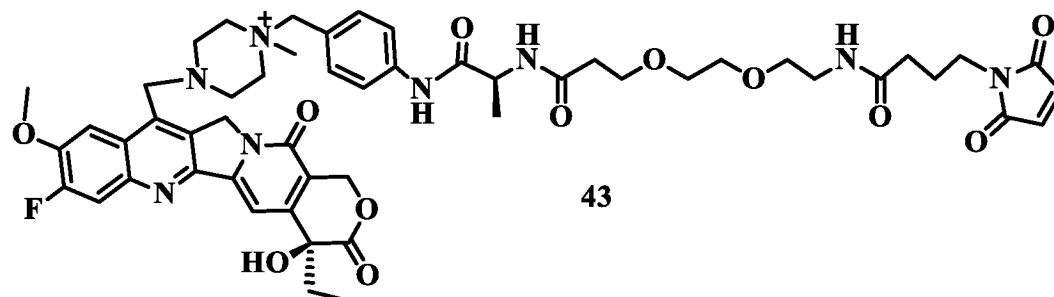
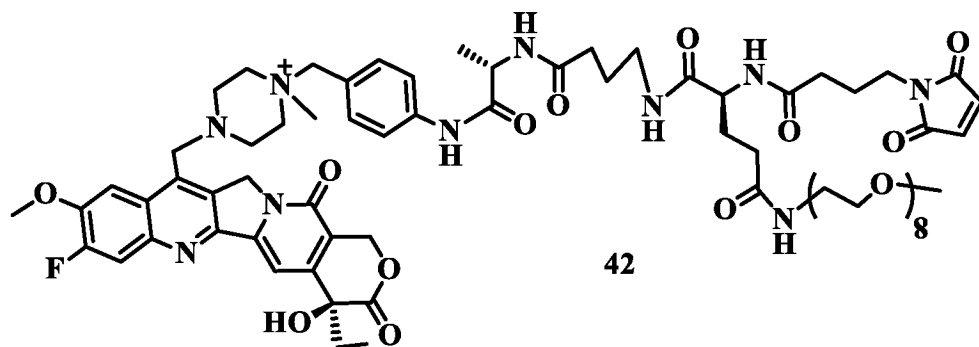
где mAb представляет собой антитело.

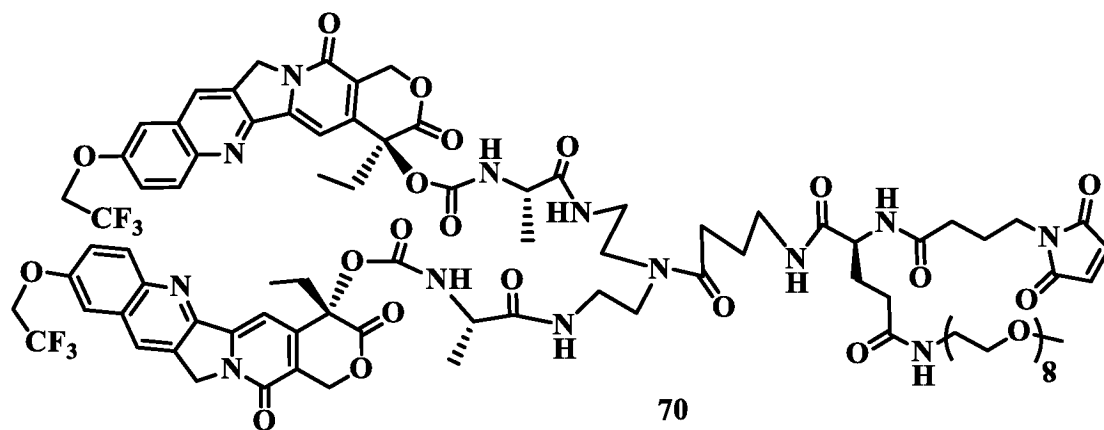
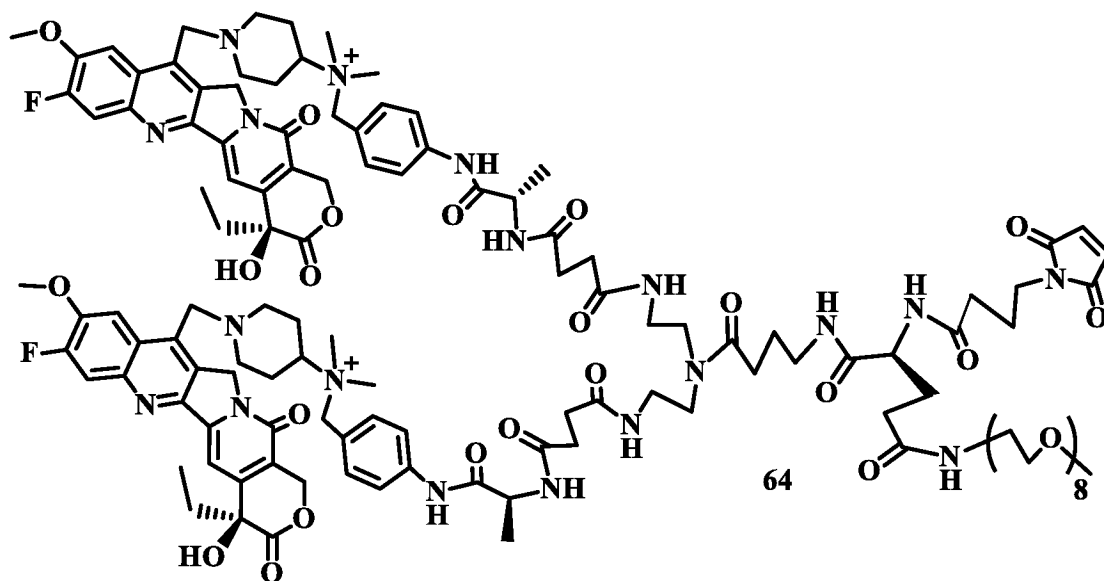
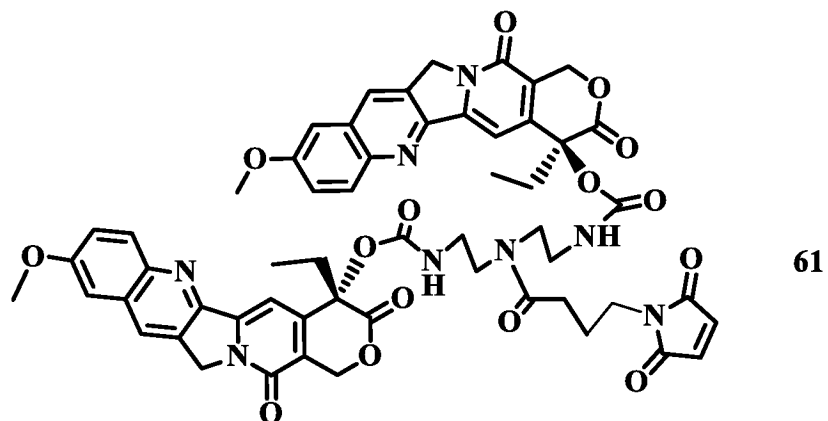
13. Соединение формулы (VI), (VII), (VIII), (IX) и (X) по п. 9 для получения конъюгата камптотецина (CPT), имеющего структуры соединений 29, 31, 35, 41, 42, 43, 47, 50, 56, 61, 64, 70, 75, 81, 86, 88, 90, 94, 99, 102, 110, 113, 114, 119a, 119b, 123, 127, 131, 137a, 137b, 140, 147a, 147b, 151, 152, 157, 158, 159a, 159b, 165, 166, 168, 170a, 170b, 177, 188, 200, 208, 213, 226, 238, 243, 247, 262a, 262b, 262c, 262d, 266, 285 (285a-285z, 285a₁-285i₁), 291,

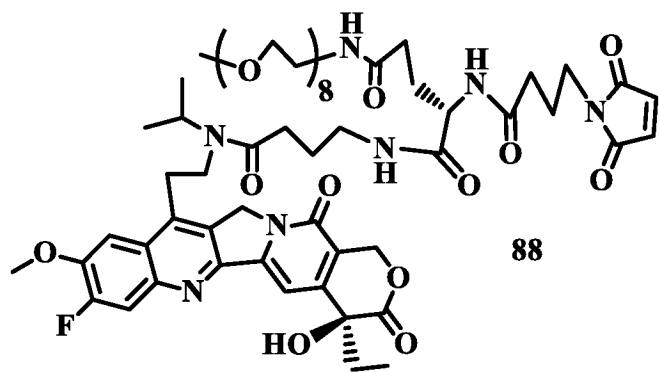
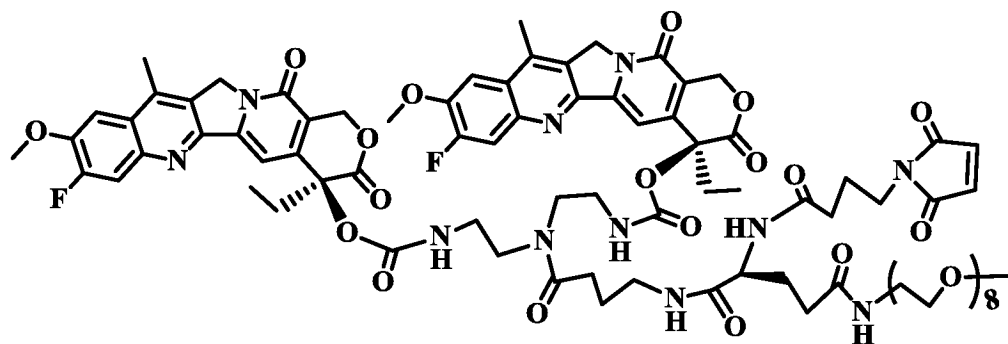
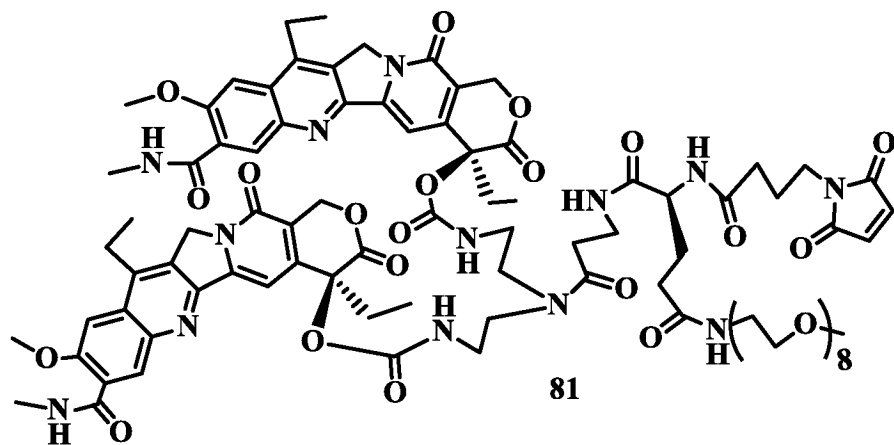
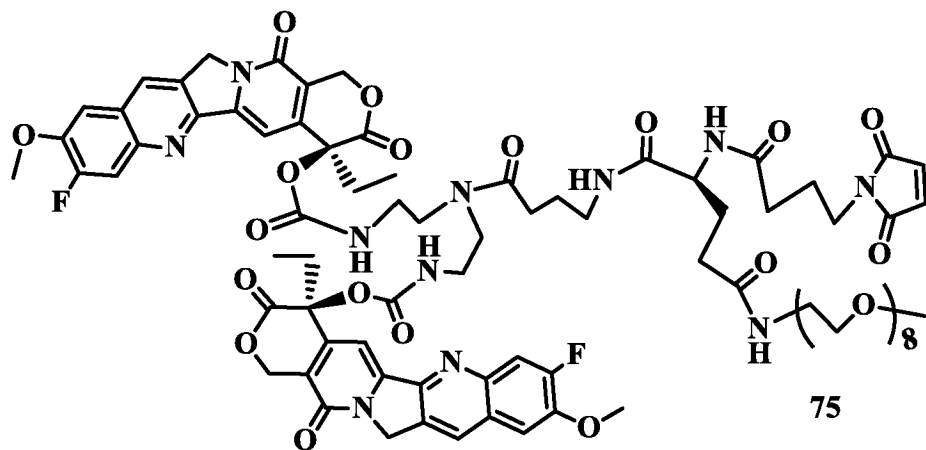
297, 305, 306, 311, 362, 397, 402, 436, показанные ниже:

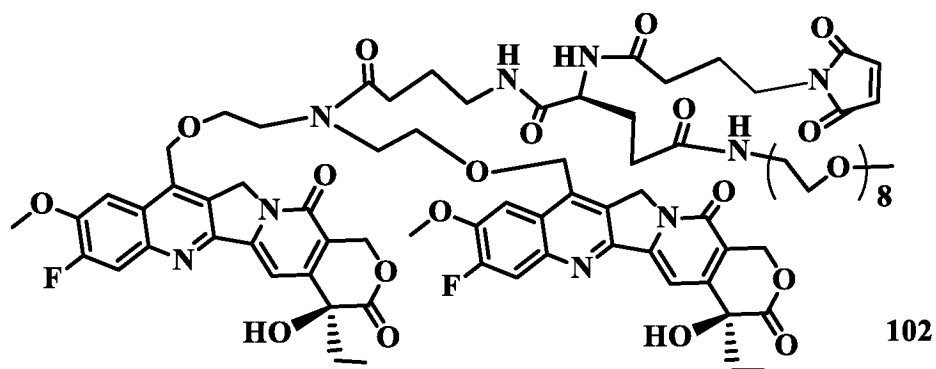
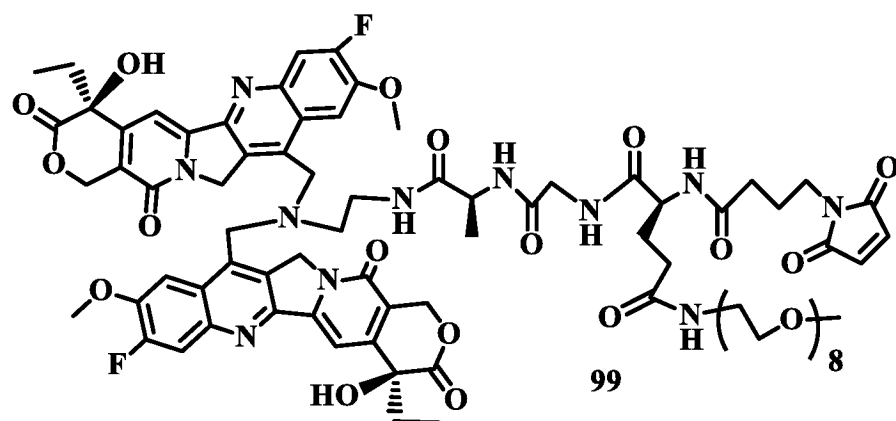
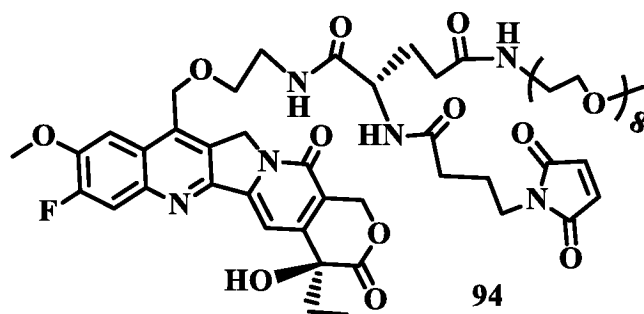
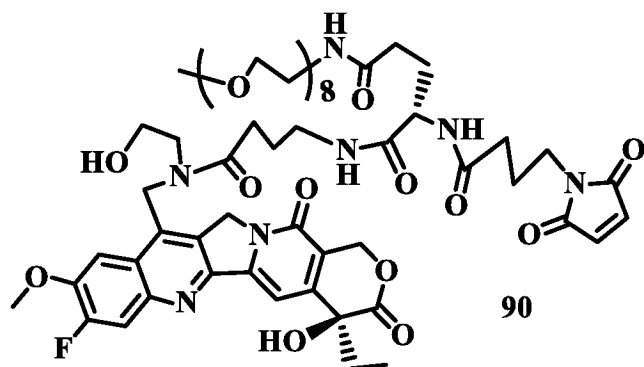


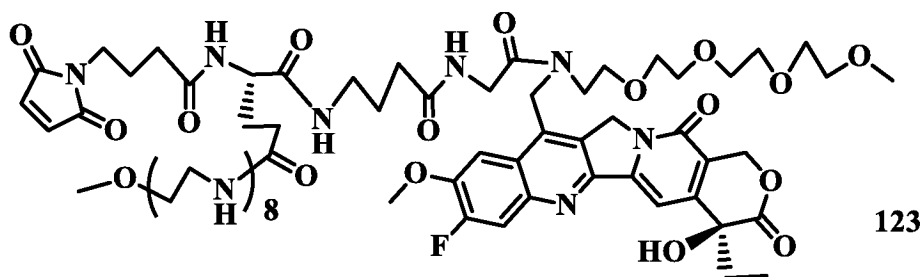
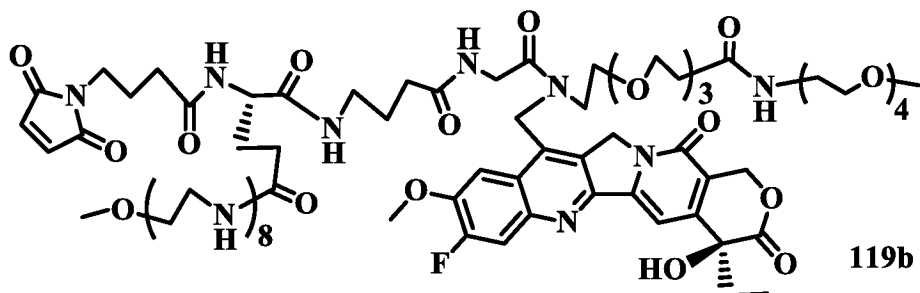
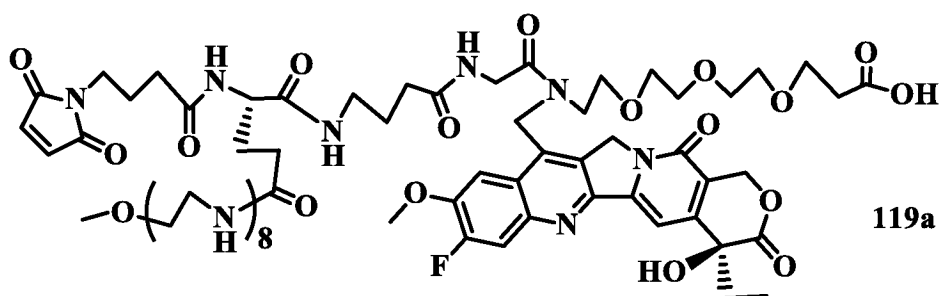
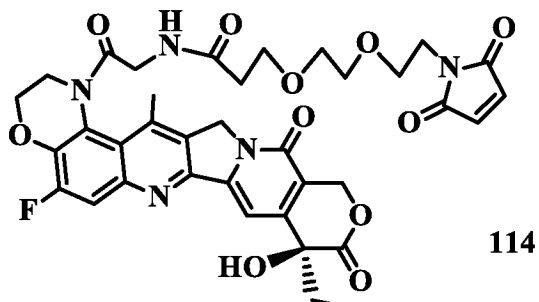
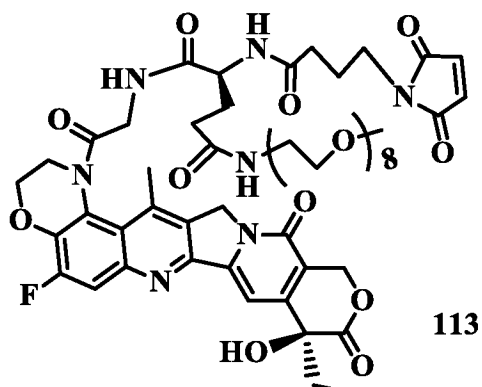
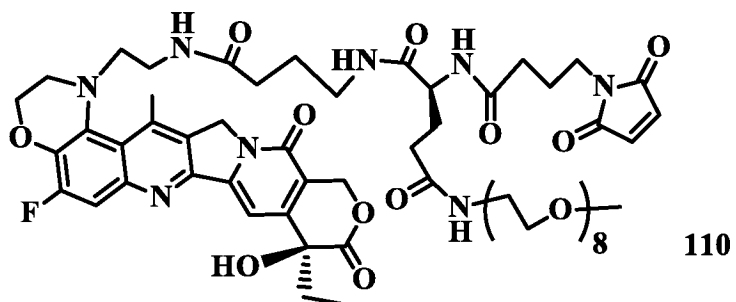
93

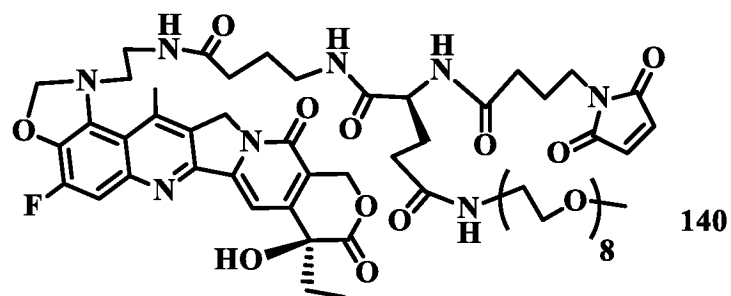
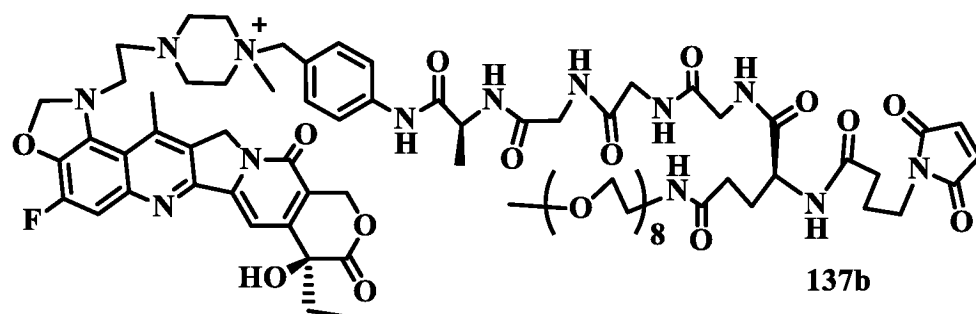
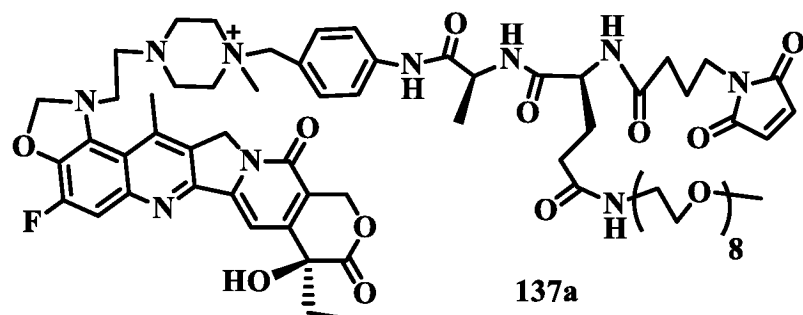
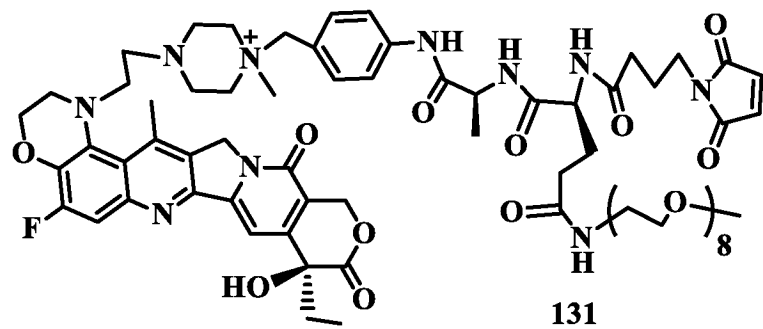
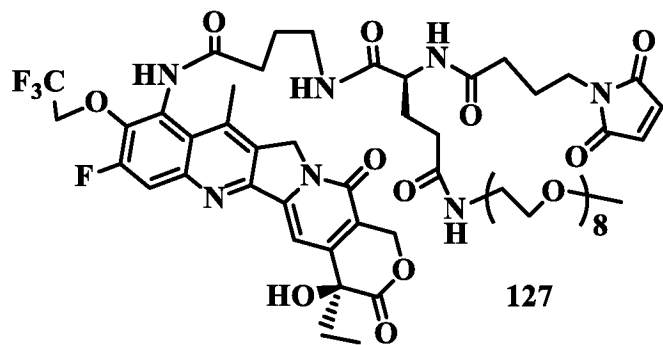


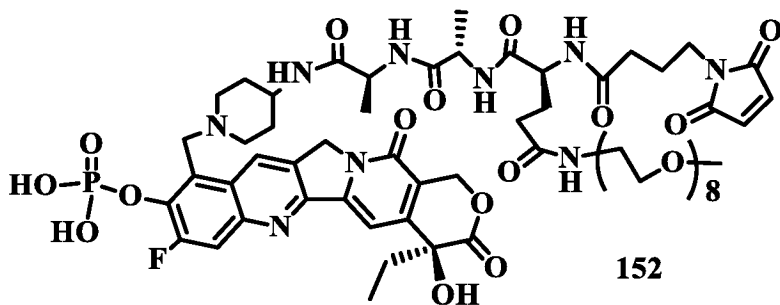
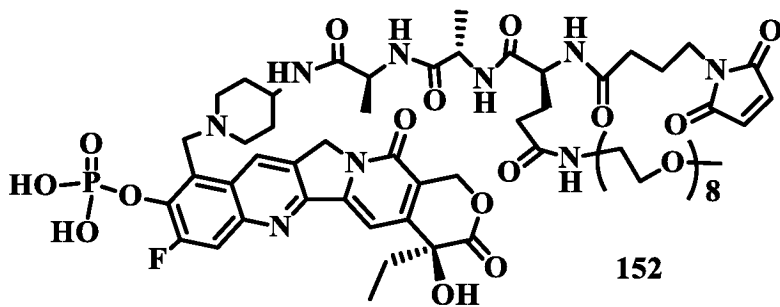
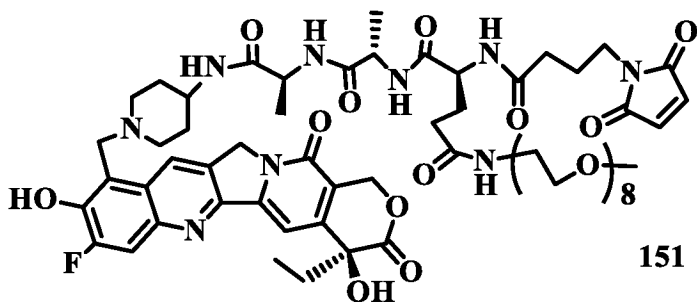
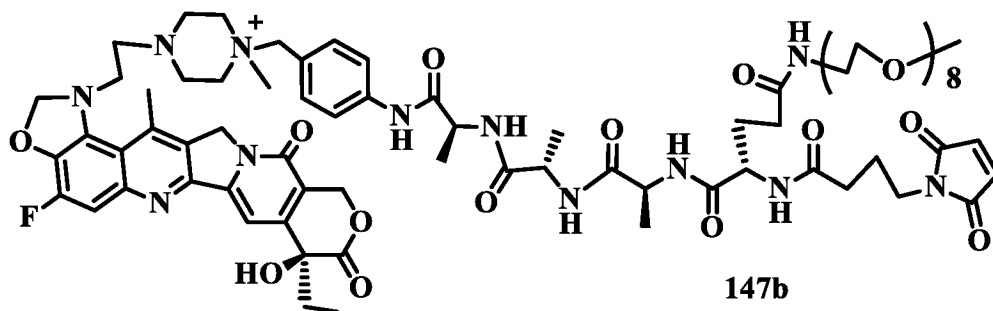
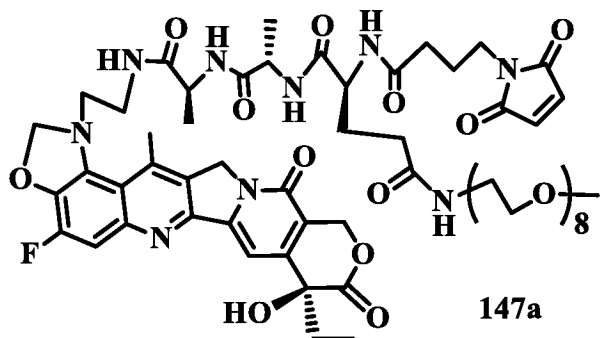


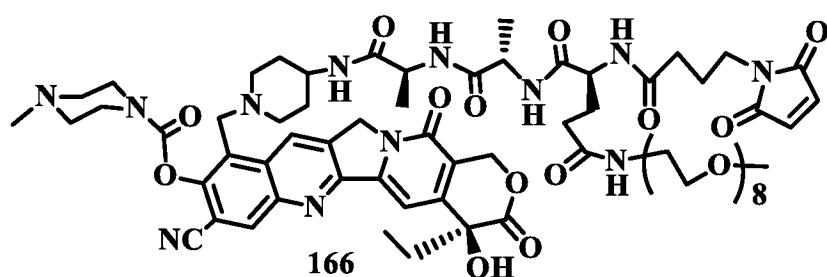
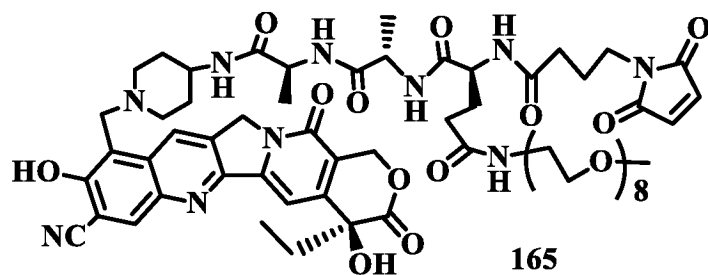
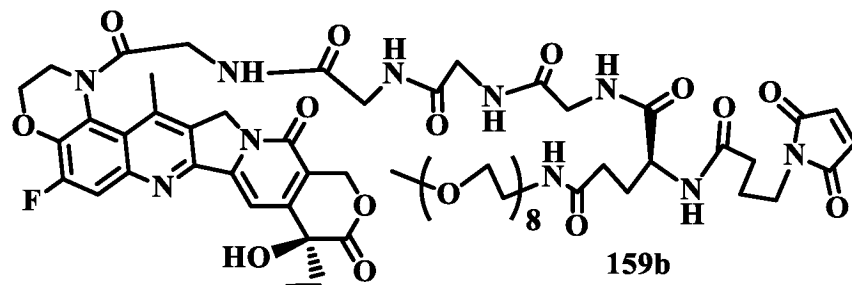
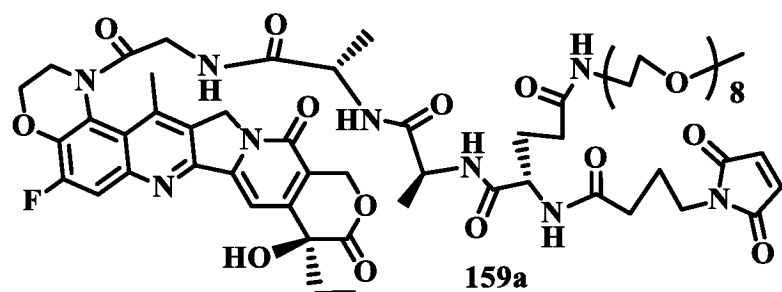
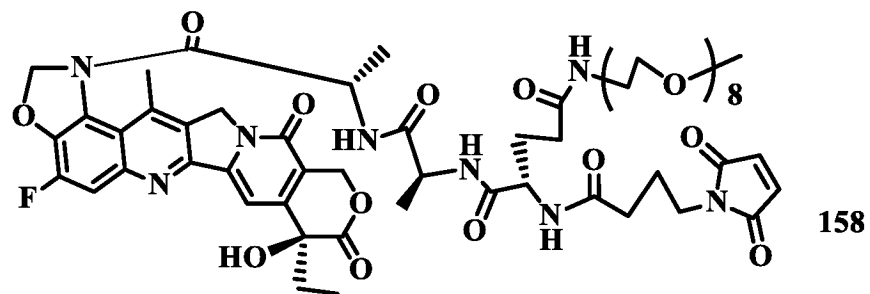
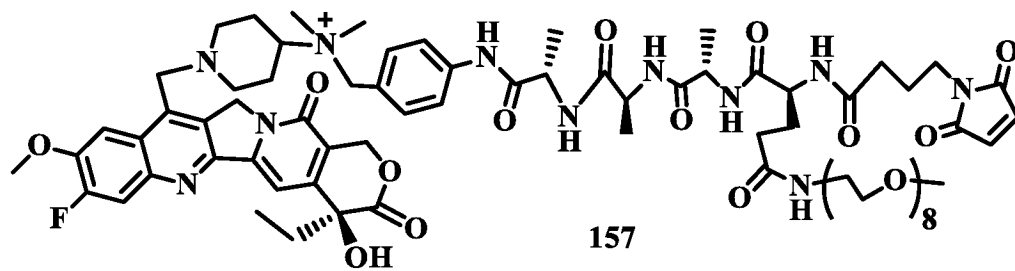


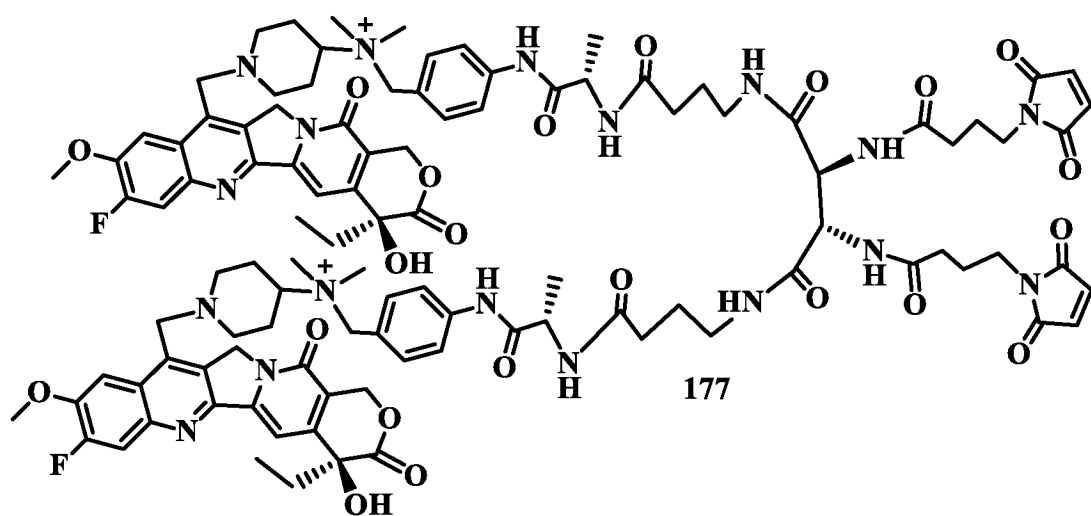
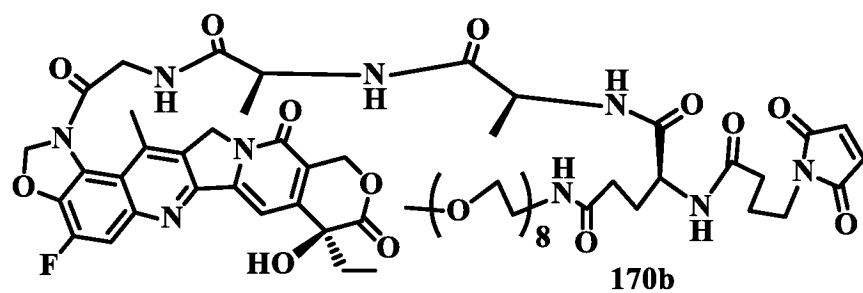
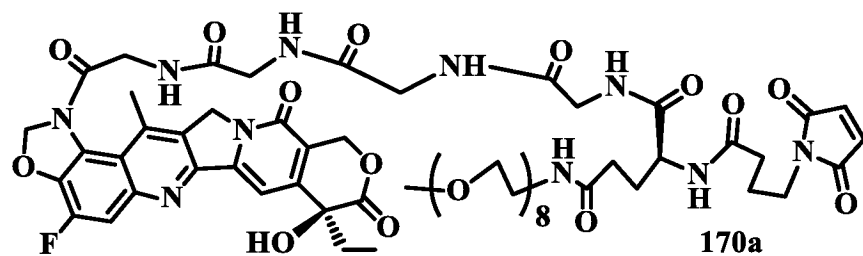
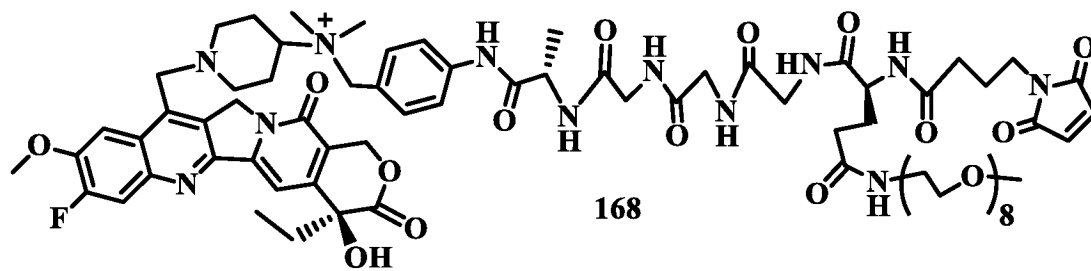


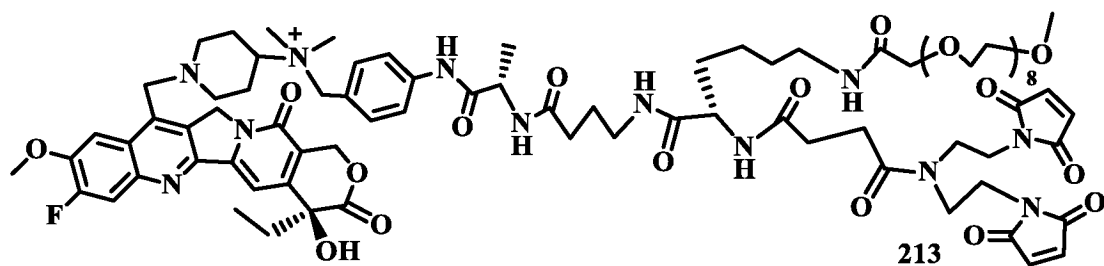
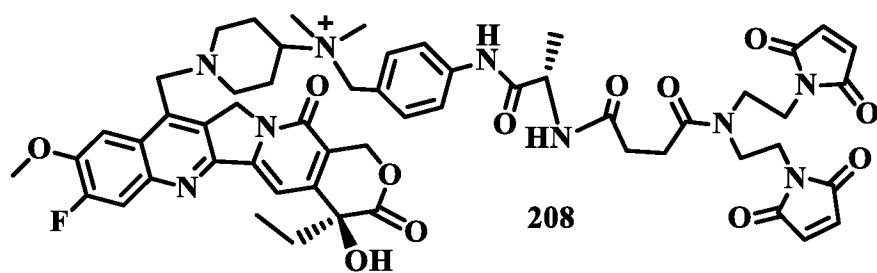
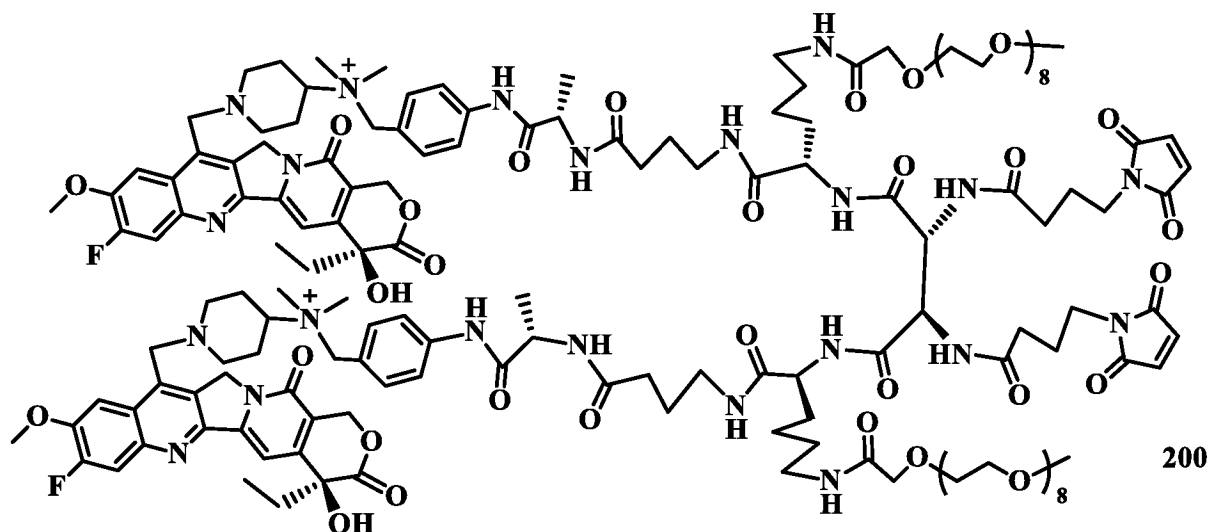
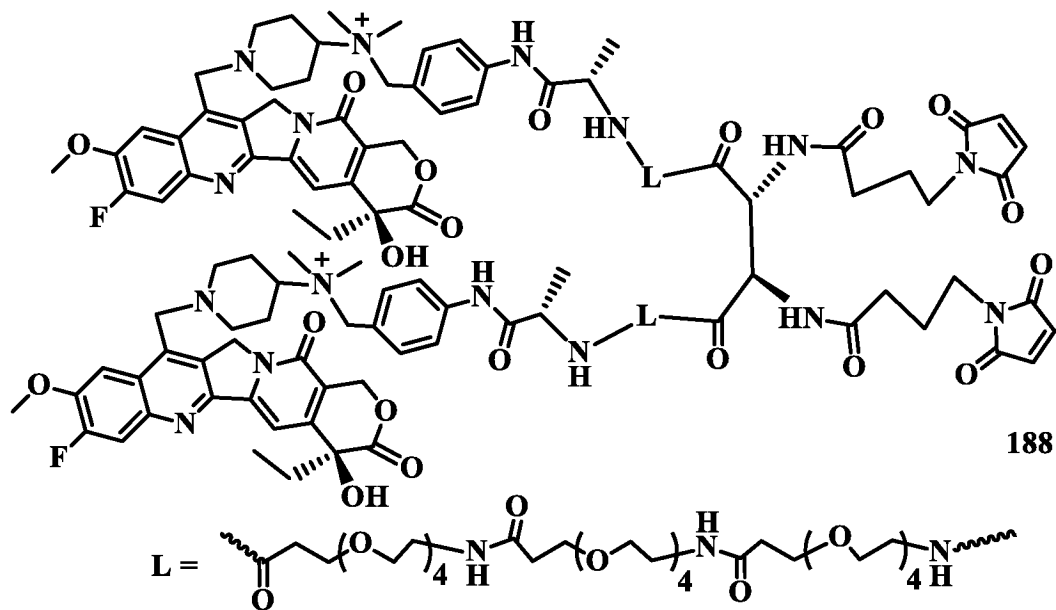


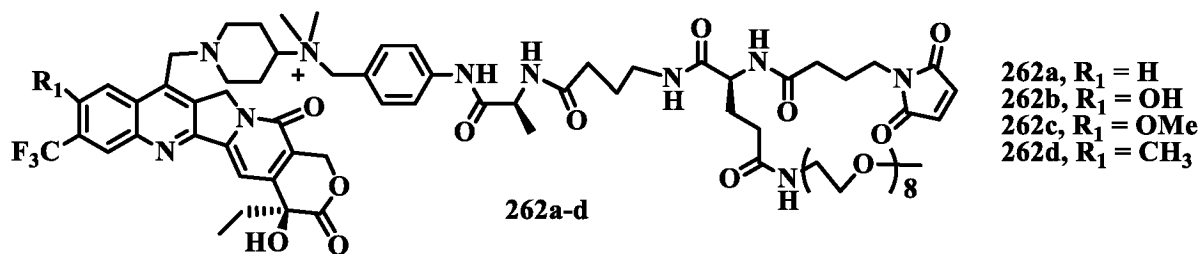
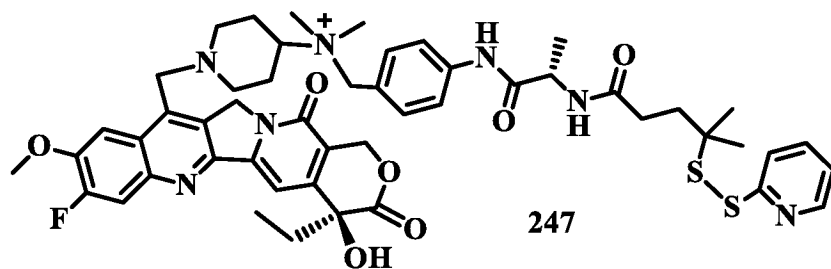
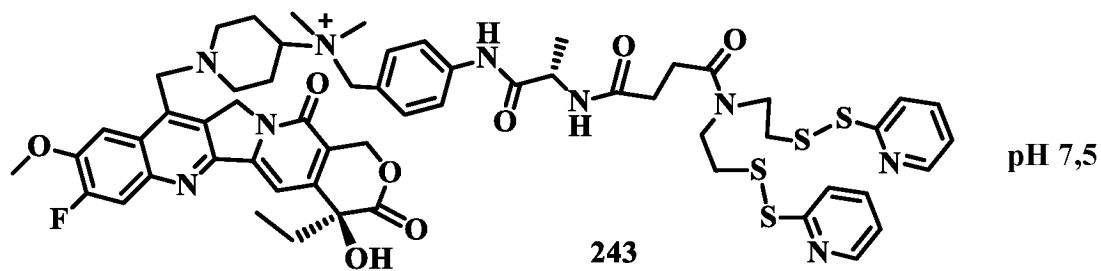
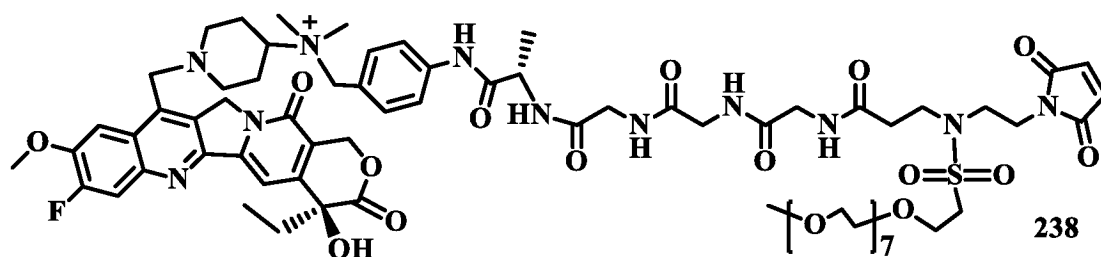
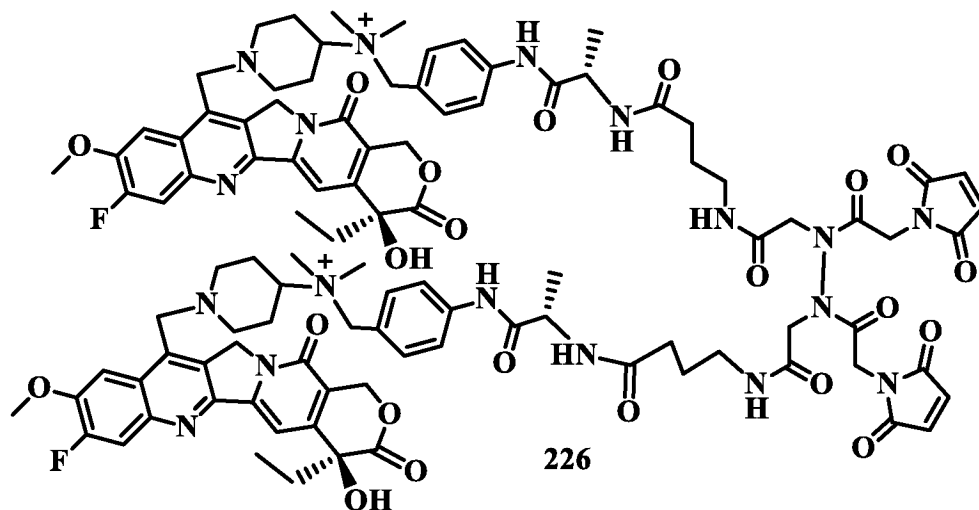


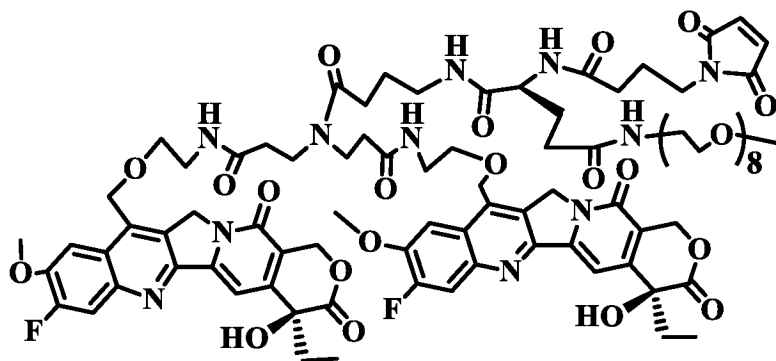




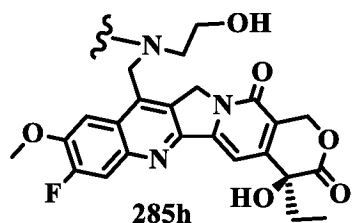
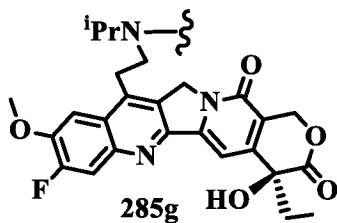
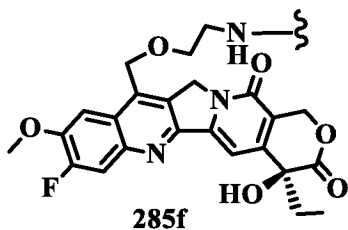
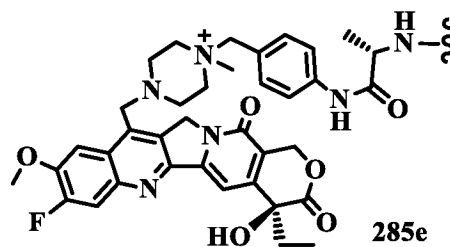
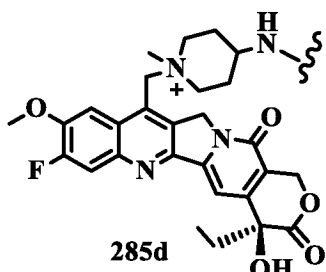
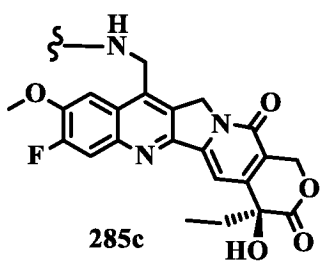
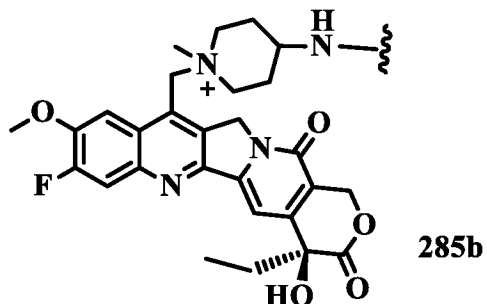
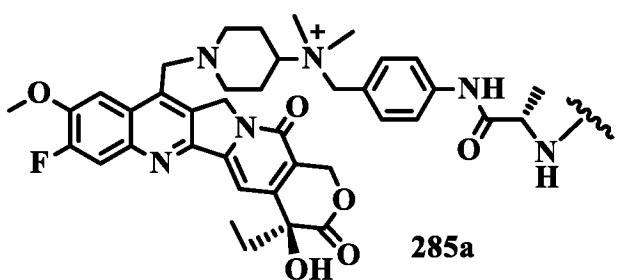
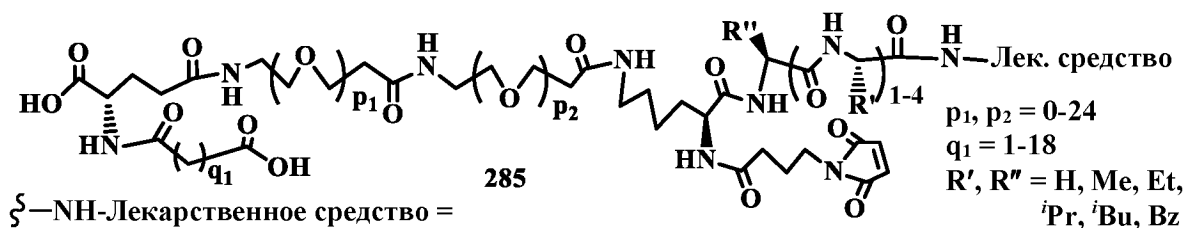


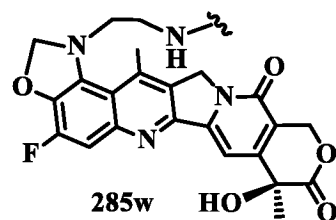
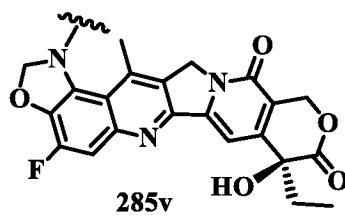
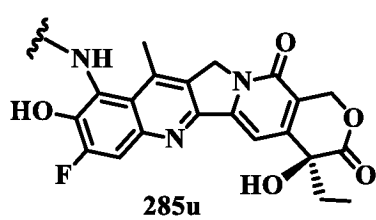
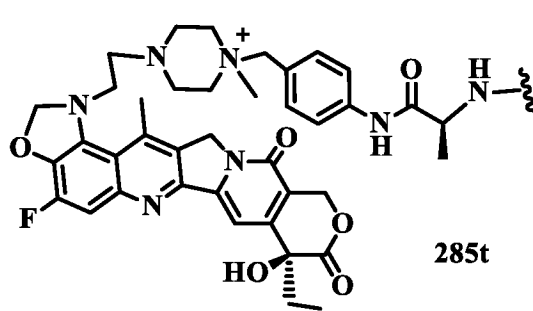
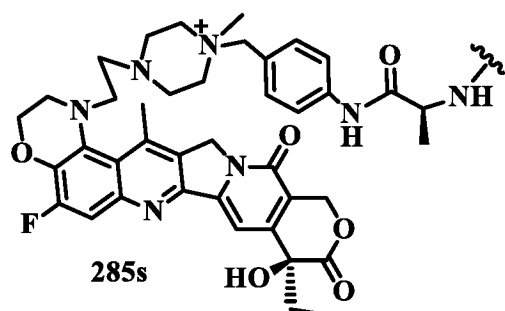
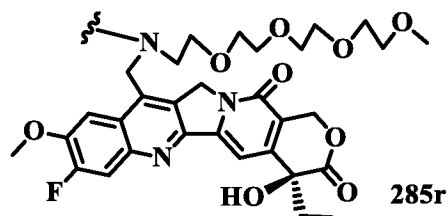
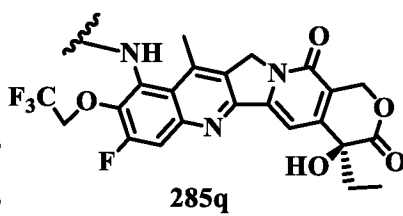
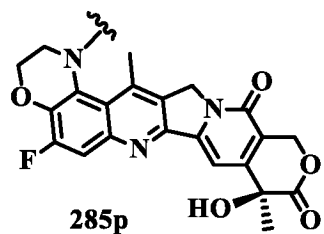
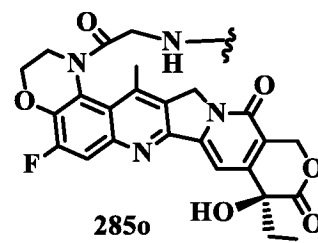
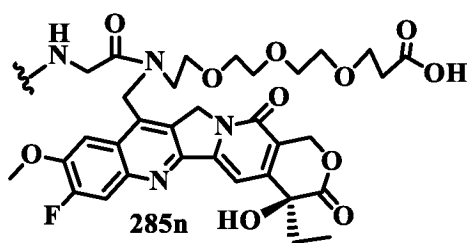
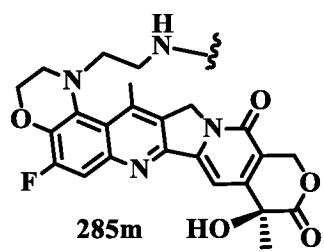
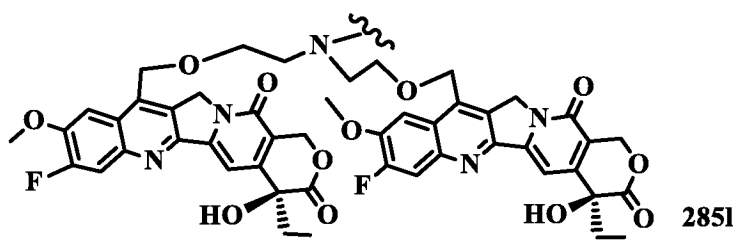
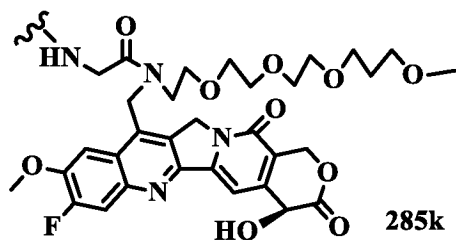
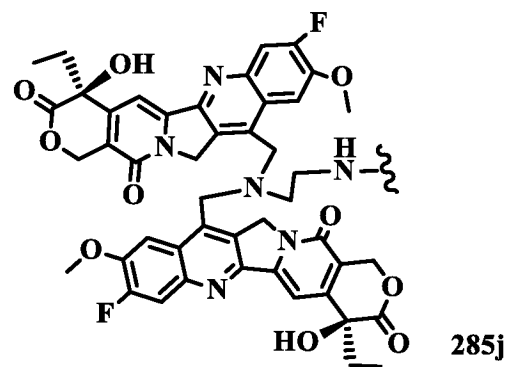
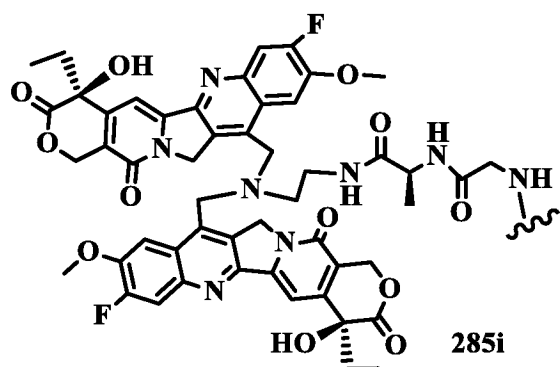


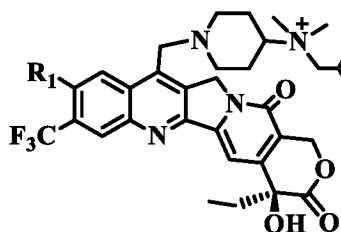
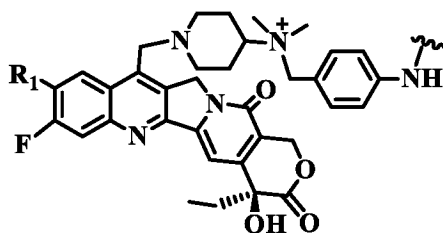
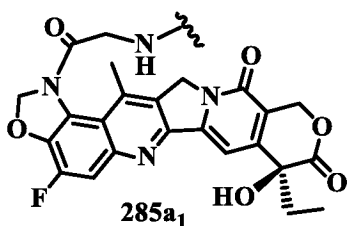
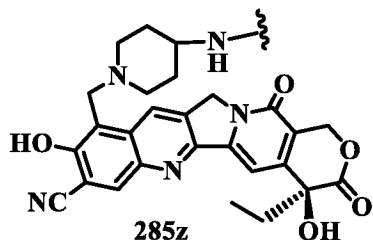
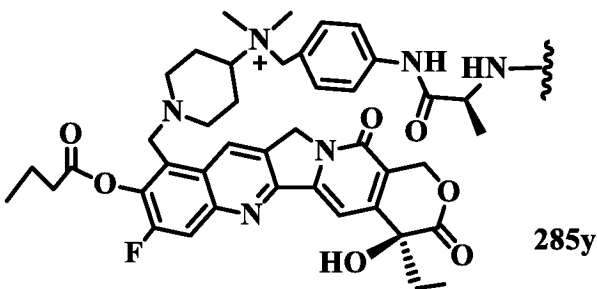
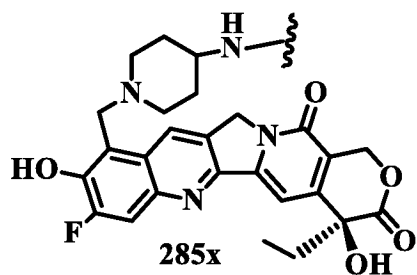




266;

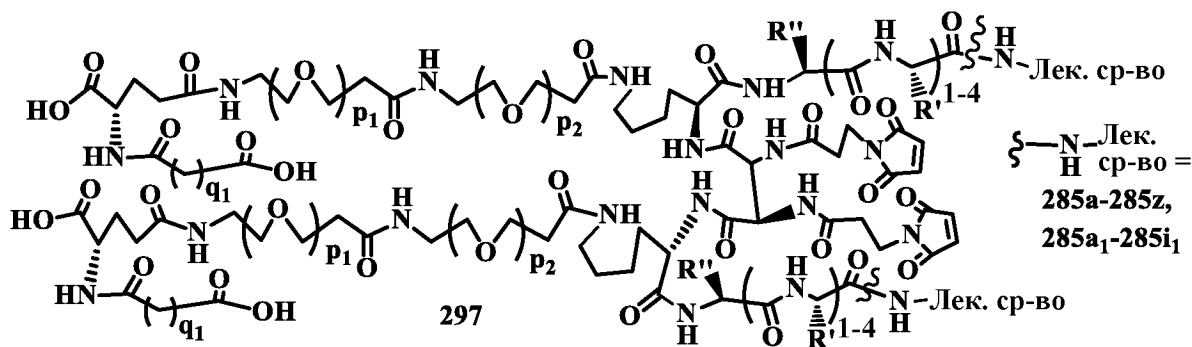
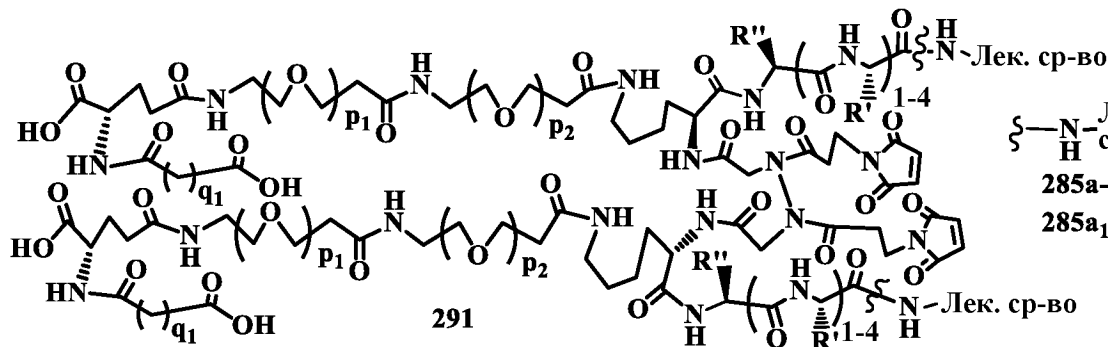


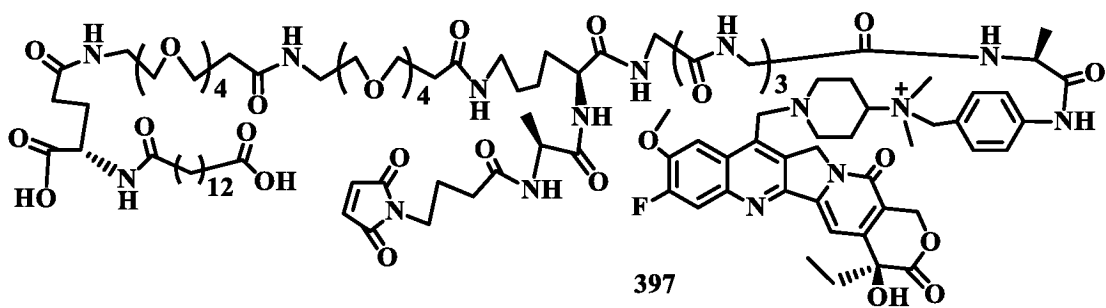
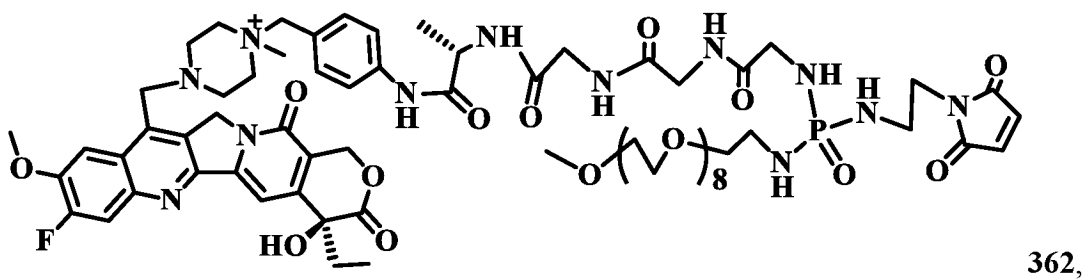
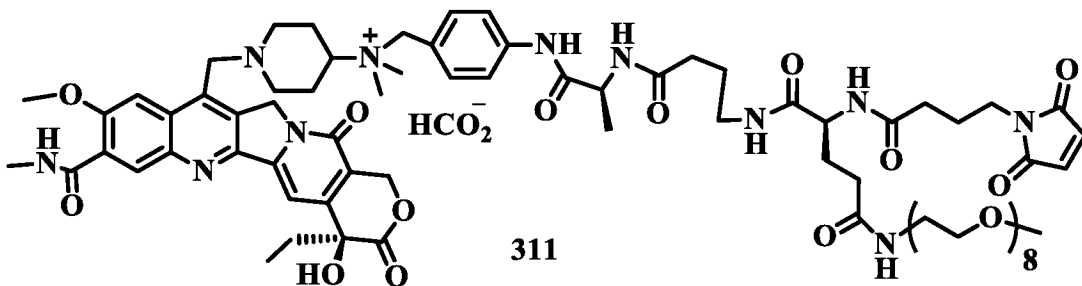
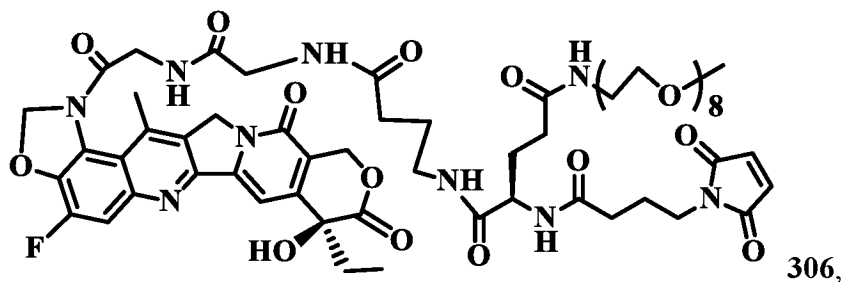
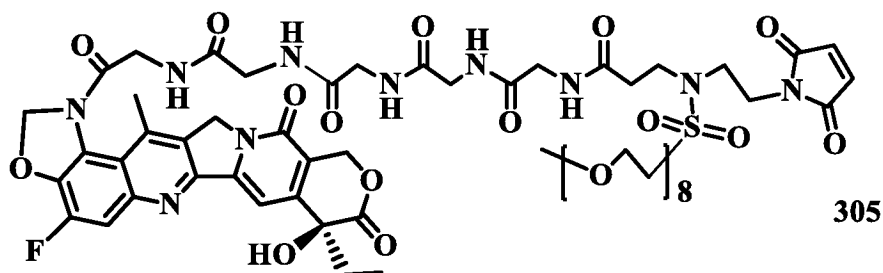


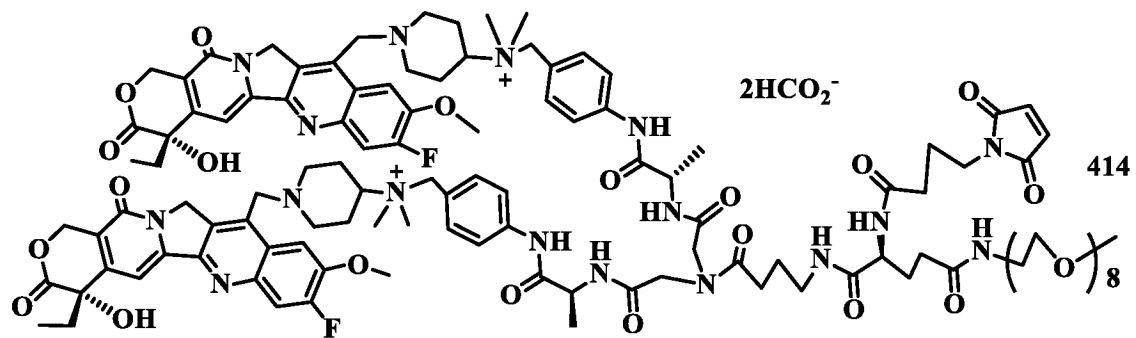
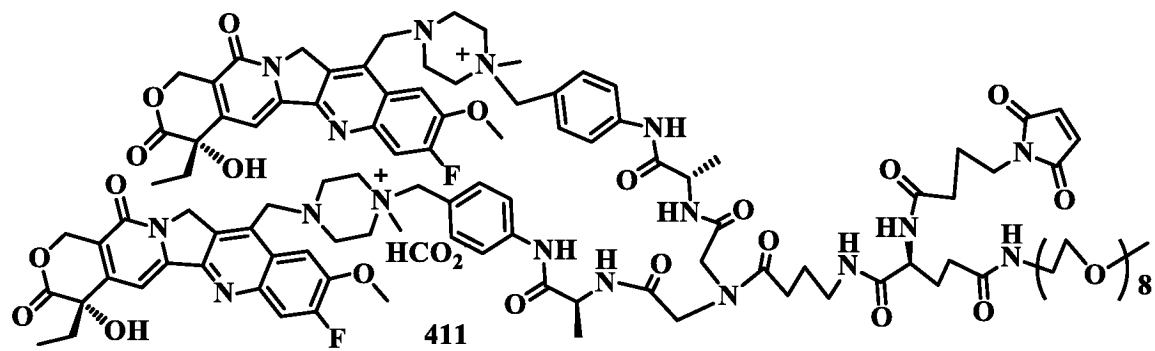
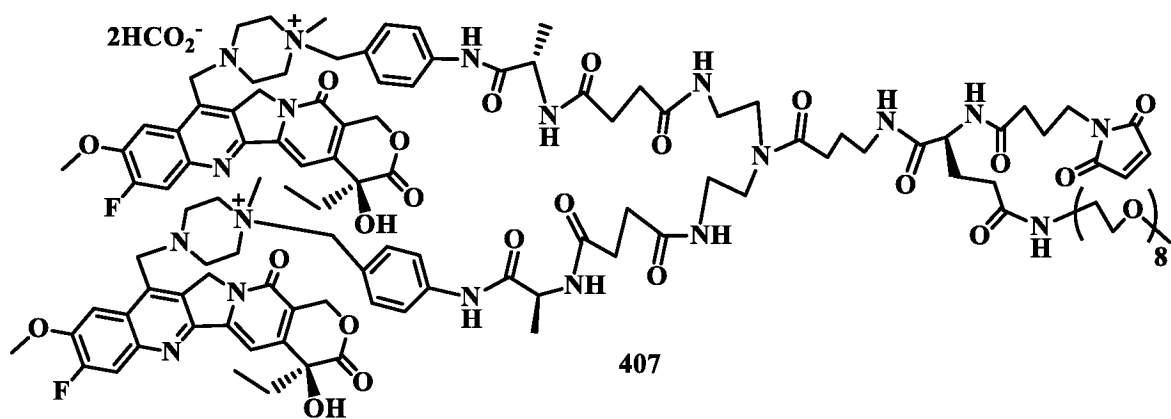
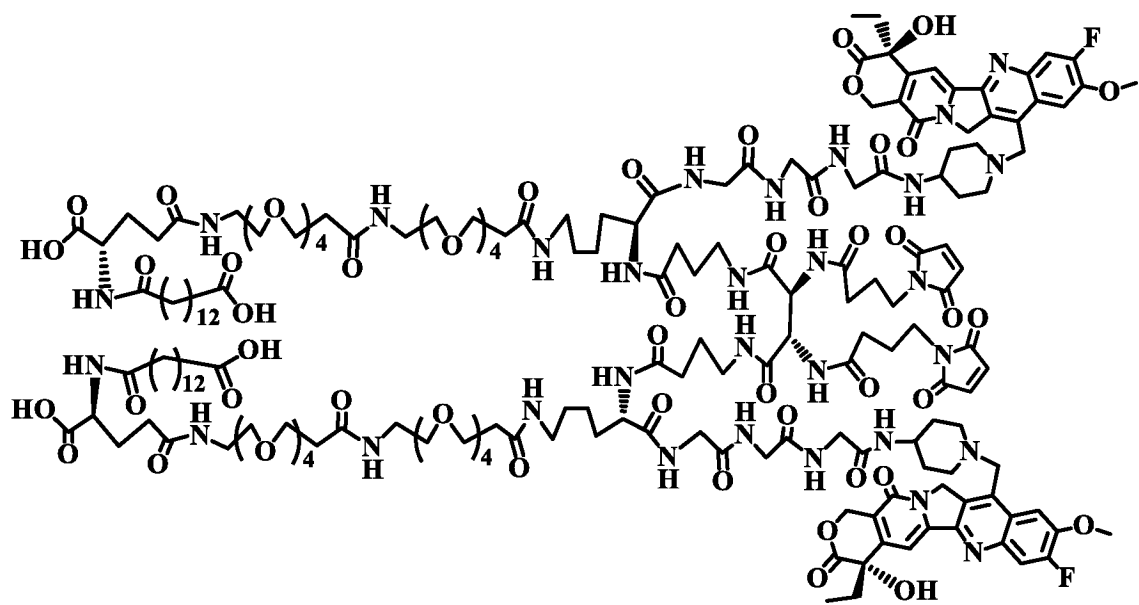


285f₁, R₁ = H
 285g₁, R₁ = OH
 285h₁, R₁ = OMe
 285i₁, R₁ = CH₃

ζ = место присоедин. к C(=O)







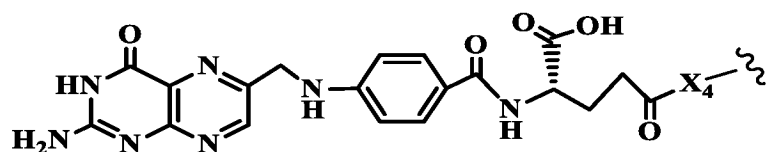
(B): антитело-подобного белка, полноразмерного антитела (поликлонального антитела, моноклонального антитела, димера антитела, мультимера антитела), мультиспецифичного антитела (выбранного из биспецифичного антитела, триспецифичного антитела или тетраспецифичного антитела); одноцепочечного антитела, фрагмента 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, однодоменного антитела, фрагмента однодоменного 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, фрагмента гуманизированного одноцепочечного антитела или гуманизированного антитела, который связывается с клеткой-мишенью, антиидиотипических (анти-Id) антител, определяющих комплементарность участков (CDR), диатела, триотела, тетратела, миниантитела, протела, фрагмента протела, малых иммунных белков (SIP), лимфокина, гормона, витамина, фактора роста, колониестимулирующего фактора, молекулы переносящей нутриенты, высокомолекулярных белков, слитых белков, ингибиторов киназ, нацеленных на гены агентов, наночастиц или полимеров, модифицированных антителами или высокомолекулярными белками;

(C): связывающегося с клеткой лиганда или агониста рецептора, выбранного из: производных фолиевой кислоты; производных мочевины и глутаминовой кислоты; соматостатина и его аналогов (выбранных из группы, состоящей из октреотида (сандостатина) и ланреотида (соматулина)); ароматических сульфонамидов; пептидов, активирующих аденилатциклазу гипофиза (PACAP) (PAC1); вазоактивных интестинальных пептидов (VIP/PACAP) (VPAC1 (рецептор 1 VIP), VPAC2); меланоцит-стимулирующих гормонов (α -MSH); агонистов рецепторов холецистокининов (ССК)/гастрина; бомбезинов (выбранных из группы, состоящей из Pyy-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂)/гастрин-высвобождающего пептида (GRP); лигандов рецепторов нейротензина (NTR1, NTR2, NTR3); лигандов вещества P (NK1 рецептора); нейропептида Y (Y1-Y6); хоминг-пептидов, включая RGD (Arg-Gly-Asp), NGR (Asn-Gly-Arg), димерные и мультимерные циклические RGD пептиды (выбранные из cRGDfV), TAASGVRSMH и LTLRWVGLMS (лиганды рецептора хондроитинсульфат-протеогликана NG2) и F3 пептиды; проникающих в клетку пептидов (CPP); пептидных

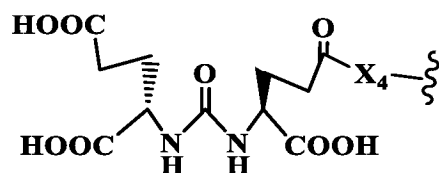
гормонов, выбранных из группы, состоящей из агонистов и антагонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LHRH) и агониста гонадотропин-высвобождающего фактора (GnRH), направленно воздействующих на фолликулостимулирующий гормон (FSH) и лютеинизирующий гормон (LH), а также на выработку тестостерона, выбранных из группы, состоящей из бусерелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt), гонадорелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), гозерелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-AzGly-NH₂), гистрелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-бензил)-Leu-Arg-Pro-NHEt), лейпролида (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt), нафарелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-2Nal-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), трипторелина (Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), деслорелина, абареликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-изопропил-Lys-Pro-D-Ala-NH₂), (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH₂), дегареликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-4-аминоPhe(L-гидрооротил)-D-4-аминоPhe(карбамоил)-Leu-изопропил-Lys-Pro-D-Ala-NH₂) и ганиреликса (Ac-D-2Nal-D-4-хлор-Phe-D-3-(3-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-(N₉,N₁₀-диэтил)-гомоArg-Leu-(N₉,N₁₀-диэтил)-гомоArg-Pro-D-Ala-NH₂); лигандов паттерн-распознающих рецепторов (PRR), выбранных из группы, состоящей из лигандов толл-подобных рецепторов (TLR), лектинов С-типа и лигандов Nod-подобных рецепторов (NLR); агонистов рецепторов кальцитонина; агонистов рецепторов интегрина и подтипов его рецепторов (выбранных из группы, состоящей из $\alpha\nu\beta_1$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha\nu\beta_5$, $\alpha\nu\beta_6$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_7\beta_1$, $\alpha_L\beta_2$, $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$) (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-)(циленгитид)); нанотела (производного V_{HH} (Ig верблюдовых); однодоменных антител (dAb, производного VH или VL домена); биспецифичного Т-клеточного рекрутера (BiTE, биспецифичного диатела); переориентирующего антитела с двойной аффинностью (DART, биспецифичного диатела); тетравалентных тандемных антител (TandAb, димеризованного биспецифичного диатела); антикалина (производного липокалинов); аднектинов (3-го домена фибронектина человека, 10 типа (¹⁰F_n3)); сконструированных белков с анкириновыми повторами (DARP); авимеров; рецепторов EGF (эпидермального фактора роста) или агонистов рецепторов VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста);

(D): малой молекулы связывающейся с клеткой молекулы/лиганда или агониста рецепторов клеточной поверхности, выбранной из следующего: LB01 (фолата), LB02 (лиганда PMSA), LB03 (лиганда PMSA), LB04 (лиганда PMSA), LB05 (соматостатина),

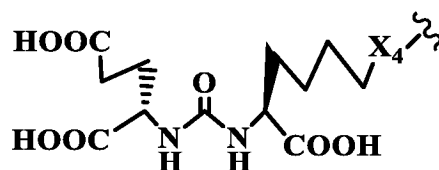
LB06 (соматостатина), LB07 (октреотида, аналога соматостатина), LB08 (ланреотида, аналога соматостатина), LB09 (вапреотида (санвара), аналога соматостатина), LB10 (лиганда CAIX), LB11 (лиганда CAIX), LB12 (рецептора гастрин-высвобождающего пептида (GRPR), MBA), LB13 (лиганда релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB14 (лиганда релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH), LB15 (антагониста GnRH, абареликса), LB16 (кобаламина, аналог, витамина B12), LB17 (кобаламина, аналога витамина B12), LB18 (рецептора для интегрин $\alpha_v\beta_3$, циклического RGD-содержащего пентапептида), LB19 (гетеро-бивалентного пептидного лиганда для рецептора VEGF), LB20 (нейромедина B), LB21 (бомбезина для G-белок-связанного рецептора), LB22 (TLR₂ для толл-подобного рецептора), LB23 (для рецептора андрогенов), LB24 (циленгитида/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин α_v , LB23 (флудрокортизона), LB25 (аналога рифабутина), LB26 (аналога рифабутина), LB27 (аналога рифабутина), LB28 (флудрокортизона), LB29 (дексаметазона), LB30 (флутиказона пропионата), LB31 (беклометазона дипропионата), LB32 (триамцинолона ацетонида), LB33 (преднизона), LB34 (преднизолона), LB35 (метилпреднизолона), LB36 (бетаметазона), LB37 (аналога иринотекана), LB38 (аналога кризотиниба), LB39 (аналога бортезомиба), LB40 (аналога карфилзомиба), LB41 (аналога карфилзомиба), LB42 (аналога лейпролида), LB43 (аналога трипторелина), LB44 (клиндамицина), LB45 (аналога лираглутида), LB46 (аналога семаглутида), LB47 (аналога ретапамулина), LB48 (аналога индибулина), LB49 (аналога винбластина), LB50 (аналога ликсисенатида), LB51 (аналога осимертиниба), LB52 (аналога нуклеозида), LB53 (аналога эрлотиниба) и LB54 (аналога лапатиниба), которые показаны следующими структурами:



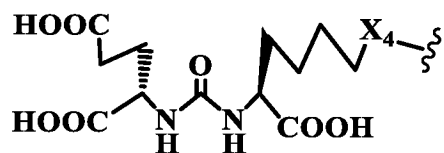
LB01 (конъюгат с фолатом),



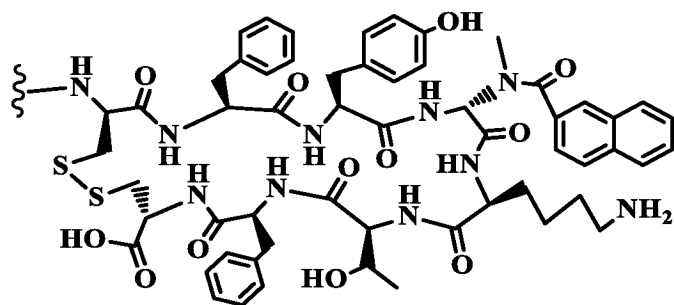
LB02 (конъюгат с лигандом PMSA),



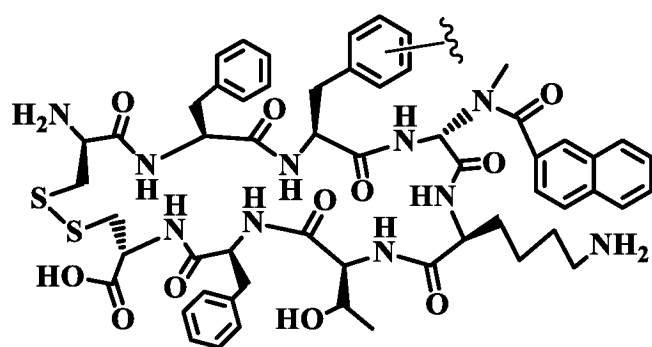
LB03 (конъюгат с лигандом PMSA),



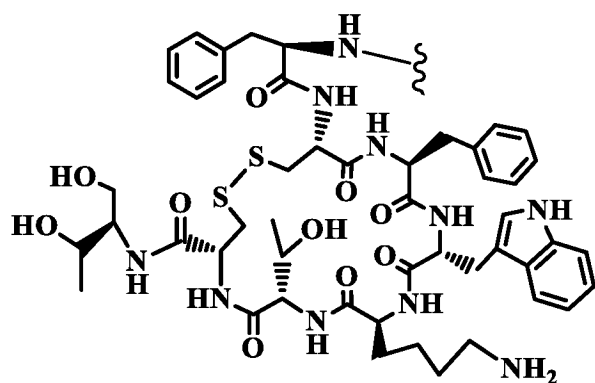
LB04 (лиганд PMSA),



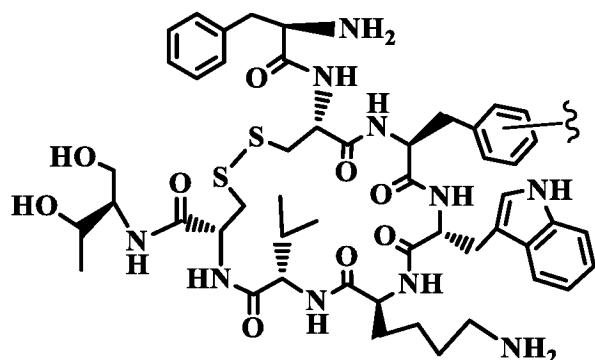
LB05 (соматостатин),



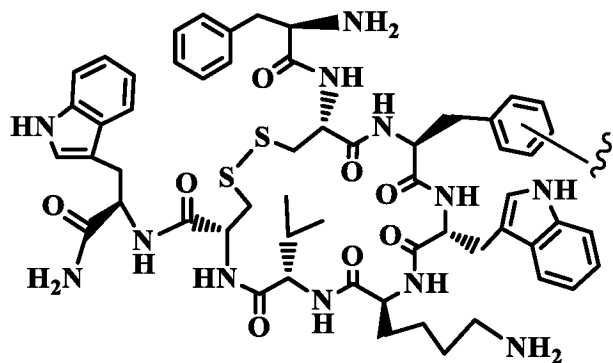
LB06 (соматостатин),



LB07 (октреотид, аналог соматостатина),

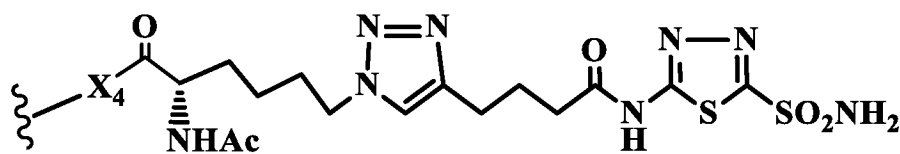


LB08 (ланреотид, аналог соматостатина),

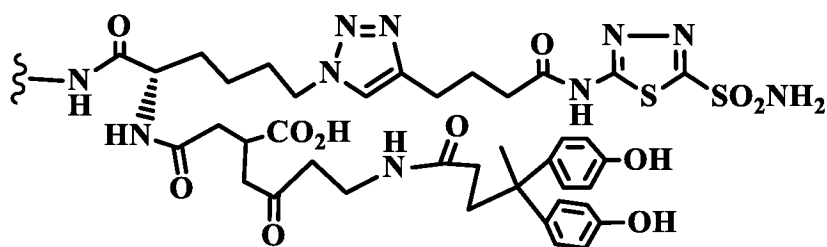


LB09 (вапреотид (санвар), аналог

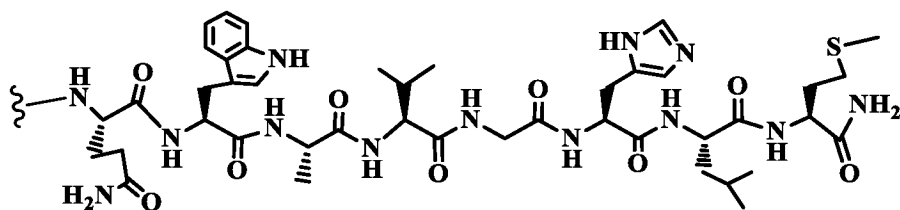
соматостатина),



LB10 (лиганд CAIX),

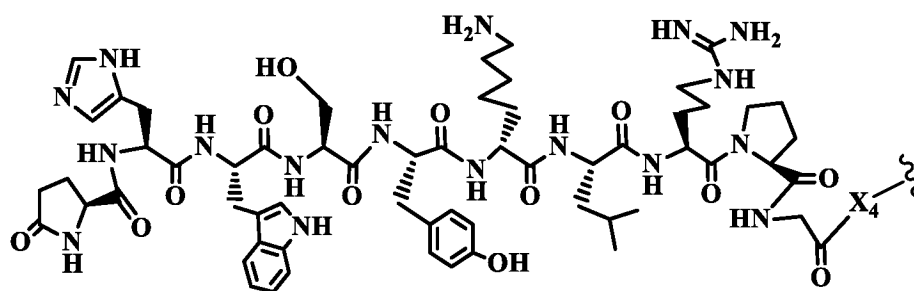


LB11 (лиганд CAIX),



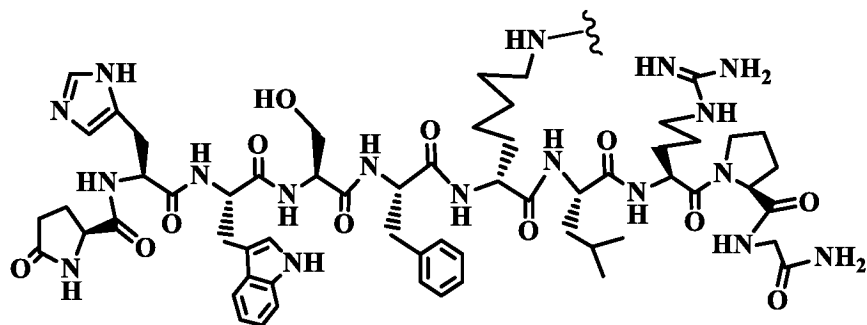
LB12 (рецептор гастрин-

высвобождающего пептида (GRPR), MBA),

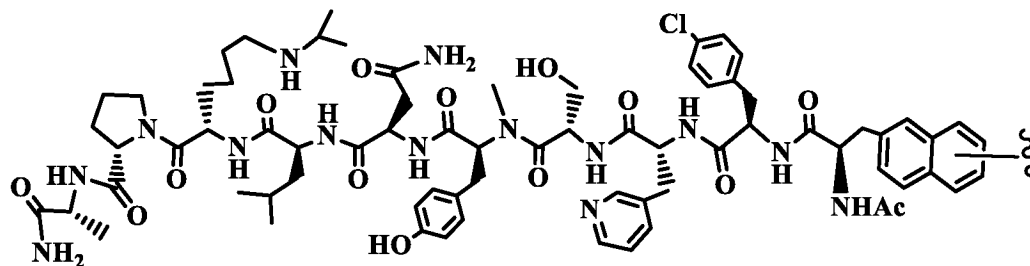


LB13 (лиганд

рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

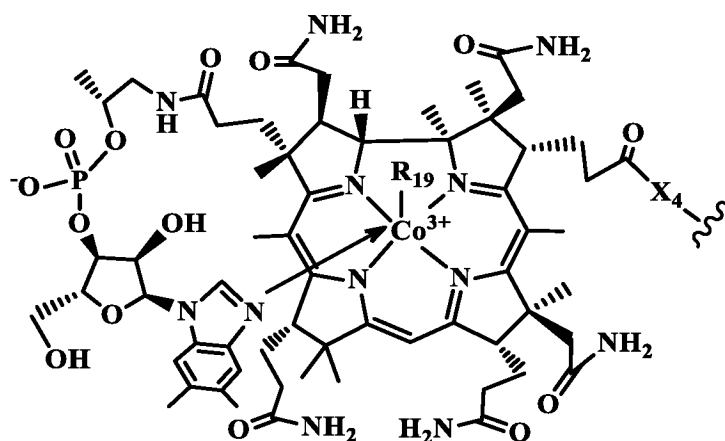


LB14 (лиганд релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH-RH) и GnRH),

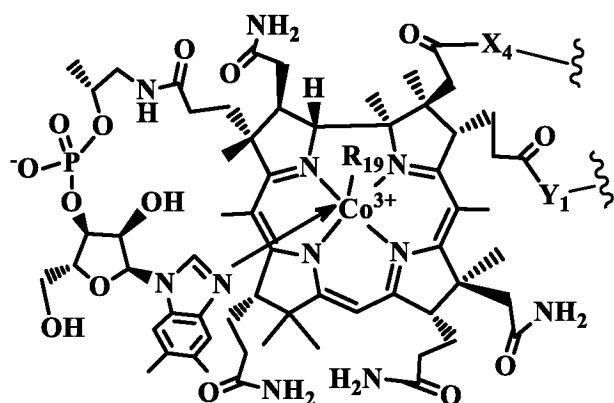


(антагонист GnRH, абареликс),

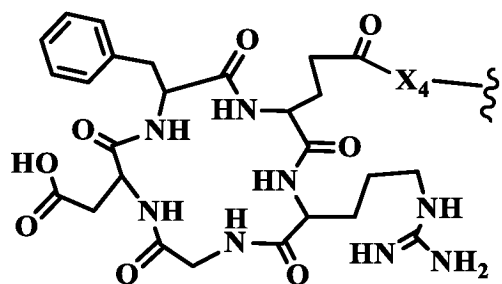
LB15



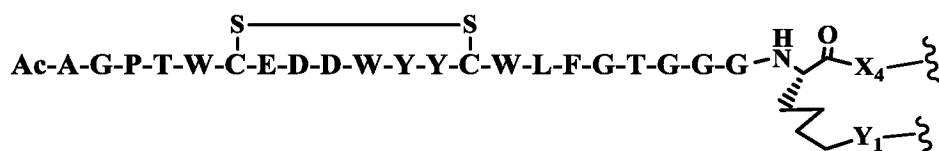
, где R_{19} представляет собой 5'-дезоксиаденозил, Me, OH, CN; LB16 (кобаламин, аналог витамина B12),



, где R_{19} представляет собой 5'-дезоксиаденозил, Me, OH, CN; LB17 (кобаламин, аналог витамина B12),



LB18 (рецептор для интегрин $\alpha_v\beta_3$, циклический RGD-содержащий пентапептид),



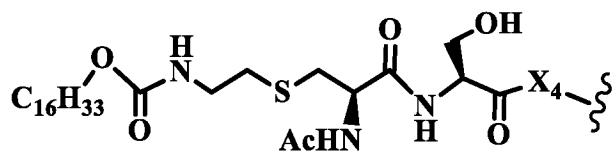
LB19 (конъюгат с гетеро-бивалентным пептидным лигандом для рецептора VEGF),



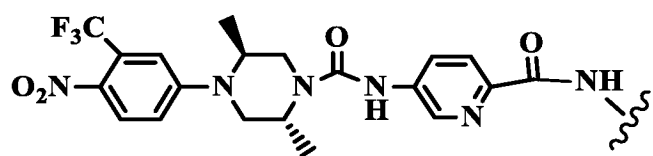
LB20 (нейромедин В),



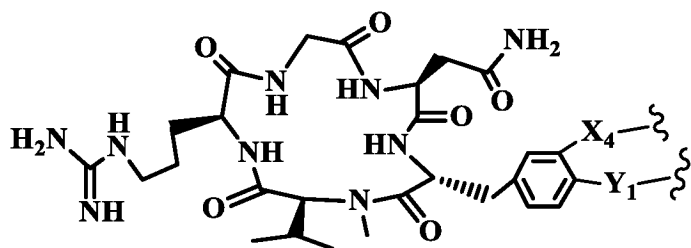
LB21 (конъюгат с бомбезином для G-белок-связанного рецептора),



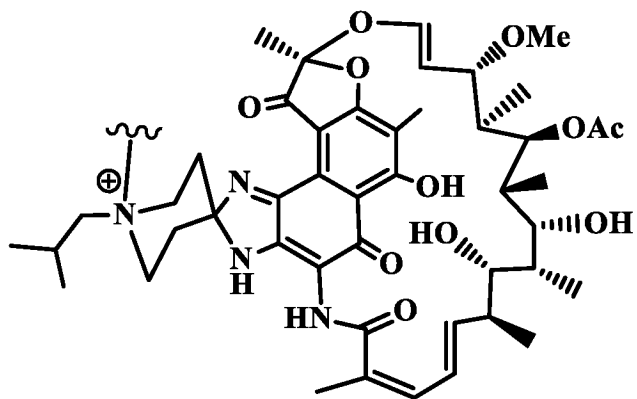
LB22 (конъюгат с TLR₂ для толл-подобного рецептора),



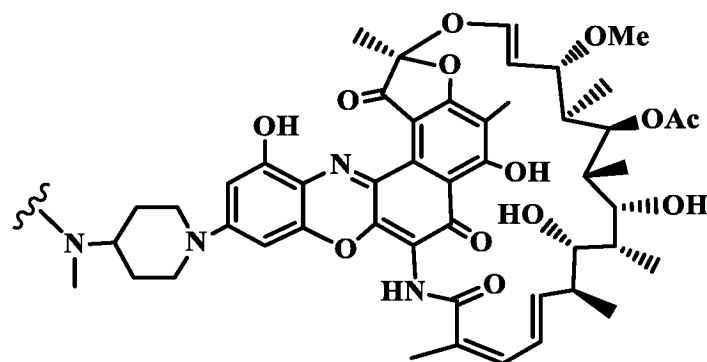
LB23 (рецептор андрогенов),



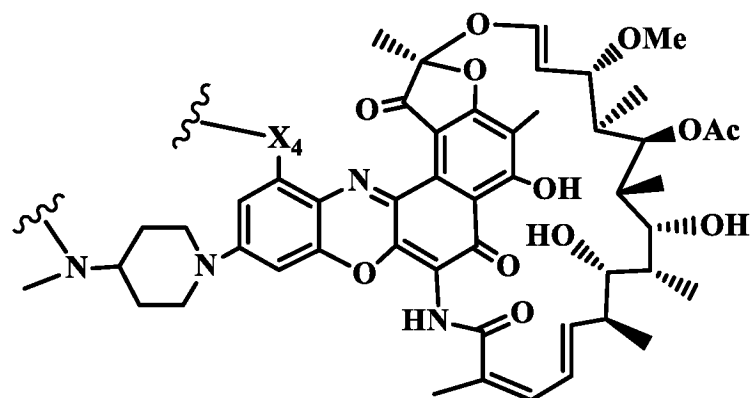
LB24 (конъюгат с цикленгитидом/цикло(-RGDfV-) для рецептора интегрин α_v),



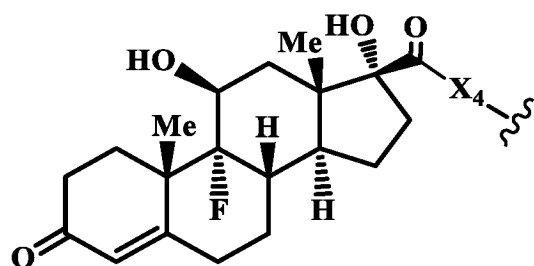
LB25 (аналог рифабутина),



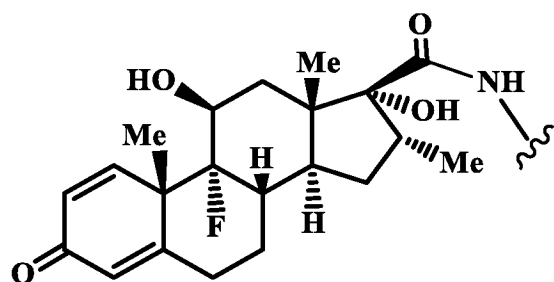
LB26 (аналог рифабутина),



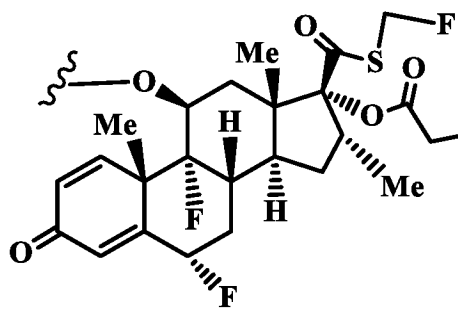
LB27 (аналог рифабутина),



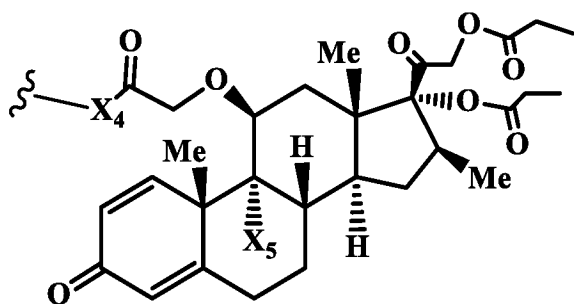
LB28 (аналог флудрокортизона),



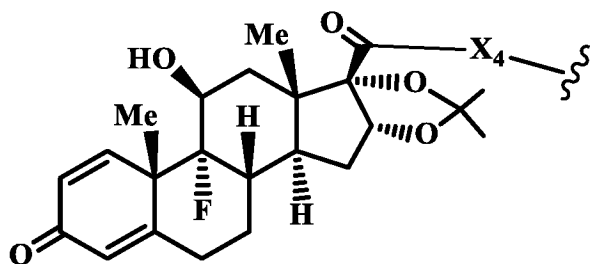
LB29 (дексаметазон),



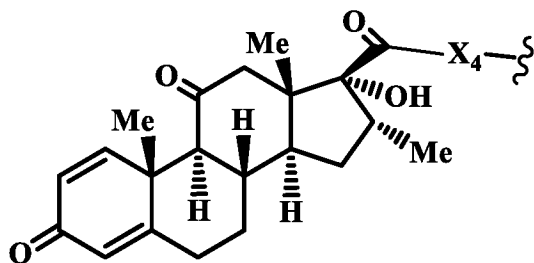
LB30 (флутиказона пропионат),



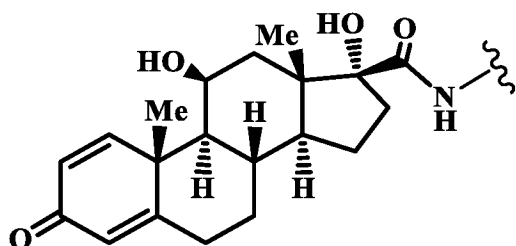
LB31 (беклометазона дипропионат),



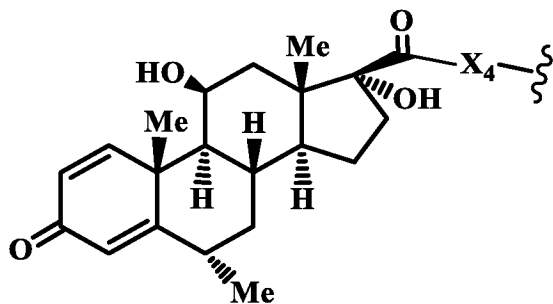
LB32 (триамцинолона ацетонид),



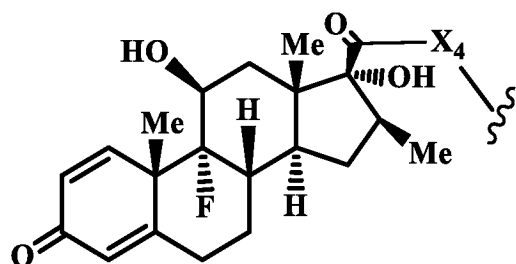
LB33 (преднизон),



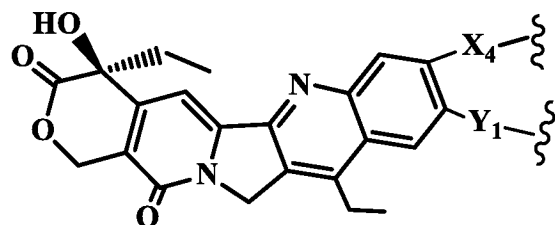
LB34 (преднизолон),



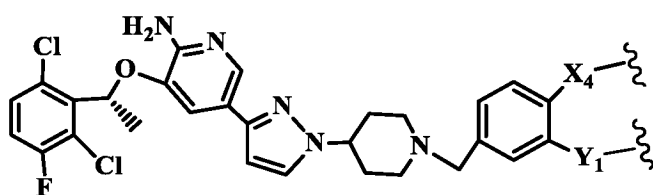
LB35 (метилпреднизолон),



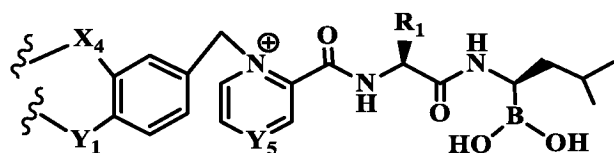
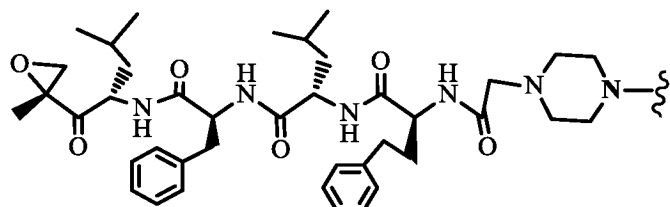
LB36 (бетаметазон),



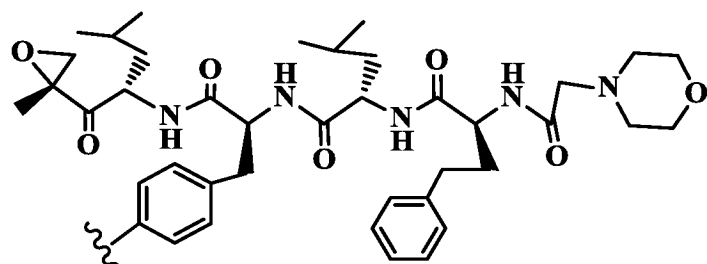
LB37 (аналог иринотекана),



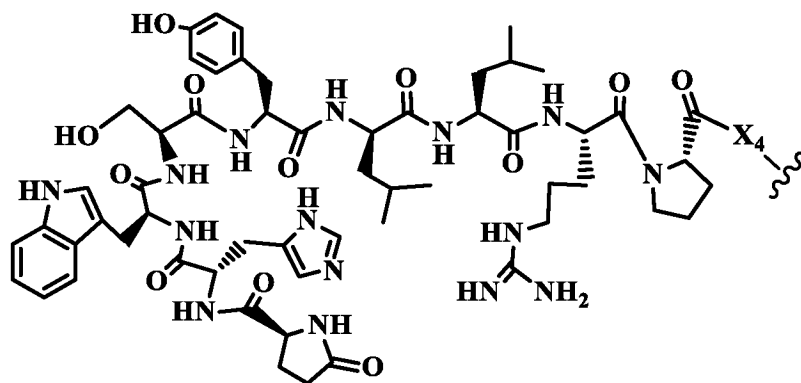
LB38 (аналог кризотиниба),

LB39 (аналог бортезомиба), где Y_5 , представляет собой N, CH, C(Cl), C(CH₃) или C(COOR₁); R₁ представляет собой H, C₁-С₆алкил, C₃-C₈Ar;

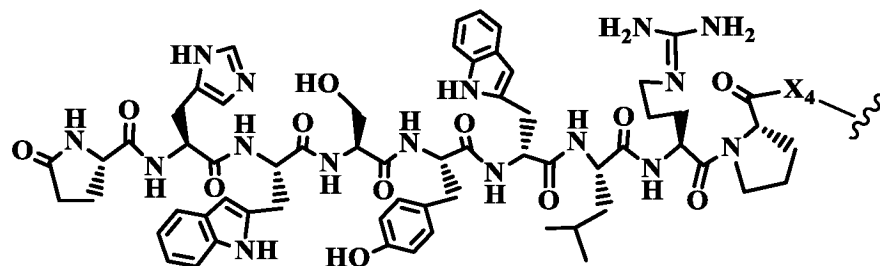
LB40 (аналог карфилзомиба),



LB41 (аналог карфилзомиба),

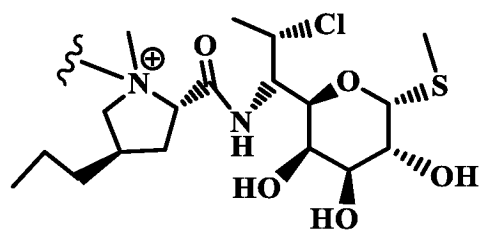


LB42 (аналог лейпролида),

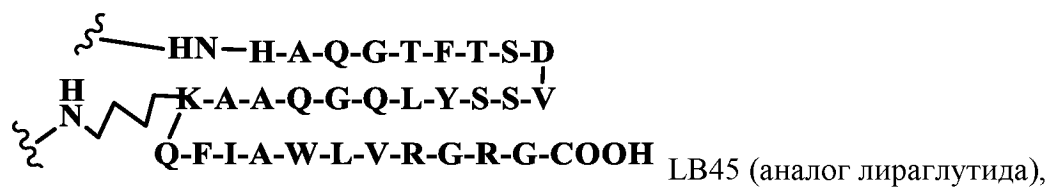


LB43 (аналог

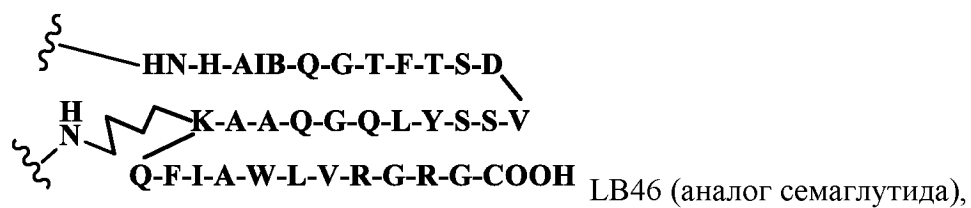
трипторелина),



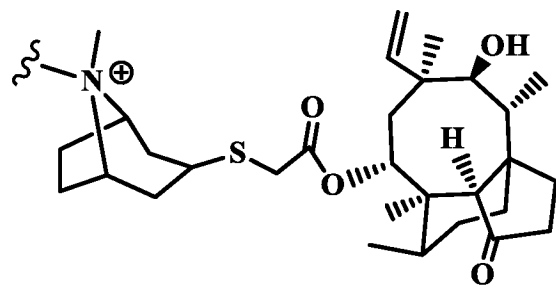
LB44 (клиндамицин),



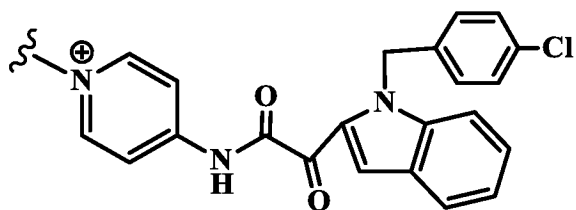
LB45 (аналог лираглутида),



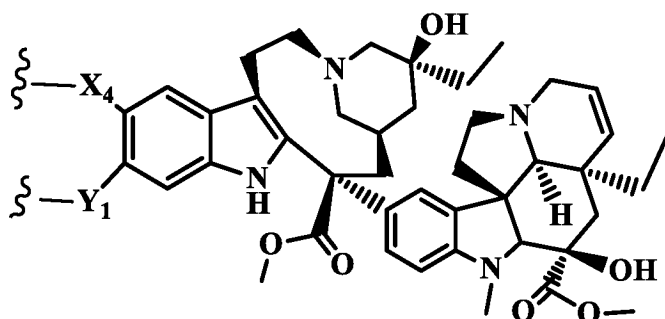
LB46 (аналог семаглутида),



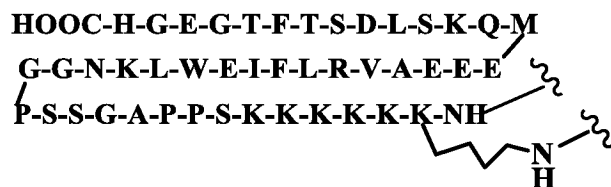
LB47 (аналог ретапамулина),



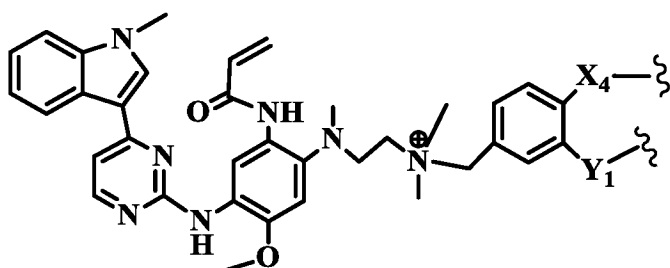
LB48 (аналог индибулина),



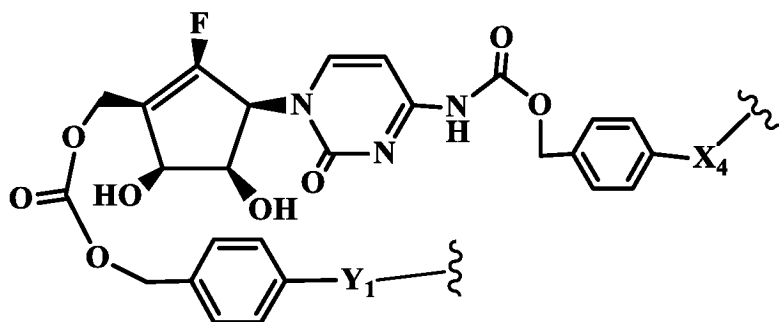
LB49 (аналог винбластина),



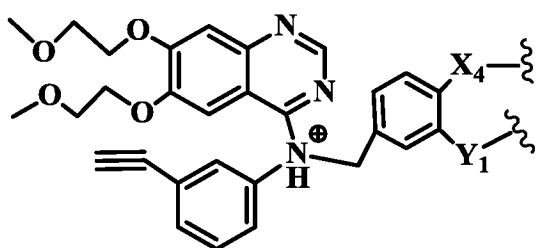
LB50 (аналог ликсисенатида),



LB51 (аналог осимертиниба),



LB52 (аналог нуклеозида),



LB53 (аналог эрлотиниба),

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 (фактор роста CR), CXCR5 (хемокиновый рецептор семейства C-X-C, тип 5), LY64, TDGF1 (фактор роста 1 из тератокарциномы), 4-1BB, APO2, ASLG659, BMPR1B (рецептор костного морфогенетического белка, тип 1B), 4-1BB, 5AC, 5T4 (трофобластный гликопротеин, TPBG (гликопротеин трофобластов), 5T4, активируемый белками Wnt ингибирующий фактор 1 или WAI1), антиген аденокарциномы, AGS-5, AGS-22M6, подобную активновому рецептору киназу типа 1, AFP (альфа-фетопропротеин), АКАР-4 (якорный белок 4 киназы А), ALK (подобную активновому рецептору киназу), альфа-интегрин (альфа- ν бета6) ($\alpha\nu\beta6$), амино-пептидазу N, амилоид-бета, рецептор андрогенов, ангиопоэтин 2, ангиопоэтин 3, аннексин A1, протективный антиген сибирезвенного

токсина, антитело к рецептору трансферрина, АОС3 (VAP-1 (белок-1, ассоциированный с везикулярными мембранными белками (VAMP))), В7-Н3 (гомолог 3 семейства В7), возбудитель сибирской язвы *Bacillus anthracis*, BAFF (фактор активации В-клеток), ВСМА (антиген созревания В-клеток), белок bcr-abl при В-клеточной лимфоме, бомбезин, BORIS, С5, антиген С242, СА125 (углеводный антиген 125, MUC16 (муцин 16)), СА-IX (или САIX, карбоангидразу 9), CALLA, собачий антиген (CanAg), собачий (*Canis lupus familiaris*) IL31, карбоангидразу IX, сердечный миозин, ССL11 (хемокиновый лиганд 11 семейства (мотива) С-С), ССR4 (хемокиновый рецептор семейства С-С, тип 4), ССR5, CD3E (кластер дифференцировки 3 эpsilon), СЕА (канцероэмбриональный антиген), СЕАСАМ3 (СЕА-родственная молекула клеточной адгезии), СЕАСАМ5 (родственная канцероэмбриональному антигену молекула клеточной адгезии), СFD (фактор комплемента D), Ch4D5, холецистокинин 2 (ССК2R (рецептор холецистокинина 2)), CLDN18 (клаудин-18), CLDN18.1 (клаудин-18.1), CLDN18.2 (клаудин-18.2), фактор агглютинации А, сMet, СRIPТО, FCSF1R (рецептор колониестимулирующего фактора 1), CSF2 (колониестимулирующий фактор 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), CSP4 (хемосенсорный белок группы 4), СТLА4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4), опухолевый антиген СТАА16.88, СХСR4, хемокиновый рецептор семейства С-Х-С, тип 4, гидролазу циклической аденозиндифосфат(АДФ)-рибозы, циклин В1, СYP1B1 (изоформа 1В1 фермента семейства цитохрома 450), цитомегаловирус, гликопротеин В цитомегаловируса, дабигатран, DLL3 (дельта-подобный лиганд 3), DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), DPP4 (дипептидилпептидаза 4), DR5 (рецептор смерти 5), шига-токсин *E. coli* 1 типа, шига-токсин *E. coli* 2 типа, ED-В (экстра-домен В), EGFL7 (белок 7, содержащий EGF-подобный домен), EGFR (рецептор эпидермального фактора роста), EGFRII, EGFRvIII, эндоглин, рецептор эндотелина В, эндотоксин, ЕрСАМ (молекула адгезии эпителиальных клеток), EphA2 (эфриновый рецептор А2), эпизиалин, ERBB2 (член 2 семейства рецепторов эпидермального фактора роста), ERBB3, ERG (ETS-родственный ген; слитые гены TMPRSS2 и ETS), *Escherichia coli*, ETV6-AML, FAP (белок активации фибробластов, альфа), поверхностный антиген фибробластов, FCGR1 (Fc-гамма-рецептор 1), альфа-фетопротеин, фибрин II, бета-цепь, экстра-домен В фибронектина, FOLR (рецептор фолиевой кислоты), рецептор-альфа фолиевой кислоты, фолатгидролазу, Fos-родственный белковый антиген 1F респираторно-синцитиального вируса, рецептор Frizzled, фукозил-GM1, ганглиозид G2 (GD2), G-28 (гликолипидный антиген клеточной поверхности), ганглиозид GD3 идиотипа, GloboH (глобогексаозилцерамид), глипикан 3, N-

гликолилнейраминовою кислоту, GM3, α -цепь рецептора GM-CSF, фактор 8 роста и дифференцировки, GP100 (гликопротеин 100), GPNMB (трансмембранный гликопротеин NMB), GUCY2C (гуанилатциклазу 2C), гуанилилциклазу C (GC-C), гуанилатциклазу кишечника, рецептор гуанилатциклазы C, термостабильный рецептор энтеротоксина (hsTAR)), белки теплового шока, гемагглютинин, поверхностный антиген вируса гепатита В, вирус гепатита В, HER1 (рецептор эпидермального фактора роста человека, 1 типа), HER2, HER2/neu (у человека/грызунов), HER3 (ERBB-3), IgG4, HGF/SF (фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор), hHGFR (рецептор ростового фактора гепатоцитов человека), ВИЧ-1 (вирус 1 иммунодефицита человека), гистоновый комплекс, HLA-DR (человеческий лейкоцитарный антиген, локус DR), HLA-DR10 (HLA, сублокус DR10), HLA-DRB, HMW-MAA (высокомолекулярный меланома-ассоциированный антиген), хорионический гонадотропин человека, HNGF (фактор роста нервов человека), рецепторную киназу рассеивающего фактора человека, онкогены E6/E7 папилломавируса человека (HPV), Hsp90 (белок теплового шока 90), hTERT (теломеразную обратную транскриптазу человека), ICAM-1 (молекулу межклеточной адгезии 1), идиотип, IGF 1R (IGF-1, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), IGHE (константную область эpsilon тяжелой цепи иммуноглобулина), IFN- γ , гемагглютинин вируса гриппа, IgE, Fc-область IgE, 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 (рецептор A IL31), IGF2 (инсулиноподобный фактор роста 2), интегрин (α 4, α 5 β 3, α v β 3, α 4 β 7, α 5 β 1, α 6 β 4, α 7 β 7, α 11 β 3, α 5 β 5, α v β 5), интерферон-гамма-индуцированный белок, ITGA2 (интегрин-альфа 2), ITGB2 (интегрин-бета 1), KIR2D (Ig-подобный рецептор киллерных клеток, тип 2D), каппа Ig, LCK (протеин-тирозинкиназу лимфоцитов), Le, легумаин, антиген Льюиса Y, LFA-1 (антиген 1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, CD11a), LHRH, LINGO-1, липотейхоевую кислоту, LIV1A, LMP2 (большую многофункциональную пептидазу 2), LTA (лейкотриен A), MAD-CT-1 (меланома-ассоциированный раково-тестикулярный антиген-1), MAD-CT-2, MAGE-1 (меланома-ассоциированный антиген-1), MAGE-2, MAGE-3, MAGE A1, MAGE A3, MAGE 4, MART1 (меланомный антиген 1, распознаваемый Т-клетками), MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1), MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, или фактор, ингибирующий гликозилирование (GIF)), MS4A1 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков), MSLN (мезотелин), MUC1 (муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC1) или полиморфный эпителиальный

муцин (PEM)), MUC1-KLH (гемоцианин лимфы улитки), MUC16 (CA125), мелан А/MART1, ML-IAP (ингибитор белков апоптоза при меланоме), MPG, MS4A1 (член 1 подсемейства А трансмембранных 4-доменных белков), MYCN (онкоген, родственник гомологу V-туса вируса миелоцитоматоза, выделенный из птиц с нейробластомой), миелин-ассоциированный гликопротеин, миостатин, NA17, NARP-1, NCA-90 (гранулоцитарный антиген), нектин-4 (ASG-22ME), NGF (фактор роста нервов), нейтральную апоптоз-регулирующую протеиназу 1, NOGO-A, Notch рецептор, нуклеолин, онкогенный продукт гена Neu, NY-BR-1 (дифференцировочный антиген 1 рака молочной железы (Нью-Йорк)), NY-ESO-1 (антиген 1 плоскоклеточной карциномы пищевода (Нью-Йорк)), OX-40, OxLDL (окисленный липопротеин низкой плотности), OY-TES1, P21, p53 немутантный, P97, PAGE4 (простатоассоциированный ген 4), PAP, паратоп антитела к N-гликолилнейраминной кислоте, PAX3 (член 3 семейства спаренных боксов), PAX5, PCSK9 (пропротеиновую конвертазу субтилизин/кексинового типа 9), PDCD1 (белок 1 программируемой клеточной смерти) PD-1, белок 1 программируемой смерти), PDGF-R α (рецептор альфа-типа фактора роста тромбоцитов), PDGFR- β , PDL-1 (лиганд PD-1), PLAC1 (плацента-специфичный белок 1), подобную плацентарной щелочной фосфатазе (PLAP) тестикулярную щелочную фосфатазу, рецептор-бета фактора роста тромбоцитов, котранспортер ионов фосфата/натрия, PMEL 17 (меланоцитарный белок 17), полисиаловую кислоту, протеиназу 3 (PR1), рак предстательной железы, PS (фосфатидилсерин), клетки рака предстательной железы, *Pseudomonas aeruginosa*, PSMA (мембранный антиген предстательной железы), PSA (антиген предстательной железы), PSCA (антиген стволовых клеток предстательной железы), гликопротеин вируса бешенства, RHD (антиген D группы крови Rh) (полипептид 1 Rh (RhPI)), резус-фактор, RANKL (лиганд рецептора-активатора NF- κ B (ядерного фактора каппа-B)), RhoC (член C семейства Ras-гомологичных генов), Ras мутантный, RGS5 (регулятор G-белок-связанного сигнального пути 5), ROBO4, респираторно-синцитиальный вирус, RON (рецептор «нантского происхождения»), ROR1 (подобный рецепторной тирозинкиназе орфановый рецептор 1), контрольные точки вызывающей саркому хромосомной транслокации, SART3 (антиген 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемый Т-клетками), склеростин, SLAMF7 (член 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAM)), селектин P, SDC1 (синдекан 1), sLe(a), соматомедин C, SIP (сфингозин-1-фосфат), соматостатин, белок спермы 17, SSX2 (от англ. synovial sarcoma, X breakpoint 2 protein), STEAP1 (антиген 1 эпителиальных клеток предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами), STEAP2, STn (сиалил-Tn (Neu5Ac α 2-6GalNAc α -O-Ser/Thr)), TAG-72 (опухолеассоциированный гликопротеин

72), сурвивин, Т-клеточный рецептор, Т-клеточный трансмембранный белок, TEM1 (эндотелиальный маркер 1 опухолей), TENB2 (трансмембранный белок TENB2), тенацин С (TN-C), TGF- α , TGF- β (трансформирующий фактор роста-бета), TGF- β 1, TGF- β 2 (трансформирующий фактор роста-бета 2), Tie (тирозинкиназу с гомологичными иммуноглобулин-подобному и эпидермальному фактору роста доменами) (CD202b), Tie2, TIM-1 (молекулу 1, содержащую Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домены) (CDX-014), Tn, TNF (фактор некроза опухоли), TNF- α , TNFRSF8 (8-й представитель суперсемейства (SF) рецепторов TNF), TNFRSF10B (представитель 10B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), TNFRSF-13B (представитель 13B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли), TPBG (гликопротеин трофобластов), TRAIL-R1 (рецептор 1 лиганда, индуцирующего апоптоз с участием фактора некроза опухоли), TRAILR2 (рецептор смерти 5 (DR5)), опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2, опухолеспецифичное гликозилирование MUC1, рецептор TWEAK (TNF-подобного слабого индуктора апоптоза), TYRP1 (родственный тирозинкиназе белок 1) (гликопротеин 75), TRP-1 (Tror1 (поверхностный антиген 1 трофобластных клеток), TRP-2 (Tror2), тирозиназу, VCAM-1 (молекулу адгезии-1 сосудистых клеток), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), VEGF-A, VEGF-2, VEGFR-1 (рецептор 1 VEGF), VEGFR2 или виментин, WT1 (опухолевый белок 1 Вильмса), XAGE 1, либо клетки, экспрессирующие любые рецепторы инсулиноподобного фактора роста или любые рецепторы эпидермального фактора роста.

16. Опухолевая клетка по п. **15**, выбранная из группы, состоящей из лимфомных клеток, миеломных клеток, 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 в нерегулируемом, ускоренном темпе, вызывая рак.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество конъюгированных соединений по любому из п.п. **1, 2, 3, 4, 5, 10** или **12** и их фармацевтически приемлемой соли, носитель, разбавитель или эксципиент, или комбинации этих конъюгатов, для лечения или предупреждения рака, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания.

18. Конъюгат по п. **1, 2, 3, 4, 5, 10** или **12**, обладающий цитолитической активностью *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*.

19. Фармацевтическая композиция по п. **17**, вводимая одновременно с

химиотерапевтическим агентом, лучевой терапией, иммунотерапевтическим агентом, агентом для лечения аутоиммунных расстройств, противоионным агентом или другими конъюгатами для синергетического лечения или предупреждения рака, или аутоиммунного заболевания, или инфекционного заболевания.

20. Химиотерапевтический агент по п. 19, выбранный из одного или более чем одного вещества из:

(1) а) алкилирующего агента: выбранного из азотистых ипритов: хлорамбуцила, хлорнафазина, циклофосфамида, дакарбазина, эстрамустина, ифосфамида, мехлорэтамину, гидрохлорида мехлорэтаминуоксида, манномустина, митобронитола, мелфалана, митолактола, пипобромана, новэмбихина, фенестерина, преднимустина, тиотепа, трофосфамида, урацилового иприта; СС-1065 и адозелезина, карзелезина, бизелезина или их синтетических аналогов; дуокармицина и его синтетических аналогов, KW-2189, СВИ-ТМІ или димеров СВИ; димеров бензодиазепин или димеров пирролобензодиазепина (PBD), димеров томаимицина, димеров индолинобензодиазепина, димеров имидазобензотиадизепина или димеров оксазолидинобензодиазепина; нитрозомочевин: включая кармустин, ломустин, хлорозотоцин, фотемустин, нимустин, ранимустин; алкилсульфонатов: включая бусульфан, треосульфан, импросульфан и пипосульфан); триазенов или дакарбазина; платина-содержащих соединений: включая карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин; азиридинов, бензодопа, карбоквона, метуредопа или уредопа; этилениминов и метиламеламинов, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилмеламин;

б) алкалоида растительного происхождения: выбранного из группы, состоящей из алкалоидов барвинка: включая винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин и навельбин; таксоидов: включая паклитаксел, доцетаксел и их аналоги, майтанзиноиды, включая DM1, DM2, DM3, DM4, DM5, DM6, DM7, майтансин, ансамитоцины и их аналоги, криптофицины (включая группу из криптофицина 1 и криптофицина 8); эпотилонов, элеутеробина, дискодермолида, бриостатинов, доластатинов, ауристатинов, тубулизинов, цефалостатинов; панкратистатина; саркодиктиина А; спонгистатина;

с) ингибитора ДНК-топоизомеразы; выбранного из группы эпиподофиллинов: включая 9-аминокамптотецин, камптотецин, криснатол, дауномицин, этопозид, этопозидфосфат, иринотекан, митоксантрон, новантрон, ретиновые кислоты (или ретинолы), тенипозид, топотекан, 9-нитрокамптотецин или RFS 2000; и митомицинов и их аналогов;

д) антиметаболита: выбранного из группы, состоящей из [антифолата: (ингибиторов

DHFR (дигидрофолатредуктазы): включая метотрексат, триметрексат, деноптерин, птероптерин, аминоптерин (4-аминоптероиновою кислоту) или аналоги фолиевой кислоты); ингибиторов инозин-5'-монофосфат(ИМР)-дегидрогеназы: (включая микофенольную кислоту, тиазофурин, рибавирин, EICAR (5-этинил-1-D-рибофуранозилимидазол-карбоксамид)); ингибиторов рибонуклеотидредуктазы (включая гидроксимочевину, дефероксамин)]; [аналогов пиримидина: аналогов урацила: (включая анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, капецитабин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, 5-фторурацил, флоксуридин, ралтитрексед); аналогов цитозина: (включая цитарабин, цитозина арабинозид, флударабин); аналогов пуринов (включая азатиоприн, флударабин, меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин)]; пополнителя фолиевой кислоты, фролиновой кислоты;

е) средств гормональной терапии: выбранных из антагонистов рецепторов [из антиэстрогена (включая мегестрол, ралоксифен, тамоксифен); агонистов LHRH (включая гозерелин, лейпролида ацетат); антиандрогенов (включая бикалутамид, флутамид, калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, гозерелин, лейпролид, мепитиостан, нилутамид, тестолактон, трилостан и другие ингибиторы андрогенов)]; ретиноидов/дельтоидов [аналогов витамина D3 (включая СВ 1093, ЕВ 1089, КН 1060, холекальциферол, эргокальциферол); средств фотодинамической терапии (включая вертепорфин, фталоцианин, фотосенсибилизатор Рс4, деметоксигипокреллин А); цитокинов (включая интерферон-альфа, интерферон-гамма, факторы некроза опухоли (TNF), белки человека, содержащие домен TNF)];

ф) ингибитора киназ, выбранного из группы, состоящей из BIBW 2992 (антитела к EGFR/Erb2), иматиниба, гефитиниба, пегапганиба, сорафениба, дазатиниба, сунитиниба, эрлотиниба, нилотиниба, лапатиниба, акситиниба, пазопаниба, вандетаниба, E7080 (антитела к VEGFR2), мубритиниба, понатиниба (AP24534), бафетиниба (INNO-406), босутиниба (SKI-606), кабозантиниба, висмодегиба, инипариба, руксолитиниба, СУТ387, акситиниба, тивозаниба, сорафениба, бевацизумаба, цетуксимаба, трастузумаба, ранибизумаба, панитумумаба, испинесиба;

г) ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP), выбранных из группы олапариба, нирапариба, инипариба, талазопариб, велипариба, CEP 9722 (от Cephalon), E7016 (от Eisai), BGB-290 (от BeiGene) или 3-аминобензамида;

h) антибиотика, выбранного из группы, состоящей из эндииновых антибиотиков (выбранных из группы калихеамицина, калихеамицина $\gamma 1$, $\delta 1$, $\alpha 1$ и $\beta 1$; динемидина, включая динемидин А и дезоксидинемидин; эсперамицина, кедарцидина, С-1027,

мадуропептина, а также хромофора неокарциностатина и родственных хромопротеиновым эндиновым антибиотикам хромофоров), аклациномицинов, актиномицина, аутрамицина, азасерина, блеомицинов, кактиномицина, карабицина, карминомицина, карзинофилина; хромомицинов, дактиномицина, даунорубицина, деторубицина, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцина, доксорубицина, морфолино-доксорубицина, цианоморфолино-доксорубицина, 2-пирролино-доксорубицина и дезоксидоксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эзорубицина, идарубицина, марцелломицина, митомицинов, микофенольной кислоты, ногаламицин, оливомицинов, пепломицина, потфиномицина, пурамицина, квеламицина, родорубицина, стрептонирина, стрептозоцина, туберцидина, убенимекса, зиностатина и зорубицина;

i) поликетиды (ацетогенина), буллатацина и буллатацинона; гемцитабина, эпоксимицинов и карфилзомиба, бортезомиба, талидомида, леналидомида, помалидомида, тоседостата, зибрестата, PLX4032, STA-9090, стимувакса, алловектина-7, эксджива, провендж, ервой, ингибиторов изопренилирования и ловастатина, дофаминергических нейротоксинов и иона 1-метил-4-фенилпиридиния, ингибиторов клеточного цикла (включая стауроспорин), актиномицинов (включая актиномицин D, дактиномицин), амантинов, блеомицинов (включая блеомицин A2, блеомицин B2, пепломицин), антрациклинов (включая даунорубицин, доксорубицин (адриамицин), идарубицин, эпирубицин, пирарубицин, зорубицин), митоксантрона, ингибиторов множественной лекарственной устойчивости (MDR) или верапамила, ингибиторов Ca^{2+} АТФазы или тапсигаргина, ингибиторов гистондеацетилазы (включая вориносат, ромидепсин, панобиносат, вальпроевую кислоту, моцетиносат (MGCD0103), белиносат, PCI-24781, энтиносат, SB939, ресминосат, гивиносат, AR-42, CUDC-101, сульфорафан, трихостатин A); тапсигаргина, целекоксиба, глитазонов, галлата эпигаллокатехина, дисульфирама, салиноспорамида A; ингибиторов функции коры надпочечников, выбранных из группы аминоклутетимида, митотана, трилостана; ацеглатона; альдофосфамида гликозида; аминоклевулиновой кислоты; амсакрина; арабинозида; бестрабуцила; бисантрена; эдатраксата; дефофамина; демеколцина; диазиквона; элфорнитина (DFMO; 2-(дифторметил)-DL-орнитина); элфомитина, ацетата эллиптиния, этоглуцида; нитрата галлия; гацитозина, гидроксимочевины; ибандроната, лентинана; лонидамина; митогуазона; митоксантрона; мопидамола; нитракрина; пентостатина; фенамета; пирарубицина; подофиллиновой кислоты; 2-этилгидразид;а прокрабицина; PSK[®] (полисахаридного комплекса); разоксана; ризоксина; сизофирана; спирогермания; теназоновой кислоты; триазиквона; 2,2',2''-трихлортриэтиламина; трихотеценов (включая

группу токсина Т-2, веррукарина А, роридина А и ангуидина); уретана, миРНК (малой интерферирующей РНК), лекарственных средств на основе антисмысловых РНК.

(2) Агента для лечения аутоиммунных заболеваний: циклоспорина, циклоспорина А, аминокaproновой кислоты, азатиоприна, бромкриптина, хлорамбуцила, хлорохина, циклофосамида, кортикостероидов (включая группу, состоящую из амцинонида, бетаметазона, будесонида, гидрокортизона, флунизолида, флутиказона пропионата, флуокортолон, даназола, дексаметазона, триамцинолона ацетонида, беклометазона дипропионата), дигидроэпиандростерона (ДНЕА), этанерцепта, гидроксихлорохина, инфликсимаба, мелоксикама, метотрексата, мофетила, микофенилата, преднизона, сиролимуса, такролимуса.

(3) Агентов для лечения инфекционных заболеваний, включающих:

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;

е) цефемы: карбацефем (лоракарбеф), цефацетрил, цефаклор, цефрадин, цефадроксил, цефалоний, цефалоридин, цефалотин или цефалозин, цефалексин, цефалоглицин, цефамандол, цефапирин, цефатризин, цефазафлур, цефазедон, цефазолин, цефбуперазон, цефкапен, цефдалоксим, 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, цефуроксим, цефузонам, цефамицин (в том числе цефокситин, цефотетан, цефметазол), оксацефем (фломоксеф, латамоксеф);

ф) гликопептиды: блеомицин, ванкомицин (в том числе оритаванцин, телаванцин), тейкопланин (далбаванцин), рамопланин;

г) глицилциклины: тигециклин;

н) ингибиторы β-лактамазы: пенам (сульбактам, тазобактам), клавам (клавулановую кислоту);

і) линкозамиды: клиндамицин, линкомицин;

ј) липопептиды: даптомицин, А54145, кальций-зависимые антибиотики (CDA);

k) макролиды: азитромицин, цетромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, флуритромицин, джозамицин, кетолид (телитромицин, цетромицин), мидекамицин, миокамицин, олеандомицин, рифамицины (рифампицин, рифампин, рифабутин, рифапентин), рокитамицин, рокситромицин, спектиномицин, спирамицин, такролимус (FK506), тролеандомицин, телитромицин;

l) монобактамы: азтреонам, тигемонам;

m) оксазолидиноны: линезолид;

n) пенициллины: амоксициллин, ампициллин (пивампициллин, гетациллин, бакампициллин, метампициллин, талампициллин), азидоциллин, азлоциллин, бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин, бензатина феноксиметилпенициллин, клометоциллин, прокаина бензилпенициллин, карбенициллин (кариндациллин), флуклоксациллин, диклоксациллин, эпициллин, флуклоксациллин, мециллинам (пивмециллинам), мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенамециллин, пенициллин, фенетициллин, феноксиметилпенициллин, пиперациллин, пропициллин, сулбенициллин, 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, ситафлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, тосуфлоксацин, тровафлоксацин;

q) стрептограмины: пристинамицин, хинупристин/дальфопристин;

r) сульфонамиды: мафенид, пронтозил, сульацетамид, сульфаметизол, сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм, триметоприм-сульфаметоксазол (кортимоксазол);

s) стероидные антибактериальные средства: выбранные из фузидовой кислоты;

t) тетрациклины: доксициклин, хлортетрациклин, кломоциклин, демеклоциклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин, окситетрациклин, пенемепициклин, ролитетрациклин, тетрациклин, глицилциклины (в том числе тигециклин);

u) другие антибиотики: выбранные из группы, состоящей из аннонацина, арсфенамина, ингибитора синтеза бактопренола (бацитрацина), ингибиторов DADAL/AR (циклосерина), диктиостатина, дискодермолида, элеутеробина, этамбутола, этопозиды, фаропенема, фузидовой кислоты, фуразолидона, изониазида, лаулималида, метронидазола,

мупиروцина, миколактона, ингибитороа синтеза N-ацетилмурамовой кислоты (NAM) (фосфомицина), нитрофурантоина, паклитаксела, платенсимицина, пиразинамида, хинупристина/дальфопристина, рифампицина (рифампина), тазобактама, тинидазола, уварицина.

(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, дексельвуцитабин, диданозин (ddI (дидезоксиинозин)), эльвудитабин, эмтрицитабин (FTC), энтекавир, фамцикловир, фторурацил (5-FU), аналоги 3'-фтор-замещенных 2',3'-дидезоксинуклеозидов (включая группу, состоящую из 3'-фтор-2',3'-дидезокситимидина (FLT) и 3'-фтор-2',3'-дидезоксигуанозина (FLG)), фомивирсен, ганцикловир, идоксуридин, ламивудин (3TC), 1-нуклеозиды (включая группу, состоящую из β -1-тимидина и β -1-2'-дезокситимидина), пенцикловир, рацивир, рибавирин, стампидин, ставудин (d4T (дидегидродезокситимидин)), таривавирин (вирамидин), телбивудин, тенофовир, трифлуридин, валацикловир, валганцикловир, зальцитабин (ddC (дидезоксицитидин)), зидовудин (AZT (азидотимидин));

f) не-нуклеозиды: амантадин, атевирин, каправирин, диарилпиримидины (этравирин, рилпивирин), делавирдин, докозанол, эмивирин, эфавиренз, фоскарнет (фосфономуравьиную кислоту), имиквимод, интерферон-альфа, ловирид, лоденозин, метисазон, невирапин, NOV-205, пегинтерферон-альфа, подофиллотоксин, рифампицин, римантадин, резиквимод (R-848), тромантадин;

g) ингибиторы протеаз: ампренавир, атазанавир, босепревир, дарунавир, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, плеконарил, ритонавир, саквинавир, теллапревир (VX-950), типранавир;

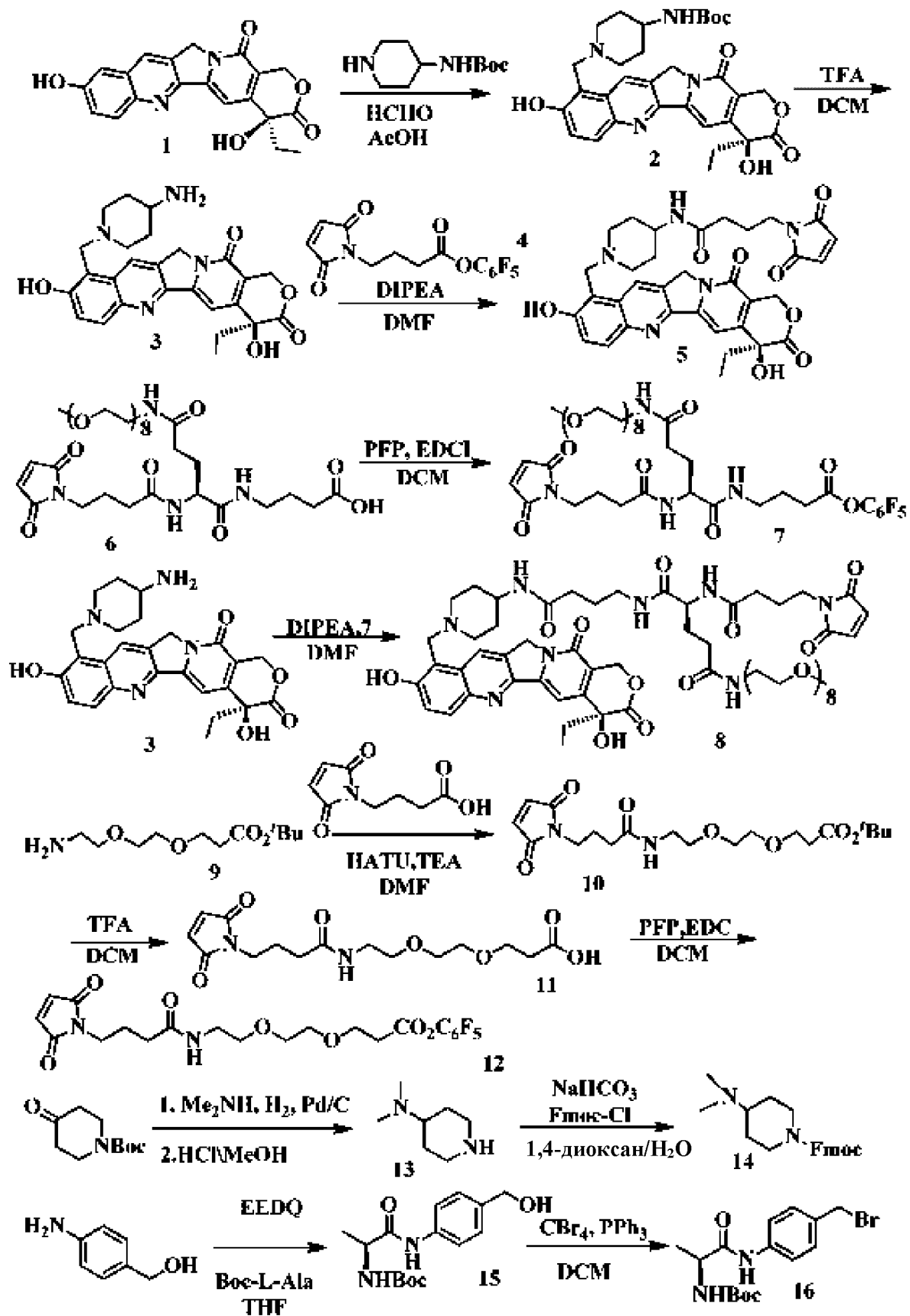
h) другие типы противовирусных лекарственных средств: абзим, арбидол, каланолид А, церагенин, циановирин-N, диарилпиримидины, галлат эпигаллокатехина (EGCG), фоскарнет, гриффитсин, таривавирин (вирамидин), гидроксимочевина, КР-1461, милтефозин, плеконарил, «портманто» ингибиторы, рибавирин, селициклиб.

(5) Фармацевтически приемлемых соли, кислот, производных, гидрата или гидратированной соли; или кристаллической структуры; или оптического изомера,

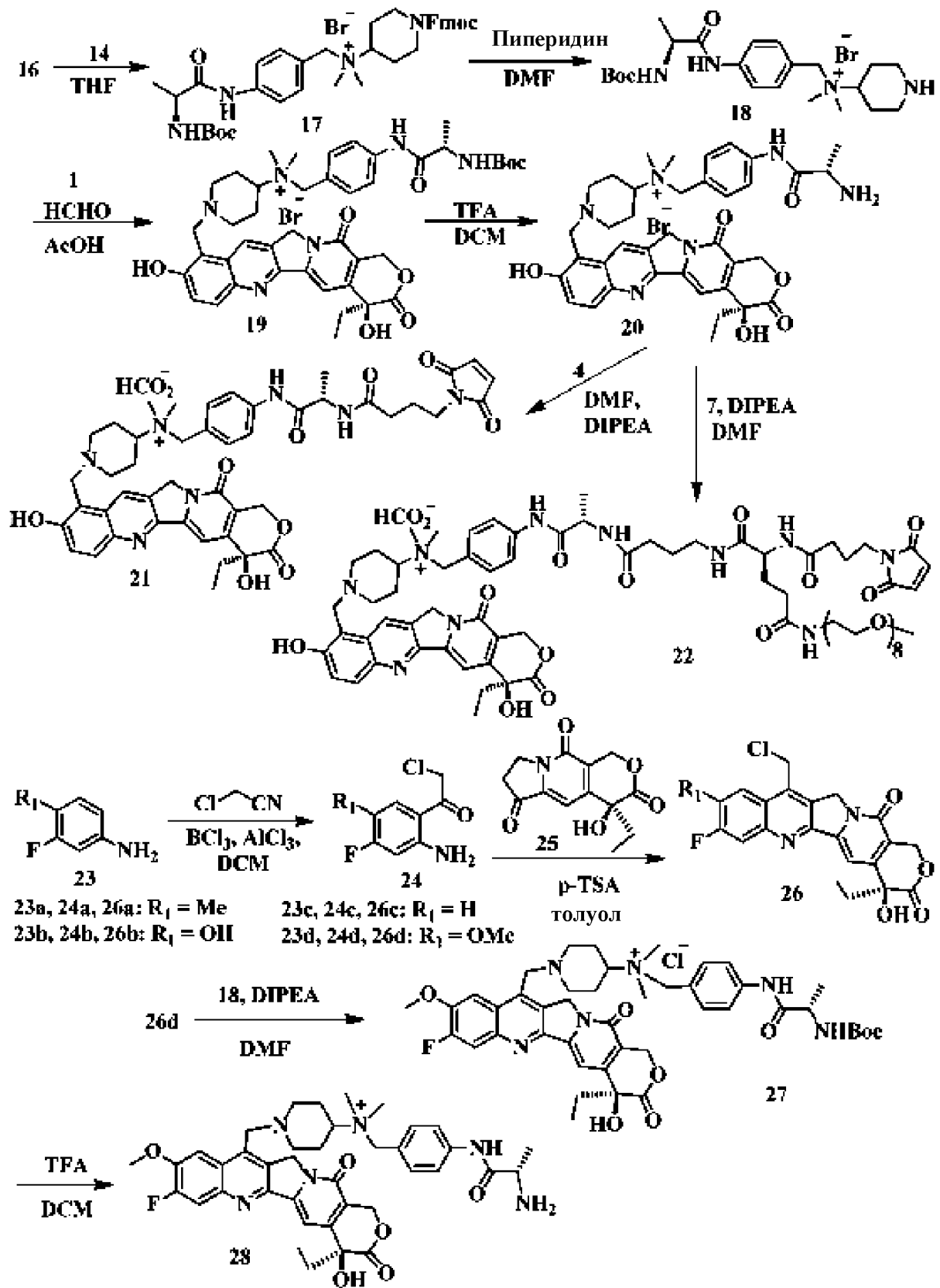
рацемата, диастереомера или энантиомера любого из упомянутых выше лекарственных средств.

21. Синергетические агенты по п. 19, выбранные из одного или нескольких приведенных далее лекарственных средств: абатацепта, абемациклиба, абиратерона ацетата, абраксана, ацетаминофен/гидрокодона, акалабрутиниба, адуканумаба, адалимумаба, ADXS31-142, ADXS-HER2, афатиниба дималеата, алдеслейкина, алектиниба, алемтузумаба, алитретиноина, адо-трастузумаба эмтанзина, амфетамина/декстроамфетамина, анастрозол, арипипразола, антрациклинов, атазанавира, атезолизумаба, аторвастатина, авелумаба, аксикабтагена цилолейсела, акситиниба, белиностата, «живой» BCG (бациллы Кальмета-Герена), бевацизумаба, бексаротена, блинатумомаба, бортезомиба, босутиниба, брентуксимаба ведотина, бригаиниба, будесонида, будесонида/формотерола, бупренорфина, кабазитаксела, кабозантиниба, капматиниба, капецитабина, карфилзомиба, химерного антигенного рецептора, сконструированного для Т-клеток (CAR-T), целекоксиба, церитиниба, цетуксимаба, чидамида, циклоспорина, цинакальцета, кризотиниба, кобиметиниба, козэнтикса, CTL019, дабигатрана, дабрафениба, дакарбазина, даклизумаба, дакомитиниба, даптомицина, даратумумаба, дарбепоэтина-альфа, дарунавира, дазатиниба, денилейкин дифтитокса, деносумаба, депакота, декслансопразола, дексметилфенидата, дексаметазона, динутуксимаба, доксициклина, дулоксетина, дувелисиба, дурвалумаба, элотузумаба, эмтрицитабина/рилпивирин/тенофовира, дисопроксил фумарата, эмтрицитабина/тенофовира/эфавиренза, эноксапарина, энсартиниба, энзалутамида, эпоэтина альфа, эрлотиниба, эзомепразола, эзопиклона, этанерцепта, эверолимуса, экземестана, эксенатида ER, эзетимиба, эзетимиба/симвастатина, фенофибрата, фиграстима, финголимода, флутиказона пропионата, флутиказона/сальметерола, фулвестранта, газива, гефитиниба, глатирамера, гозерелина ацетата, икотиниба, иматиниба, ибритумомаб тиуксетана, ибрутиниба, иделалисиба, ифосфамида, инфликсимаба, имиквимода, иммуциста, иммуно BCG, инипариба, инсулина аспарт, инсулина детемир, инсулина гларгин, инсулина лизпро, интерферона-альфа, интерферона-альфа-1b, интерферона-альфа-2a, интерферона-альфа-2b, интерферона-бета, интерферона-бета-1a, интерферона-бета-1b, интерферона-гамма-1a, лапатиниба, ипилимумаба, ипратропия бромид/сальбутамол, иксазомиба, канума, ланреотида ацетата, леналидомида, леналиомида, ленватиниба мезилата, летрозолола, левотироксина, лидокаина, линезолида, лираглутида, лисдексамфетамина, LN-144, лорлатиниба, мемантина, метилфенидата, метопролола, мекиниста, мерицитабина/рилпивирин/тенофовир модафинила, мометазона,

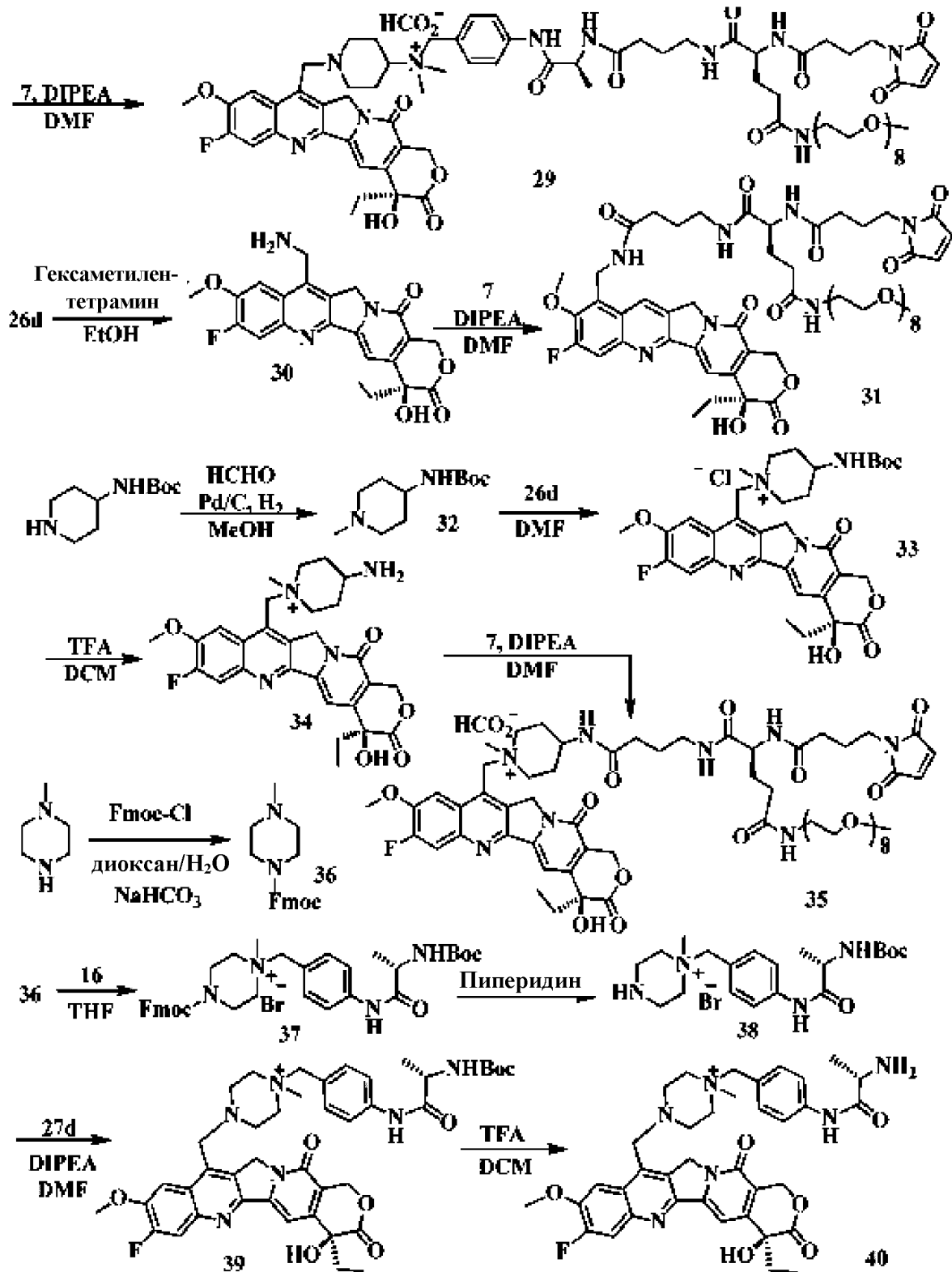
мицидака-С, нецитумумаба, нератиниба, нилотиниба, нирапариба, ниволумаба, офатумумаба, обинутузумаба, олапариба, олмесартана, олмесартана/гидрохлортиазида, омализумаба, сложных этиловых эфиров омега-3-жирных кислот, онкорина, осельтамивира, осимертиниба, оксикодона, палбоциклиба, паливизумаба, панитумумаба, панобиностата, пазопаниба, пембролизумаба, антитела к PD-1 (белку 1 программируемой клеточной смерти), антитела к PD-L1 (лиганду белка 1 программируемой клеточной смерти), пеметрекседа, пертузумаба, пневмококковой конъюгатной вакцины, помалидомида, прегабалина, Proscavax (вакцины против рака предстательной железы), пропранолола, кветиапина, рабепразола, хлорида радия 223, ралоксифена, ралтегравира, рамуцирумаба, ранибизумаба, регорафениба, рибоциклиба, ритуксимаба, ривароксабана, ромидепсина, розувастатина, руксолитиниба фосфата, сальбутамола, саволитиниба, семаглутида, севеламера, силденафила, силтуксимаба, сипулейцела-Т, ситаглиптина, ситаглиптина/метформина, солифенацина, соланезумаба, сонидегиба, сорафениба, сунитиниба, такролимуса, такримуса, тадалафила, тамоксифена, тафинлара, талимоген лагерпарепвека, талазопариба, телапревира, темозоломида, темсиролимуса, тенофовира/эмтрицитабина, тенофовир дизопроксила fumarата, тестостерона геля, талидомида, TICE[®] BCG, тиотропия бромида, тисагенлеклейсела, торемифена, траметиниба, трастузумаба, трабектедина (эктеинасцидина 743), траметиниба, тремелимумаба, трифлуридина/типипирацила, третиноина, уро-БСЖ, устекинумаба, валсартана, велипариба, вандетаниба, вемурафениба, венетоклакса, вориностата, зив-афлиберцепта, зоставакса и их аналогов, производных, фармацевтически приемлемых солей, их носителей, разбавителей или эксципиентов либо комбинация всех перечисленных выше агентов.



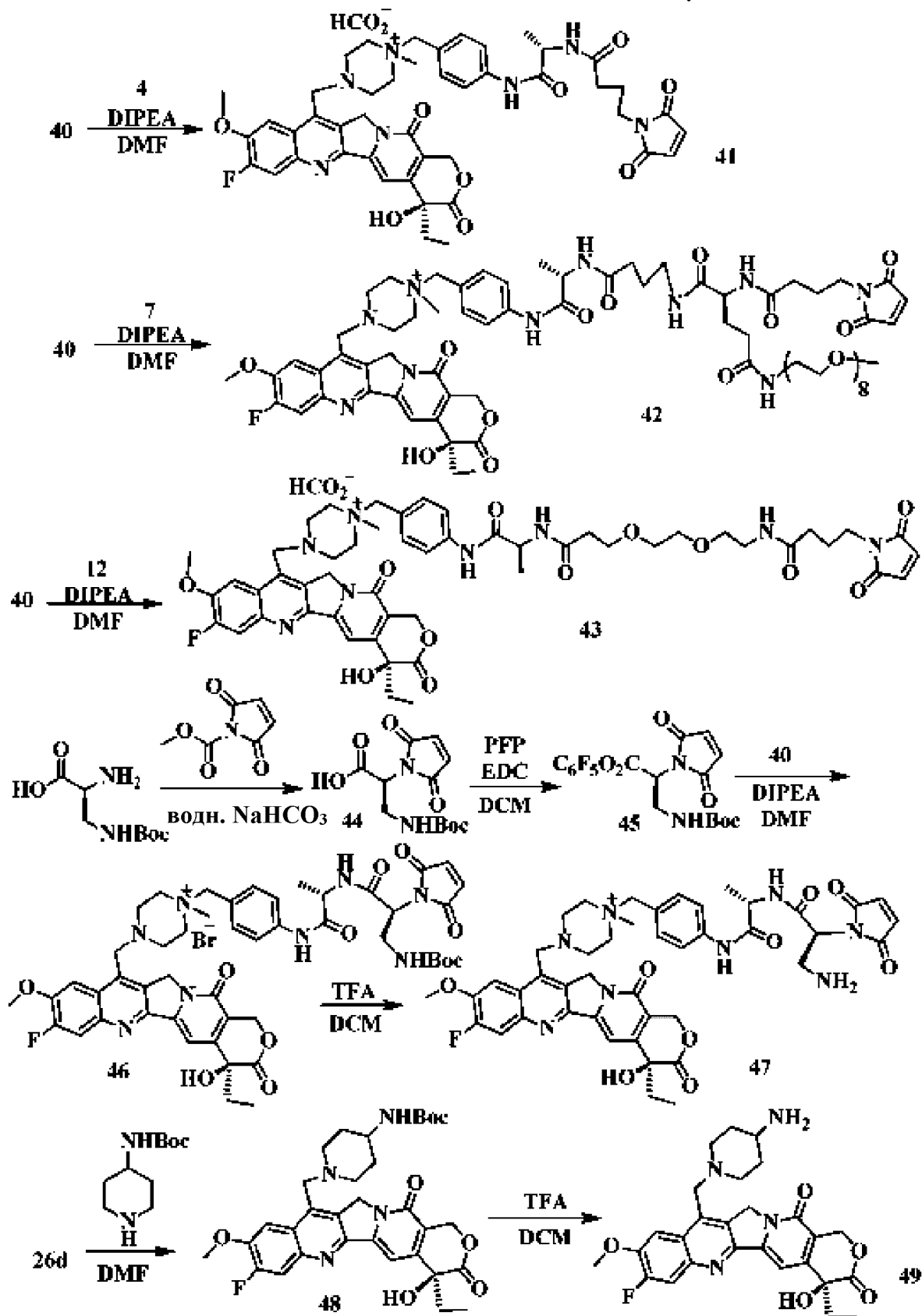
Фиг. 1



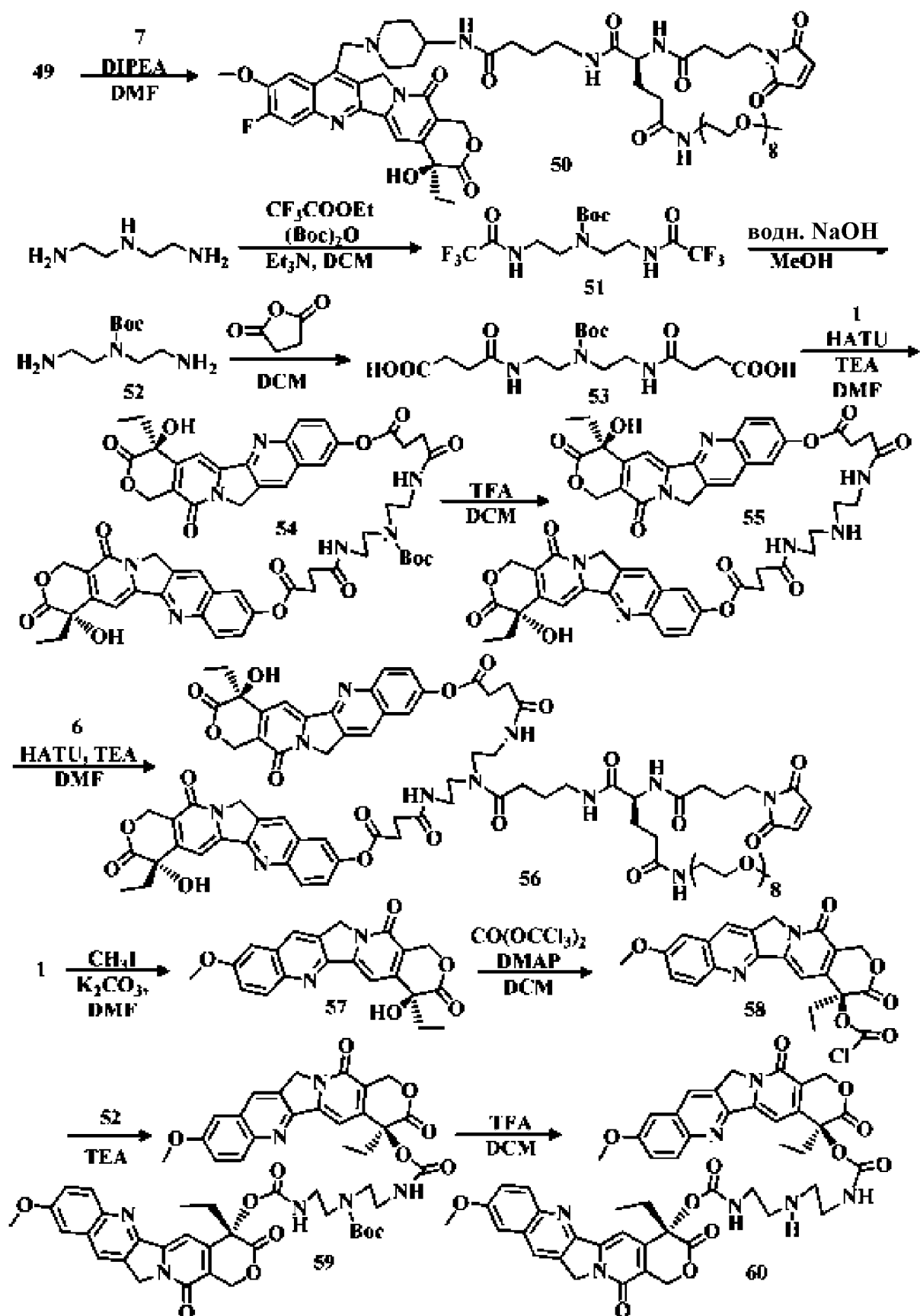
Фиг. 2



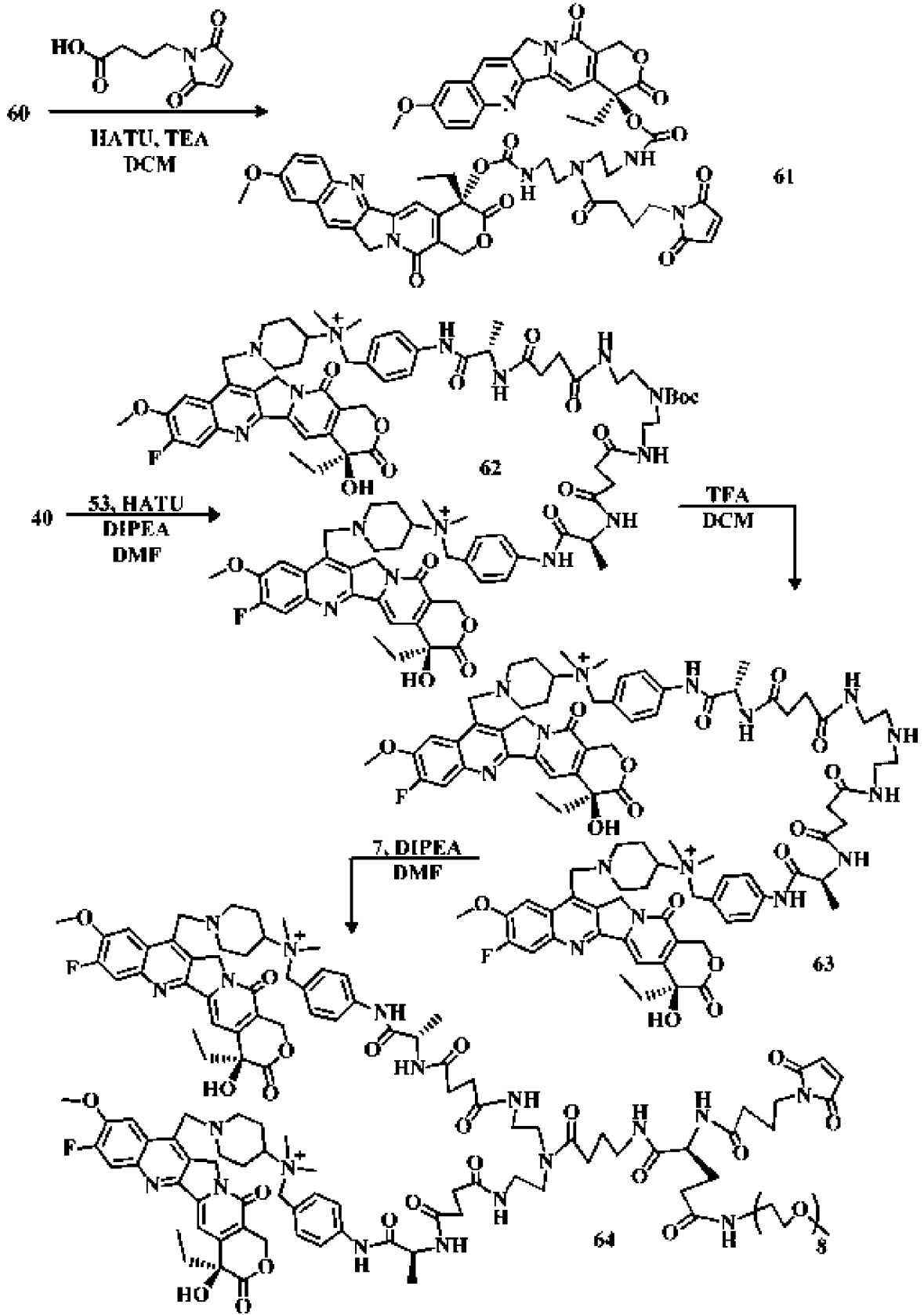
Фиг. 3



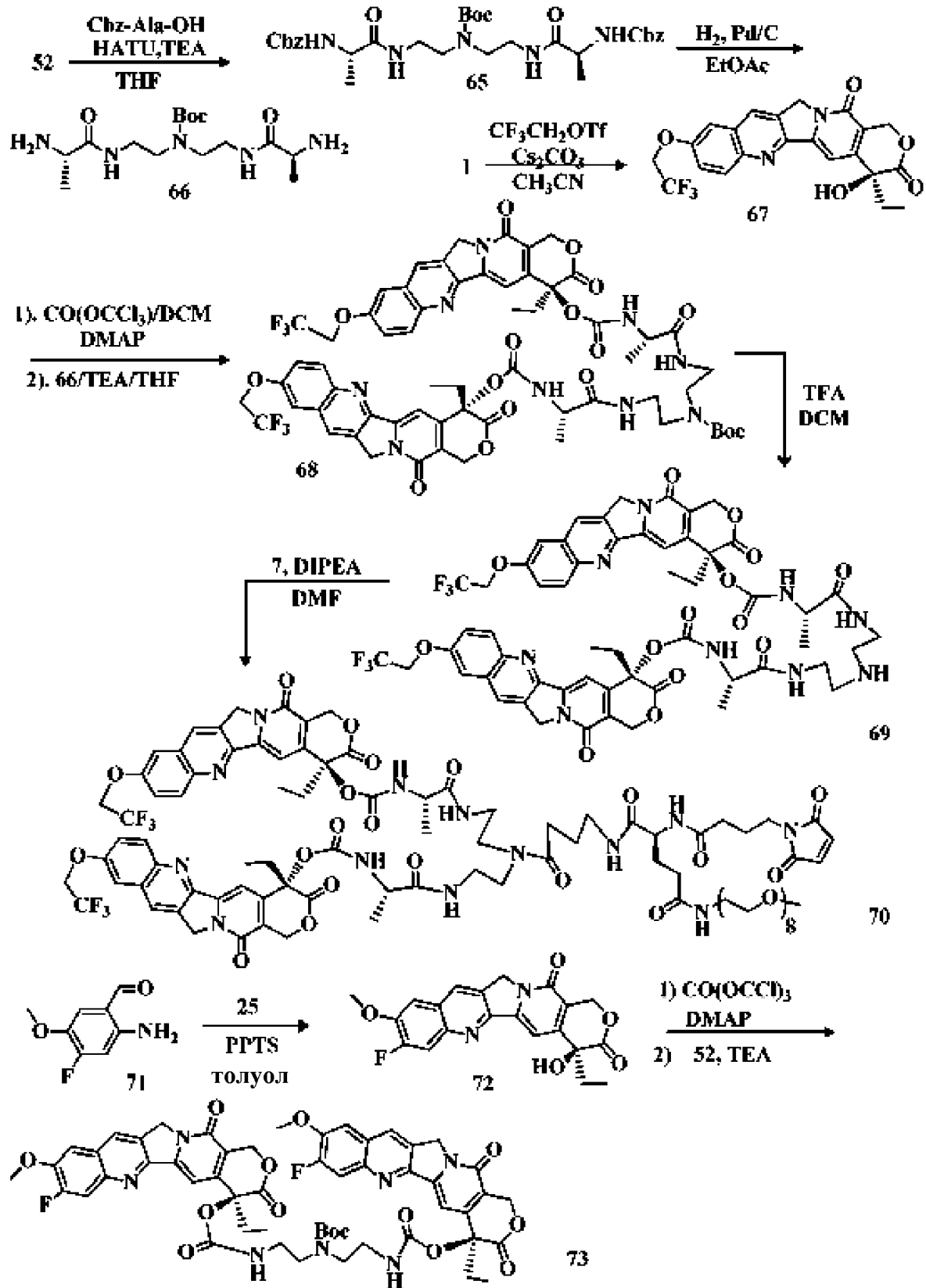
Фиг. 4



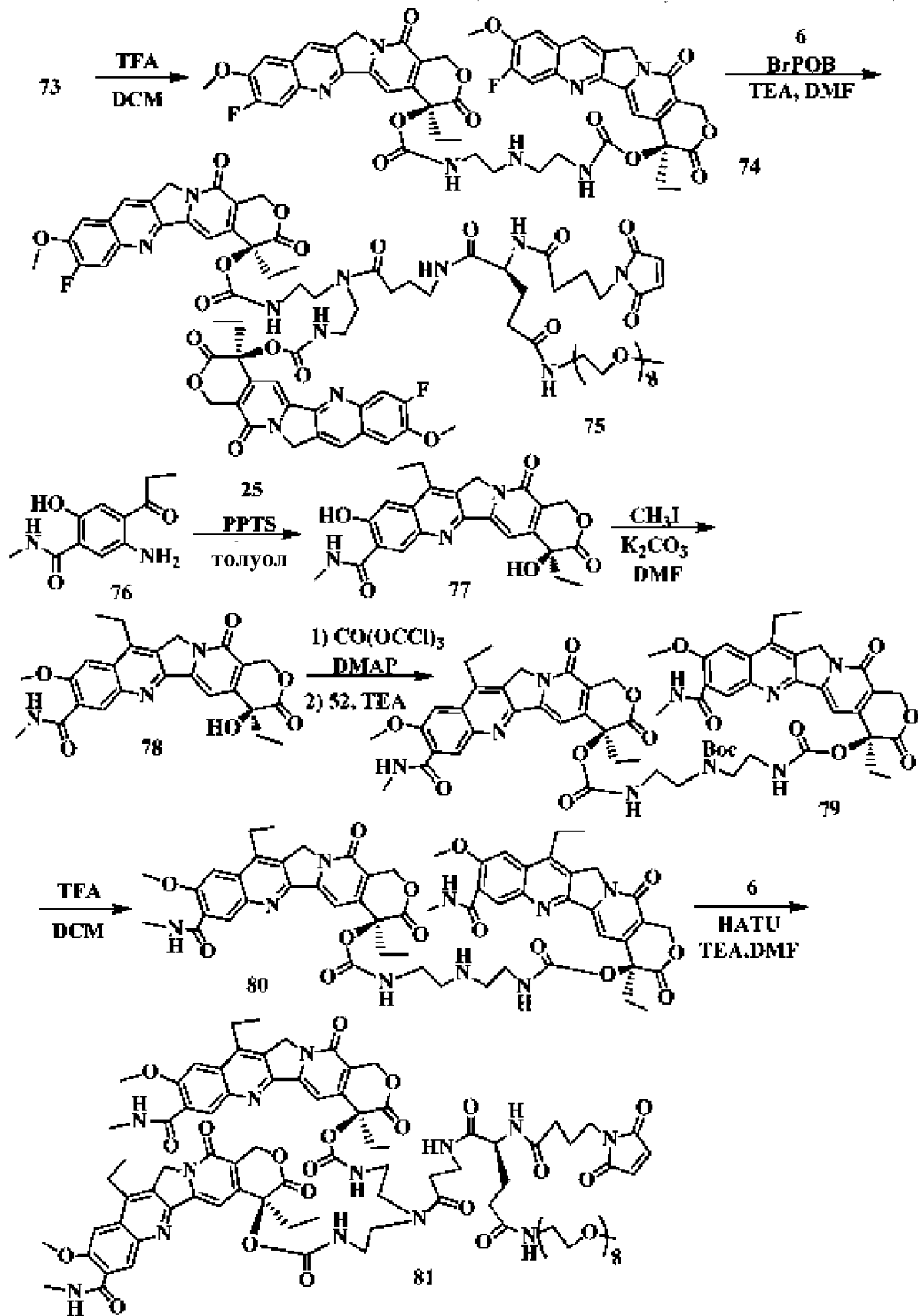
Фиг. 5



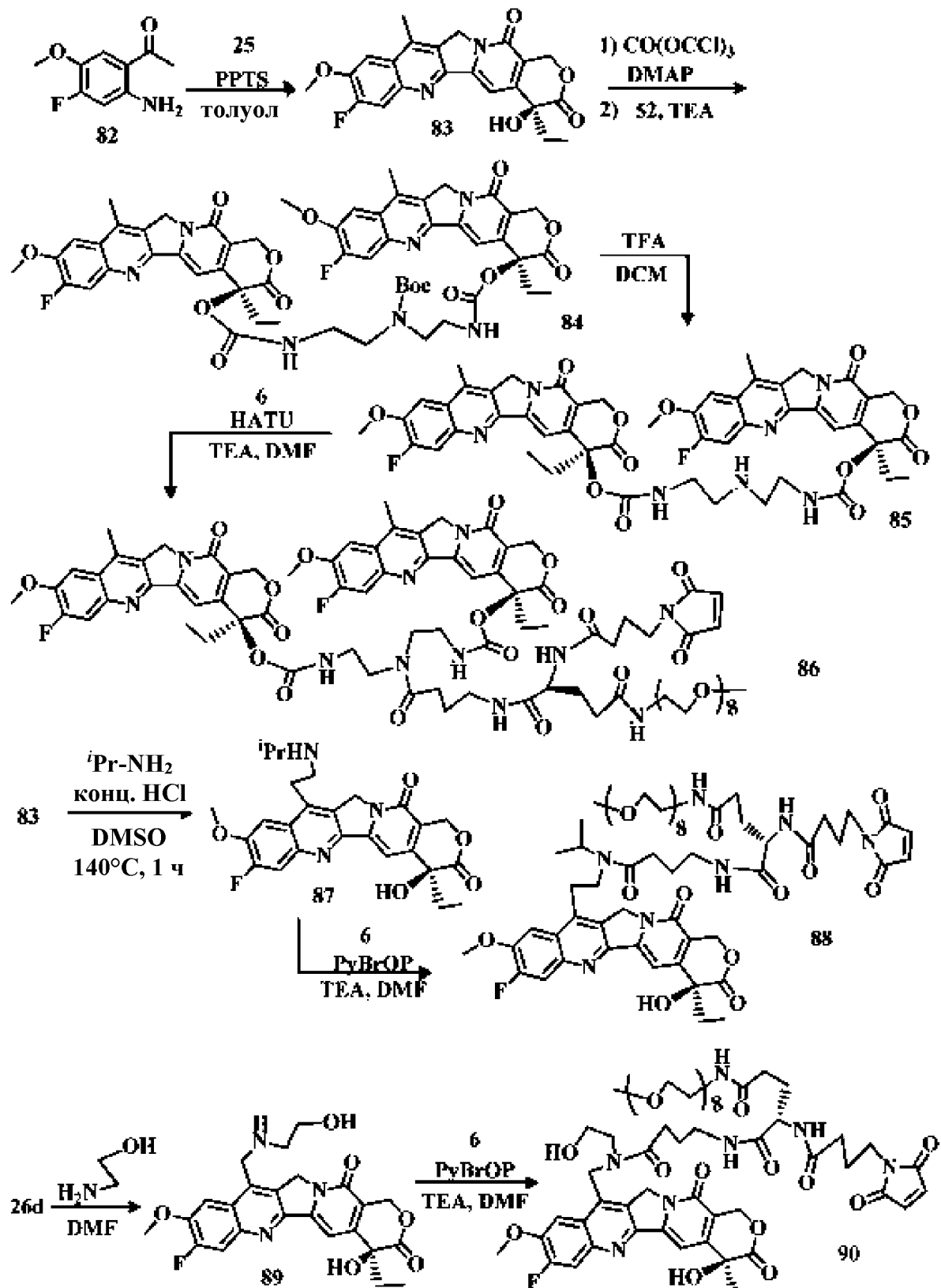
Фиг. 6



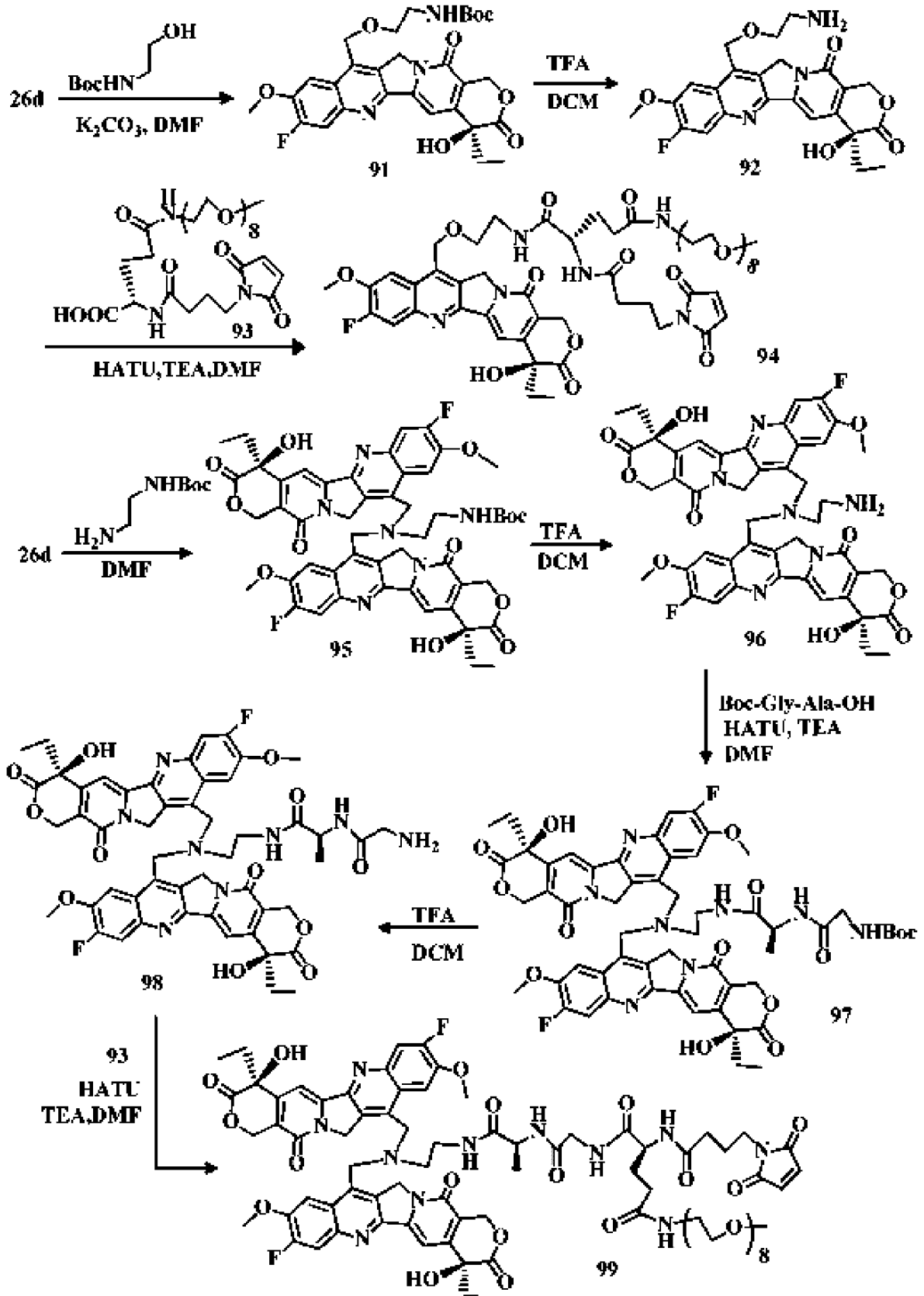
Фиг. 7



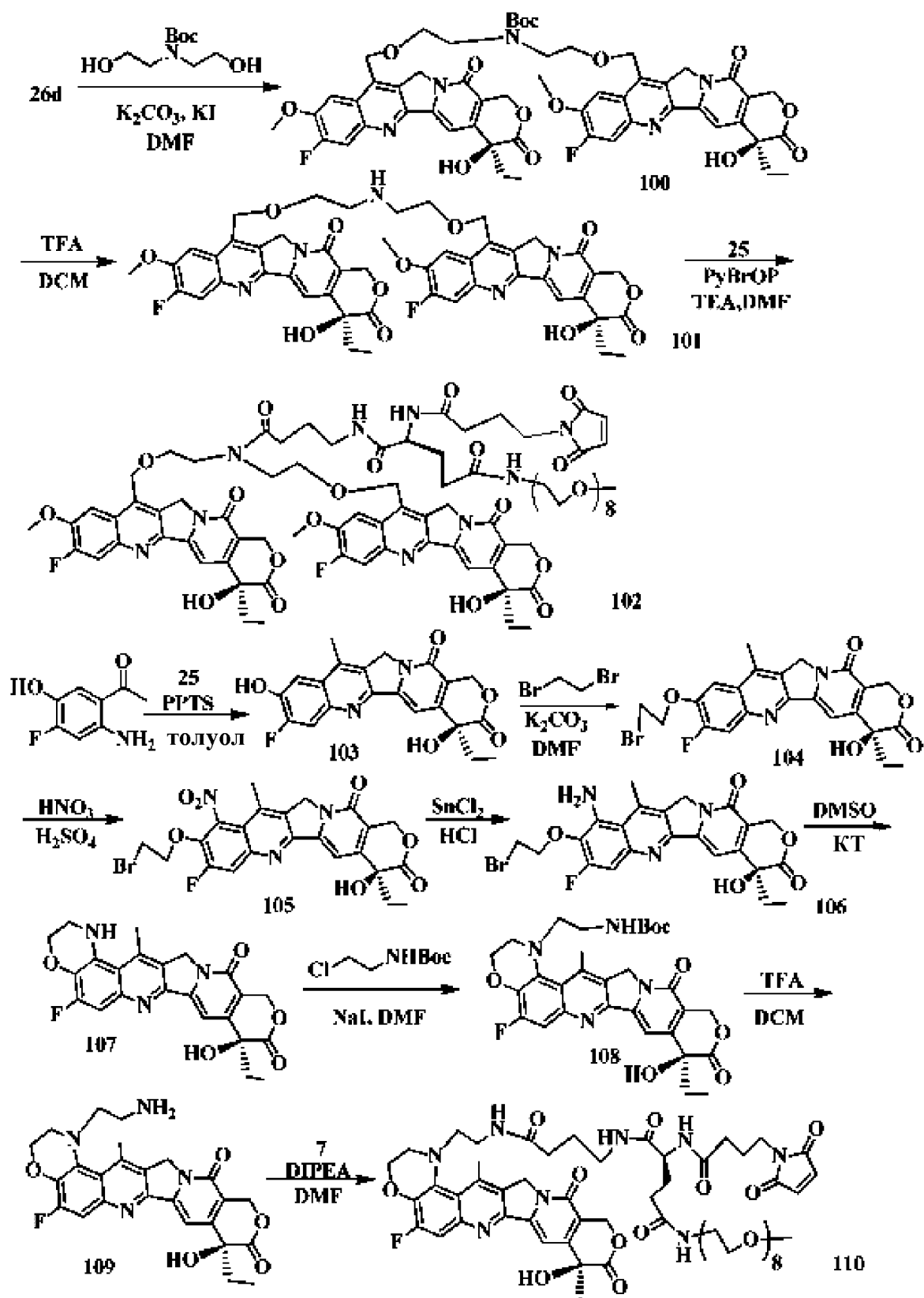
Фиг. 8



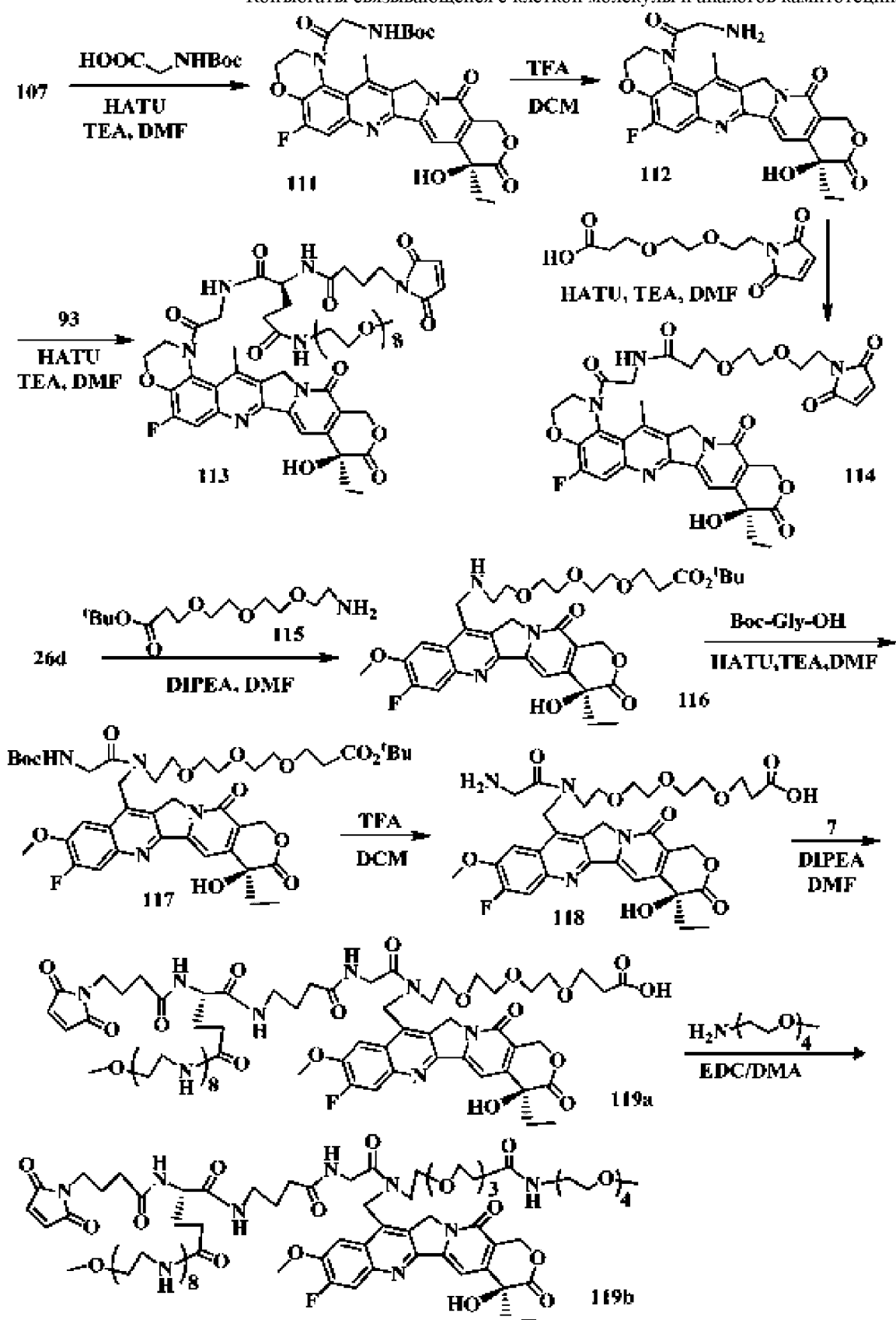
Фиг. 9



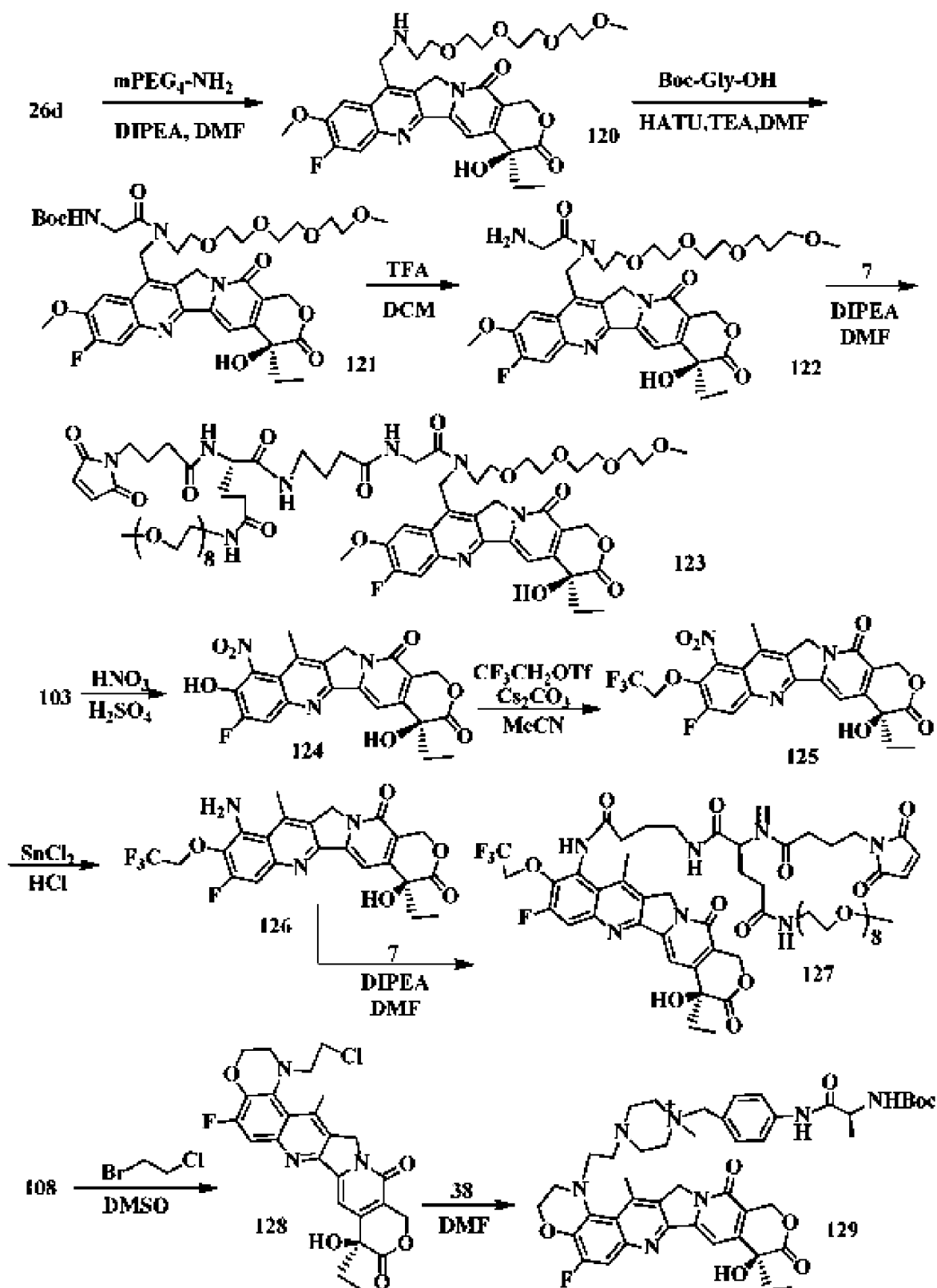
Фиг. 10



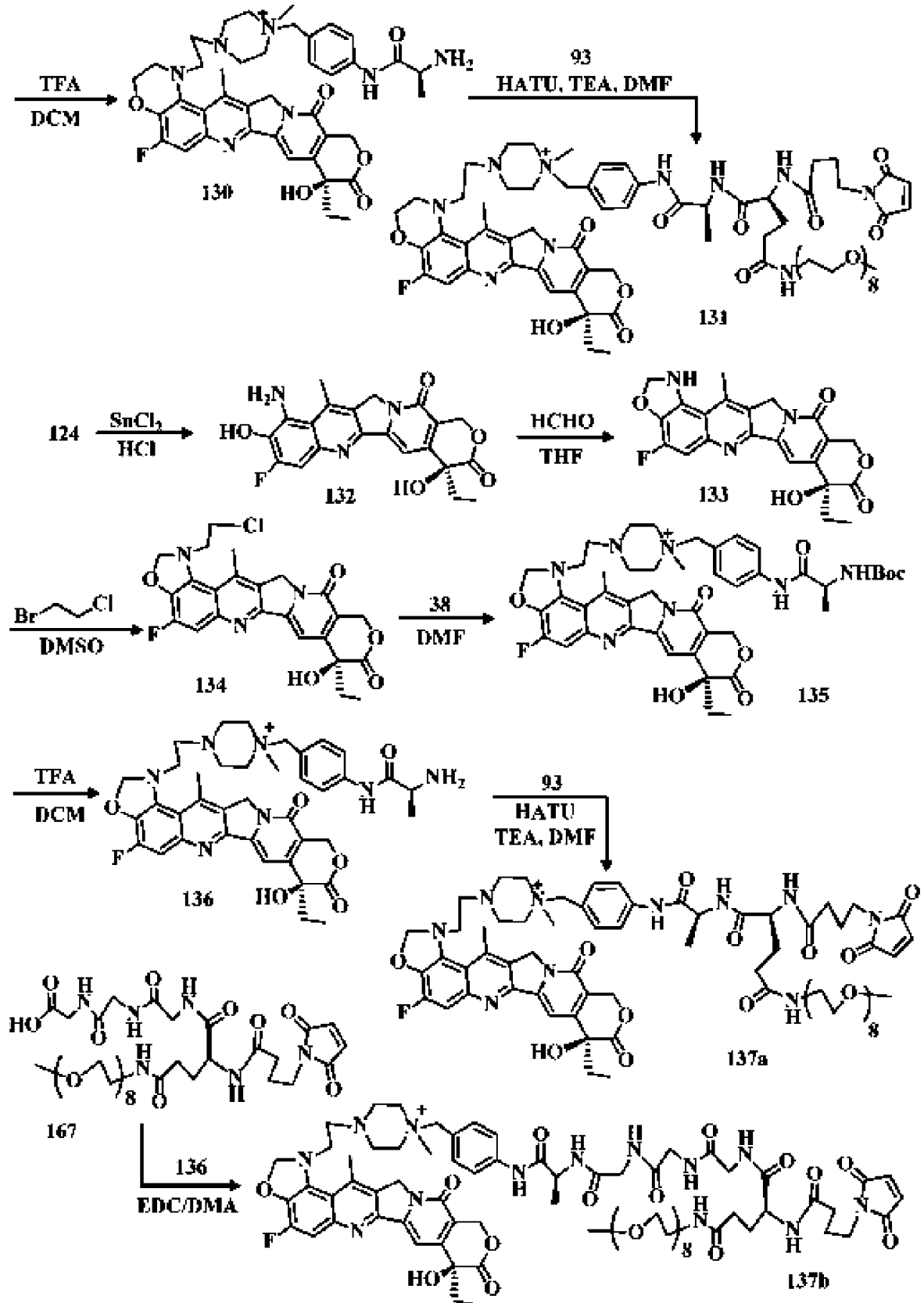
Фиг. 11



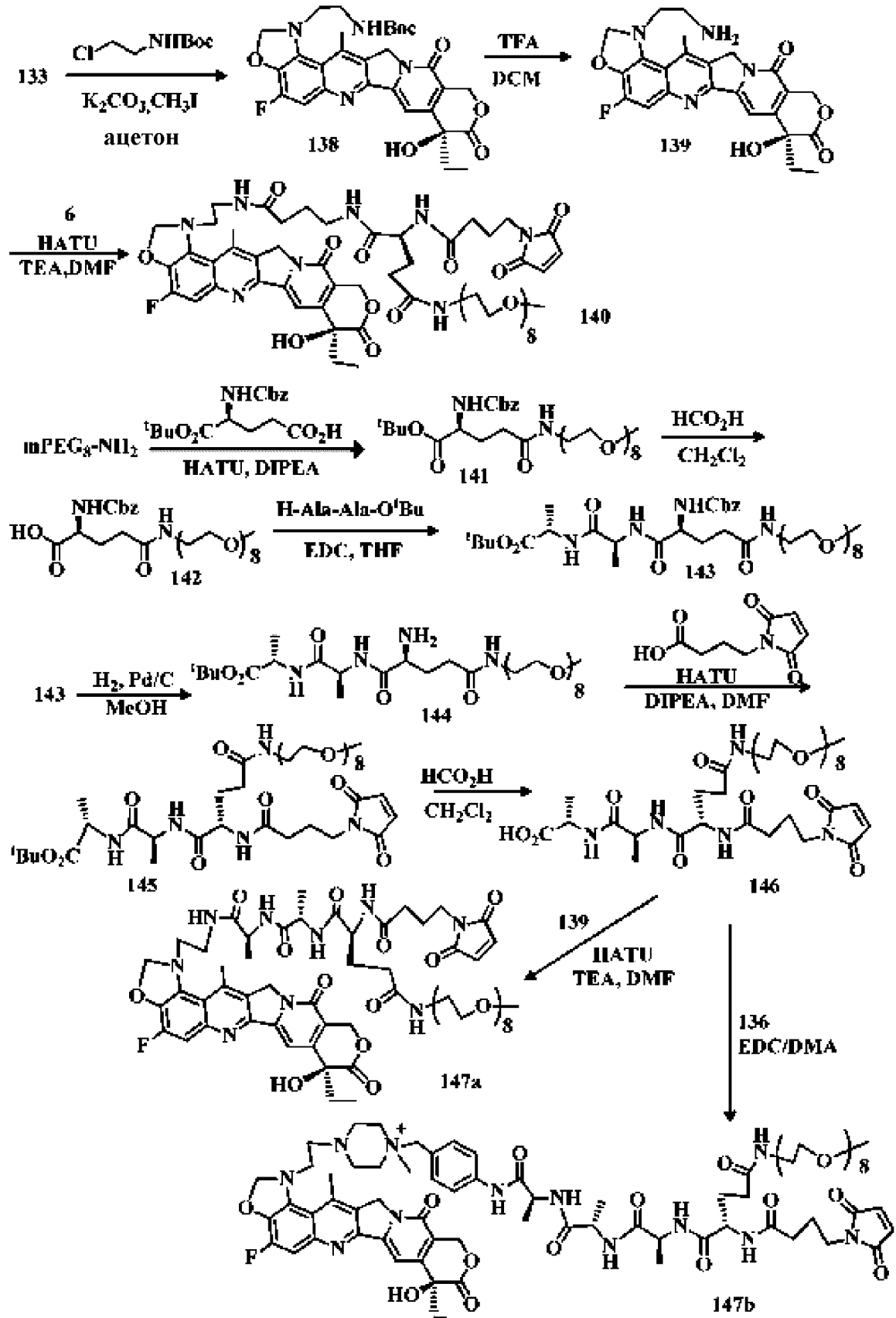
Фиг. 12



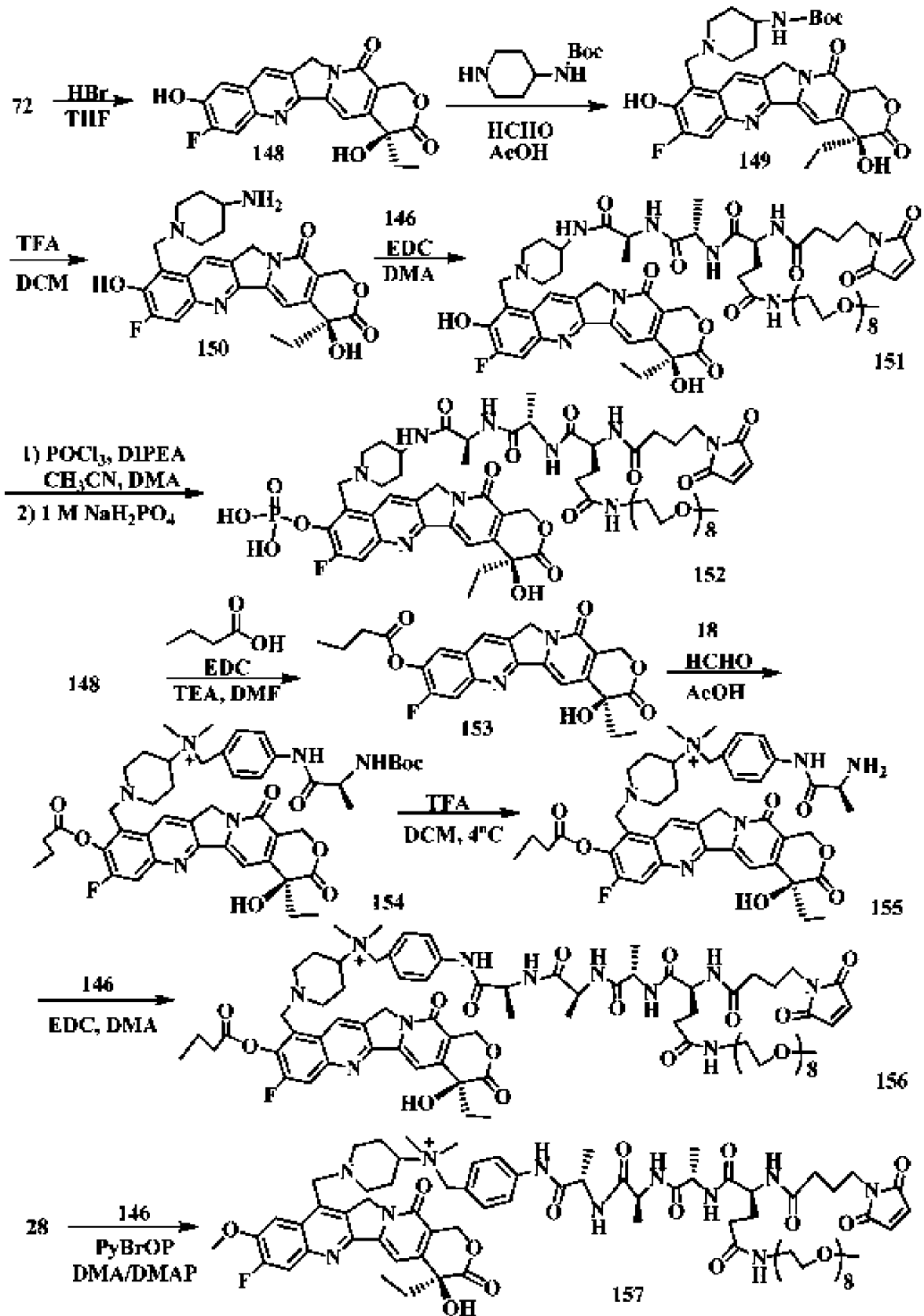
Фиг. 13



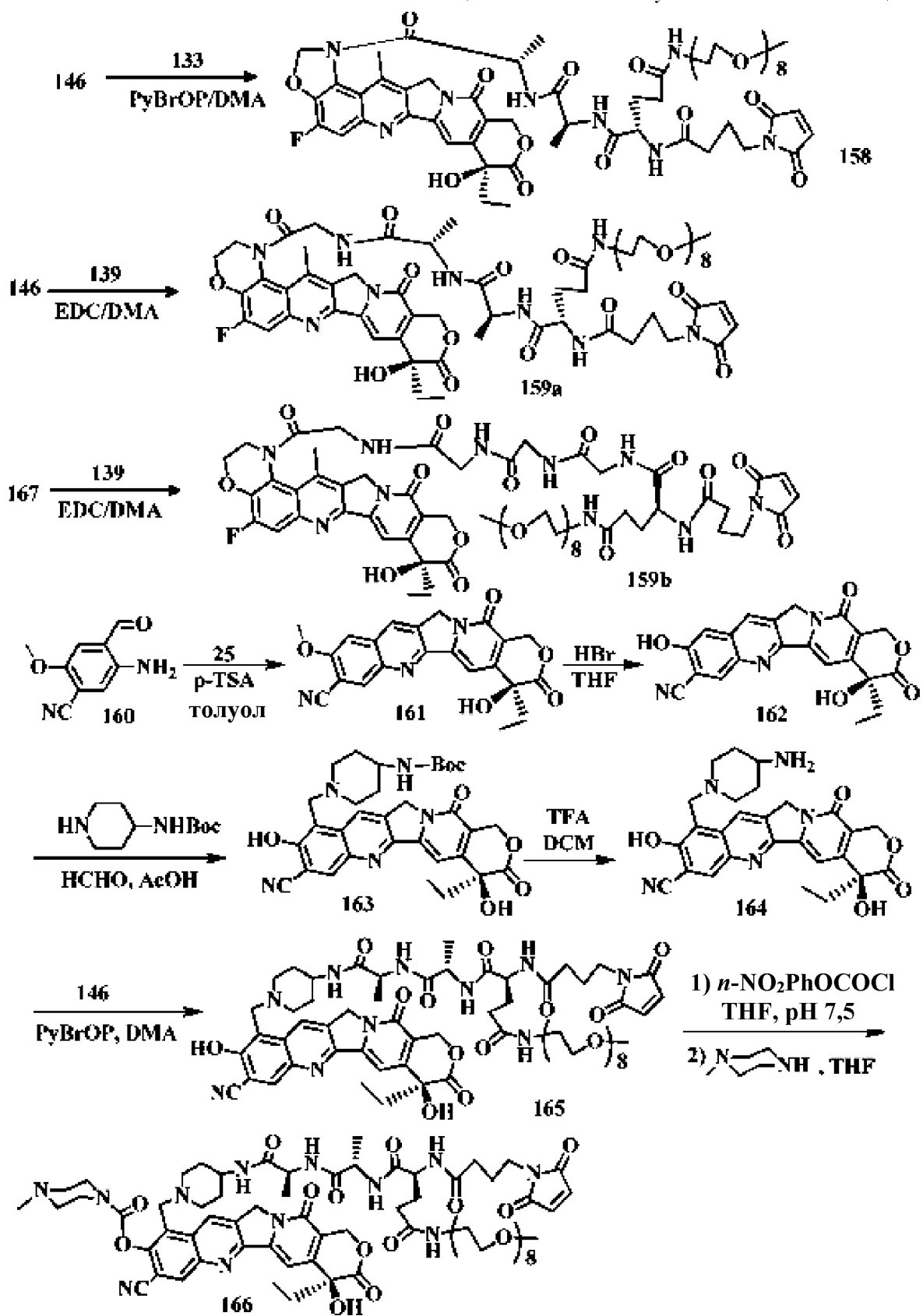
Фиг. 14



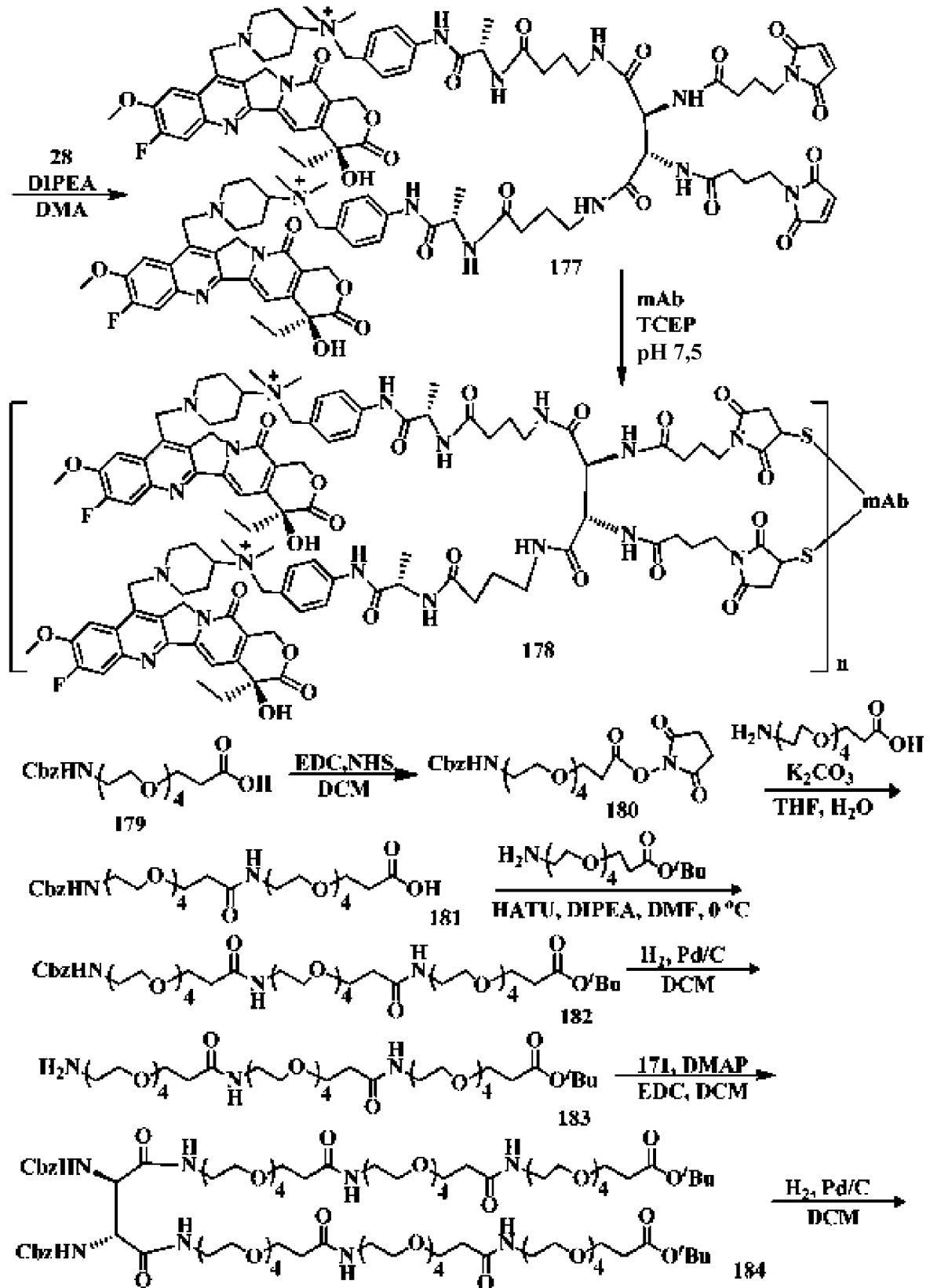
Фиг. 15



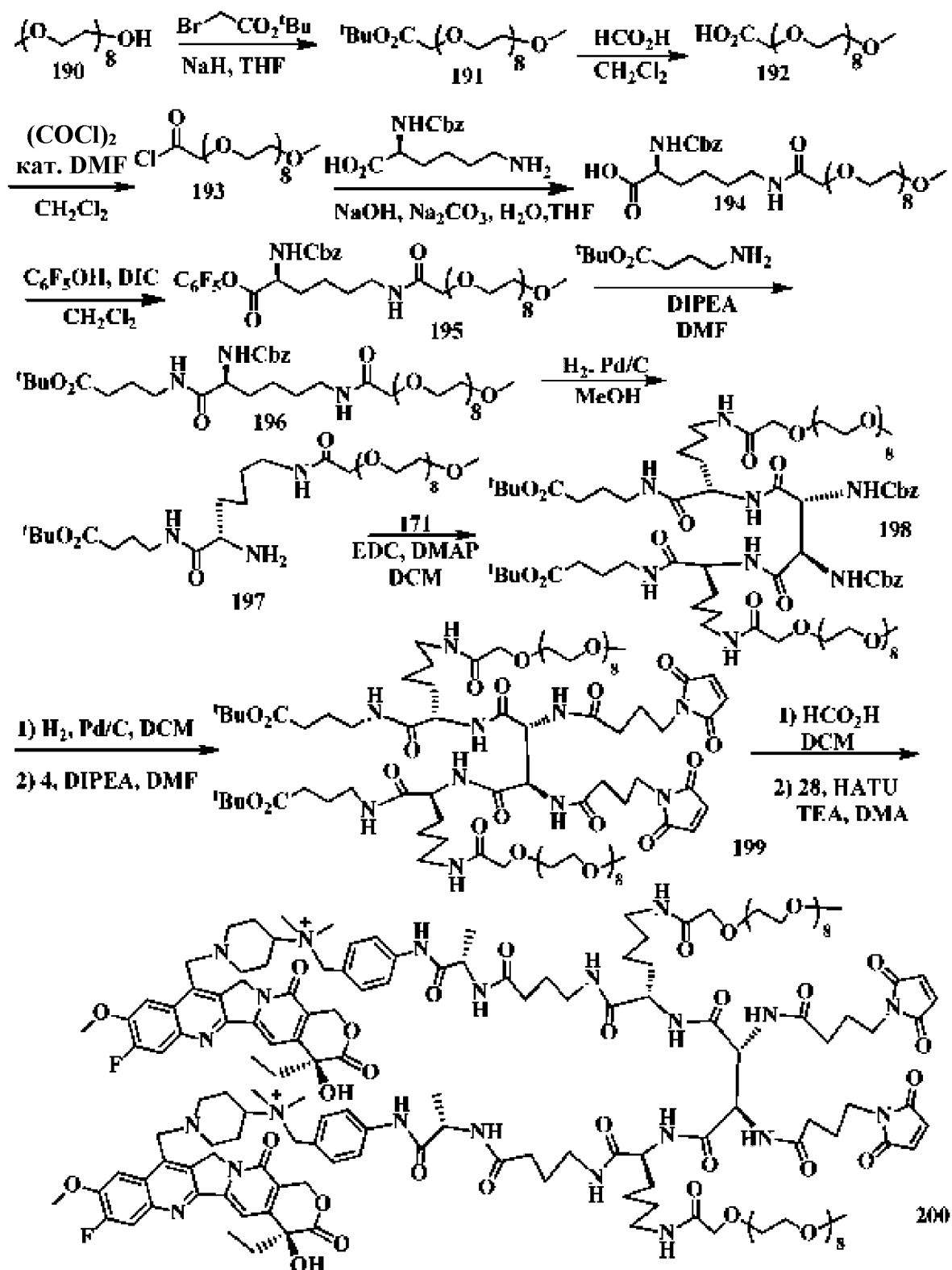
Фиг. 16



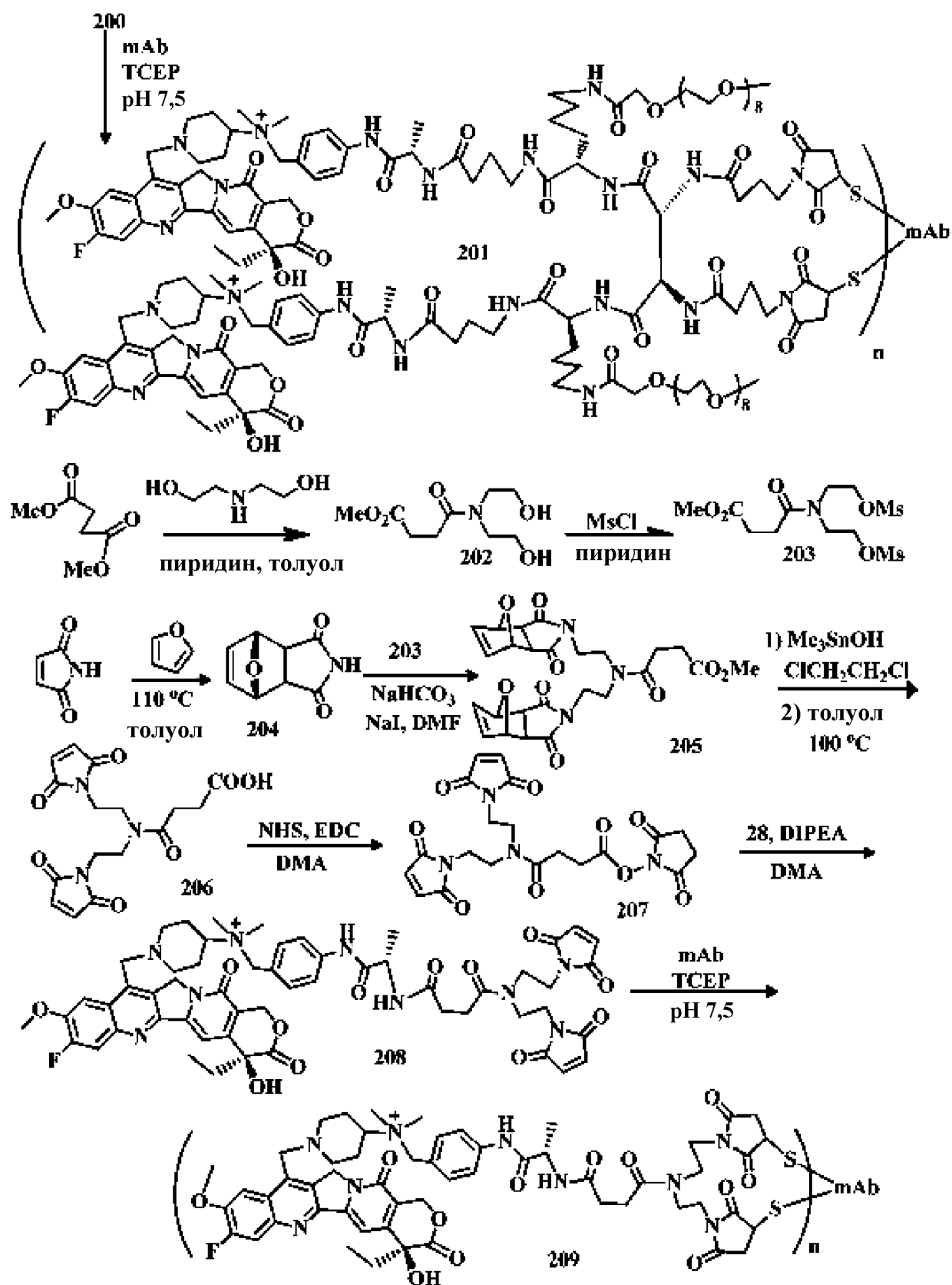
Фиг. 17



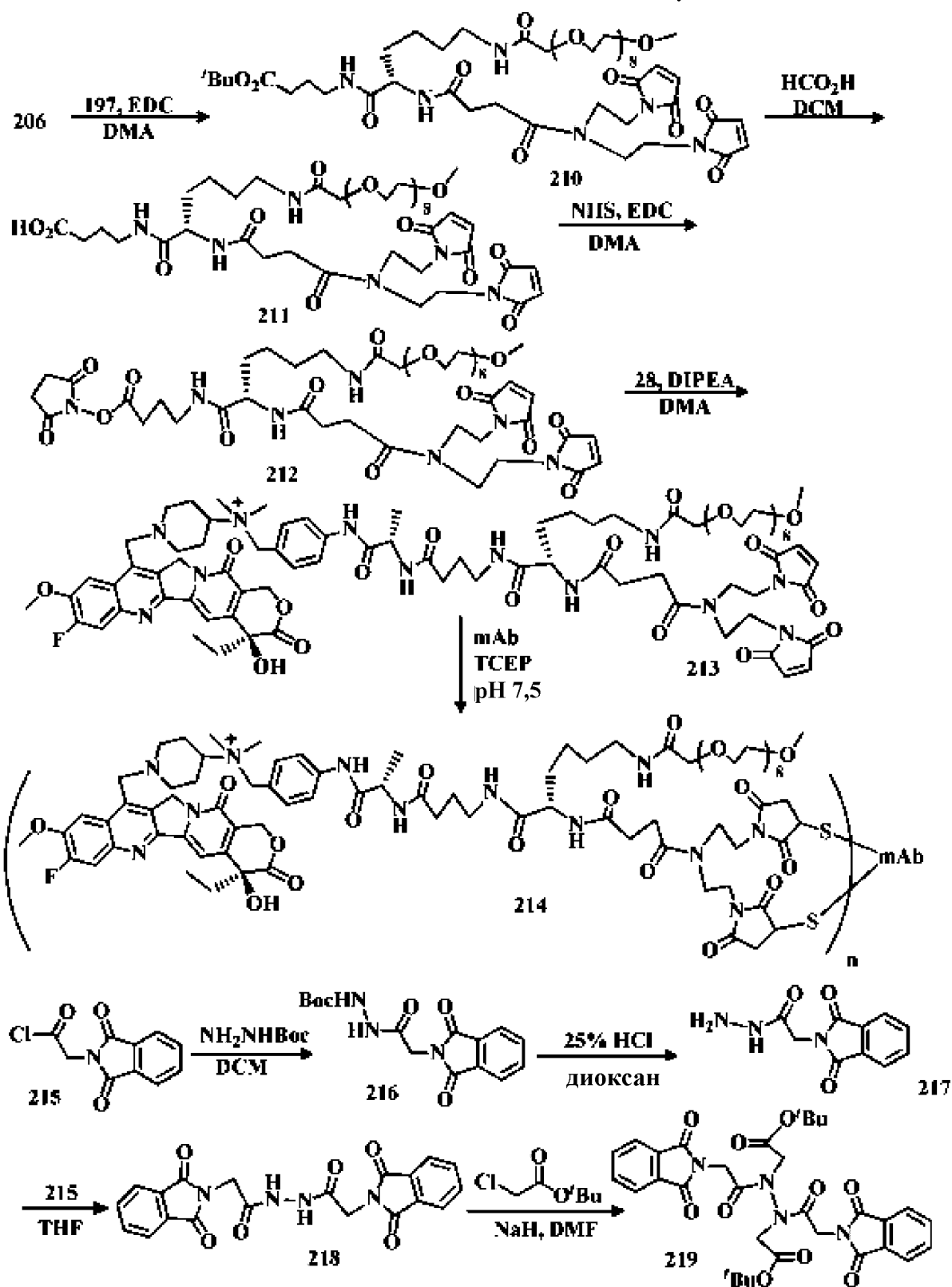
Фиг. 19



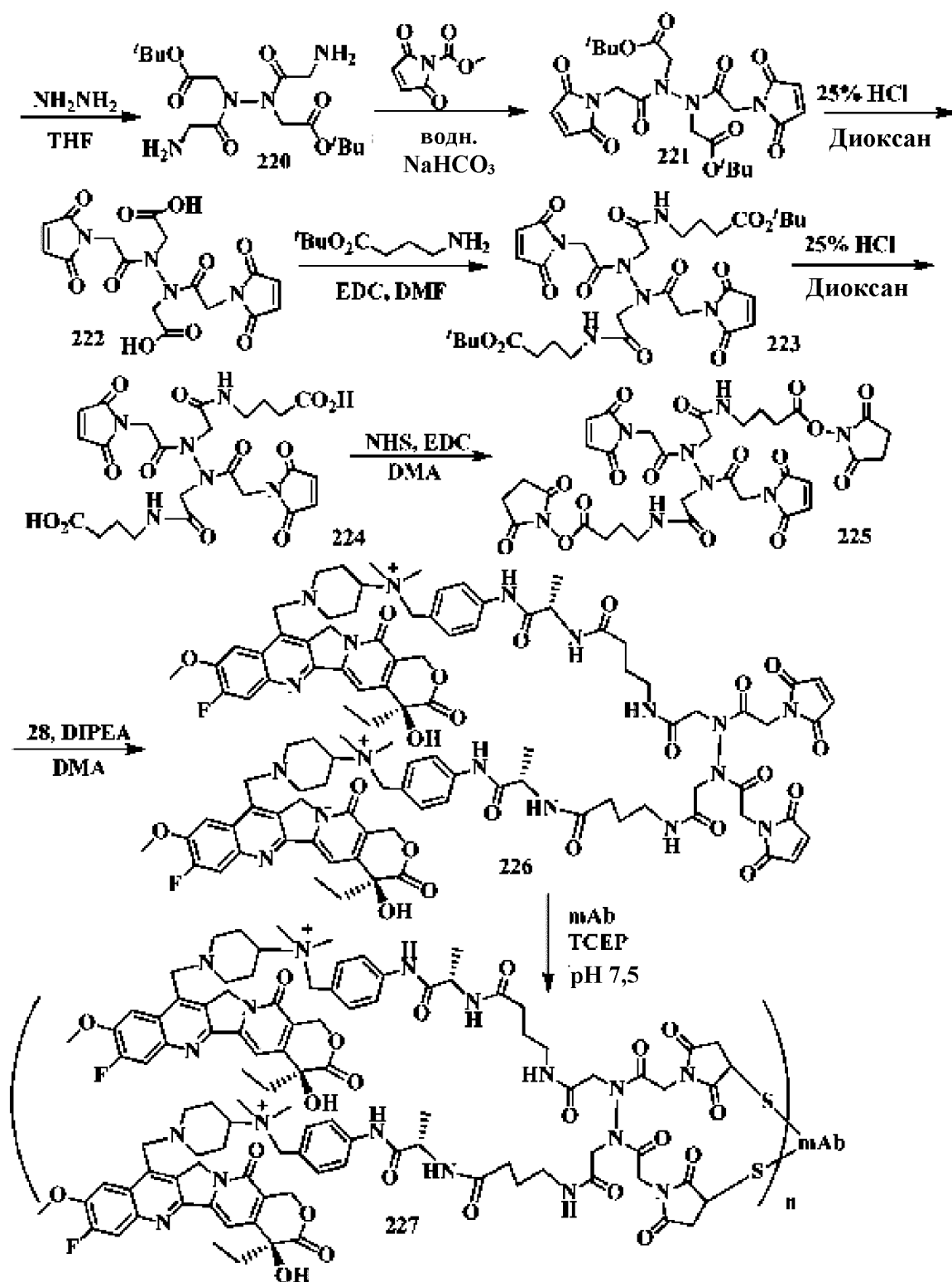
Фиг. 21



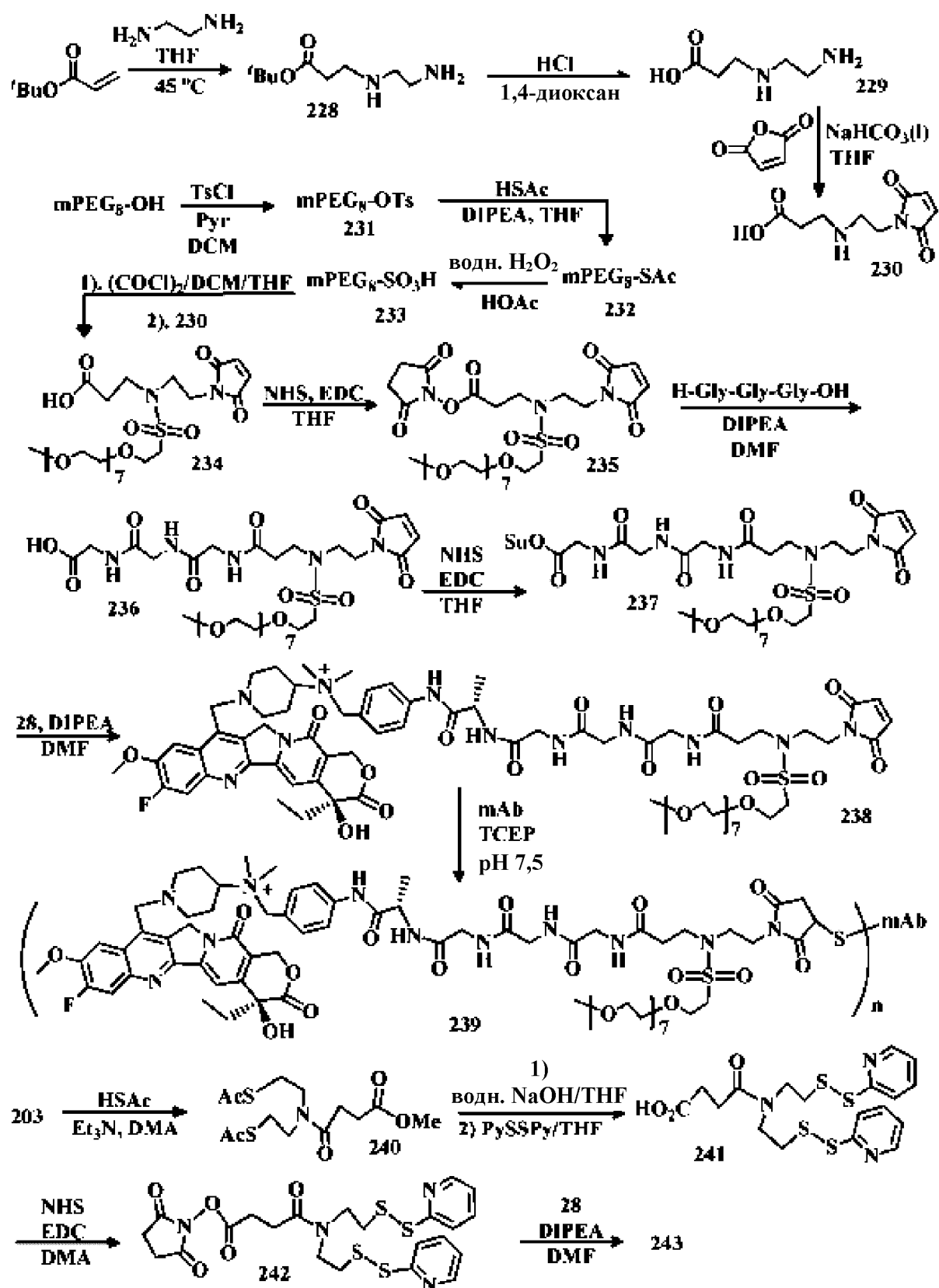
Фиг. 22



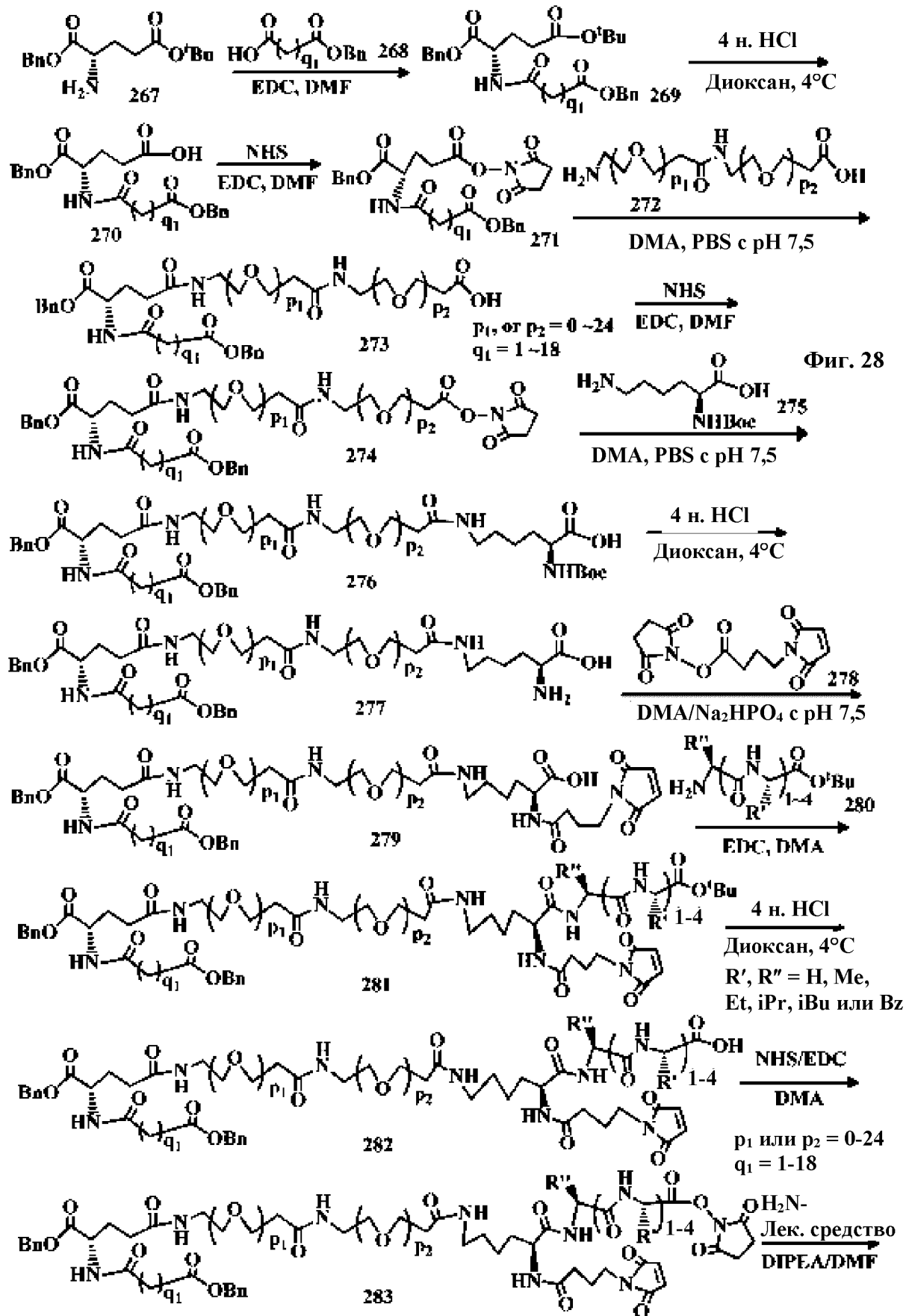
Фиг. 23



Фиг. 24

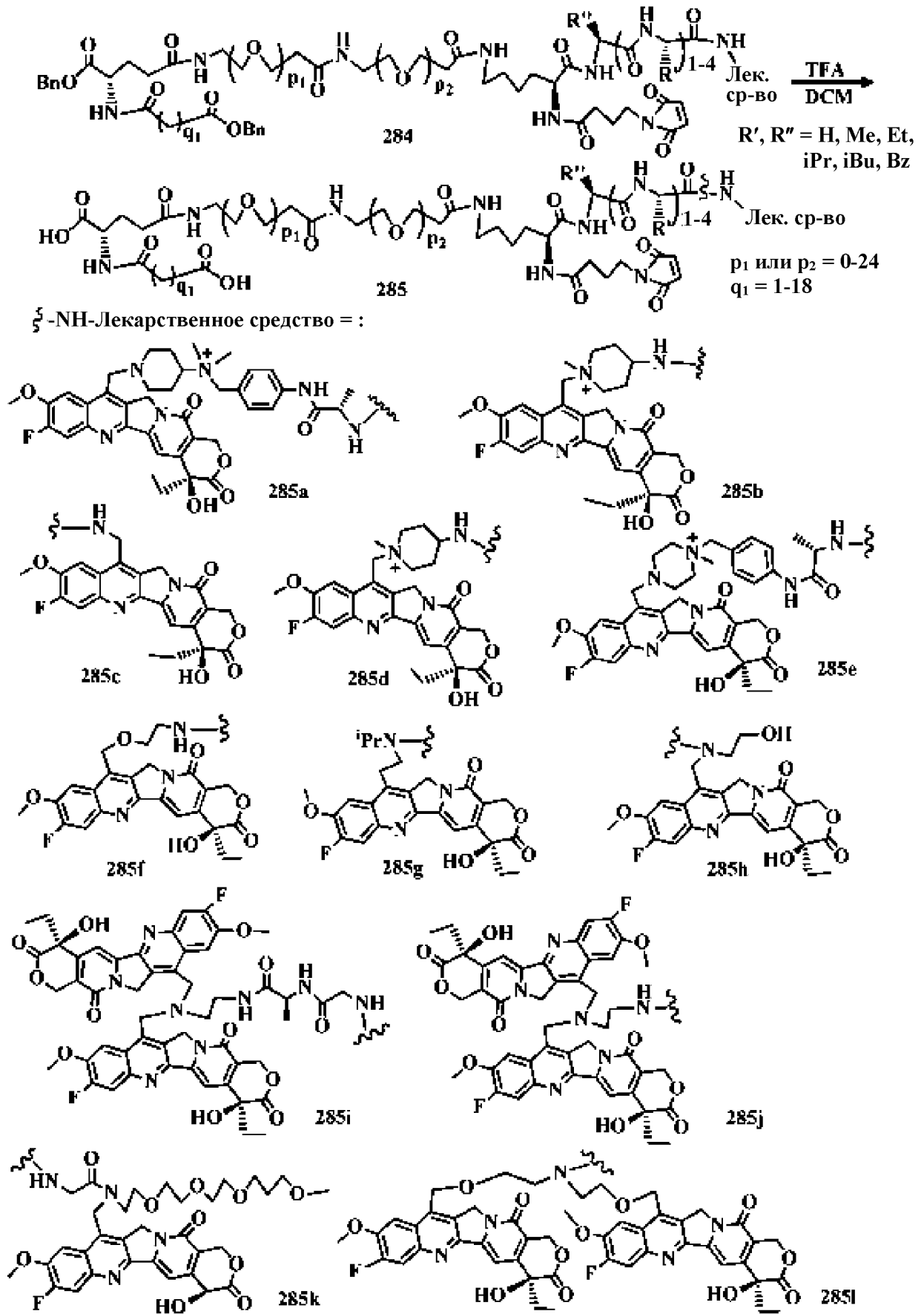


Фиг. 25

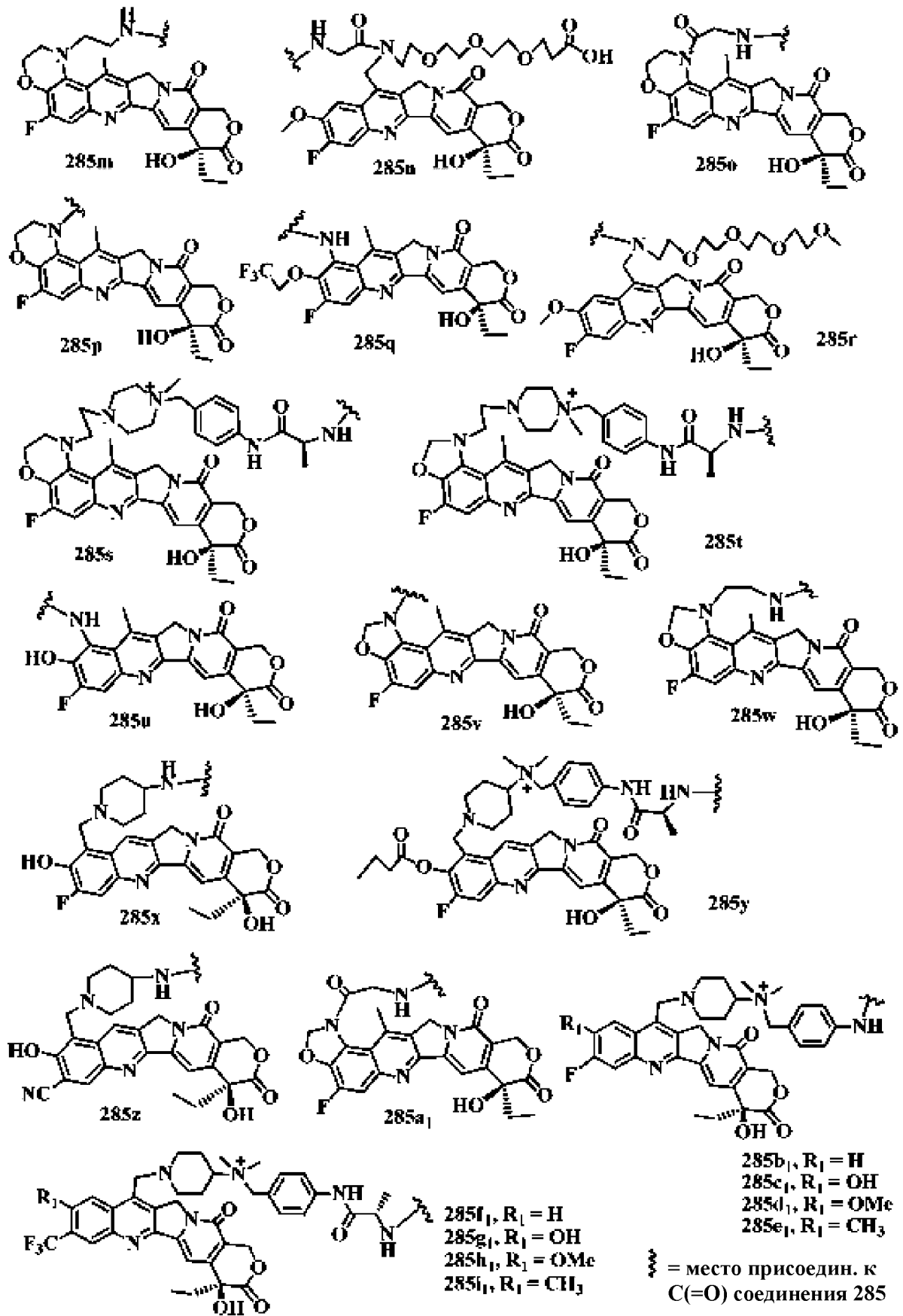


Фиг. 28

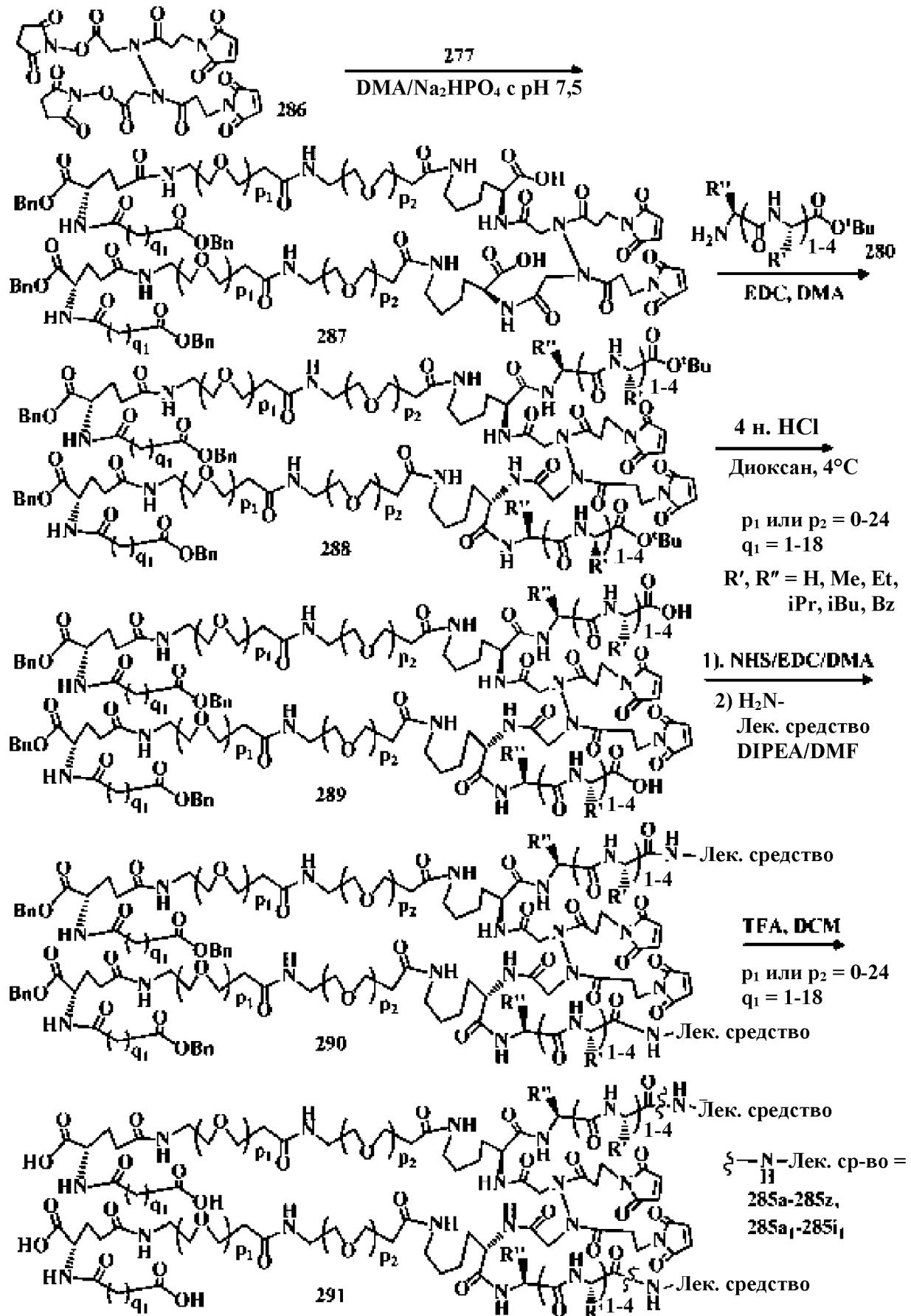
Фиг. 28



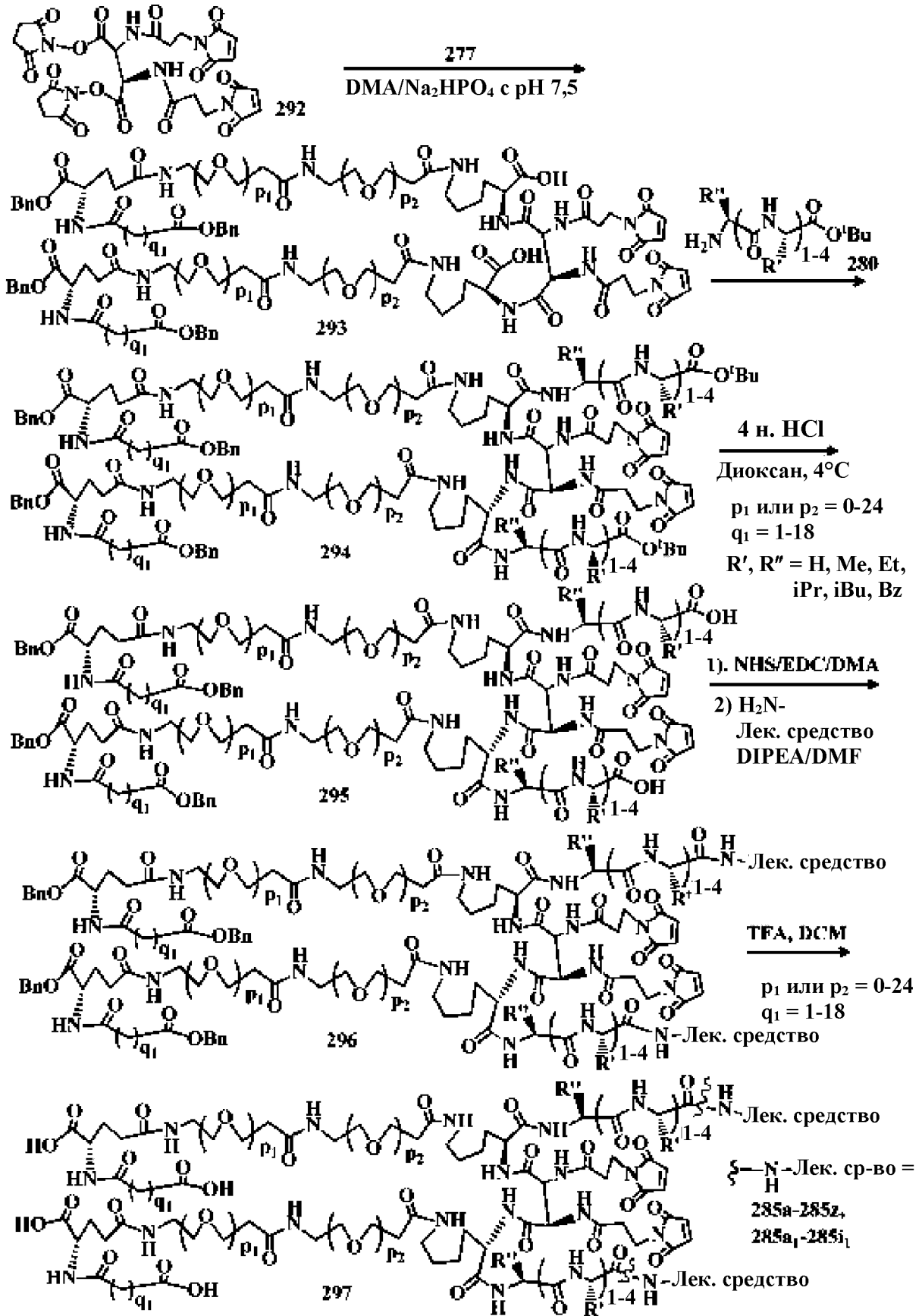
Фиг. 29-1



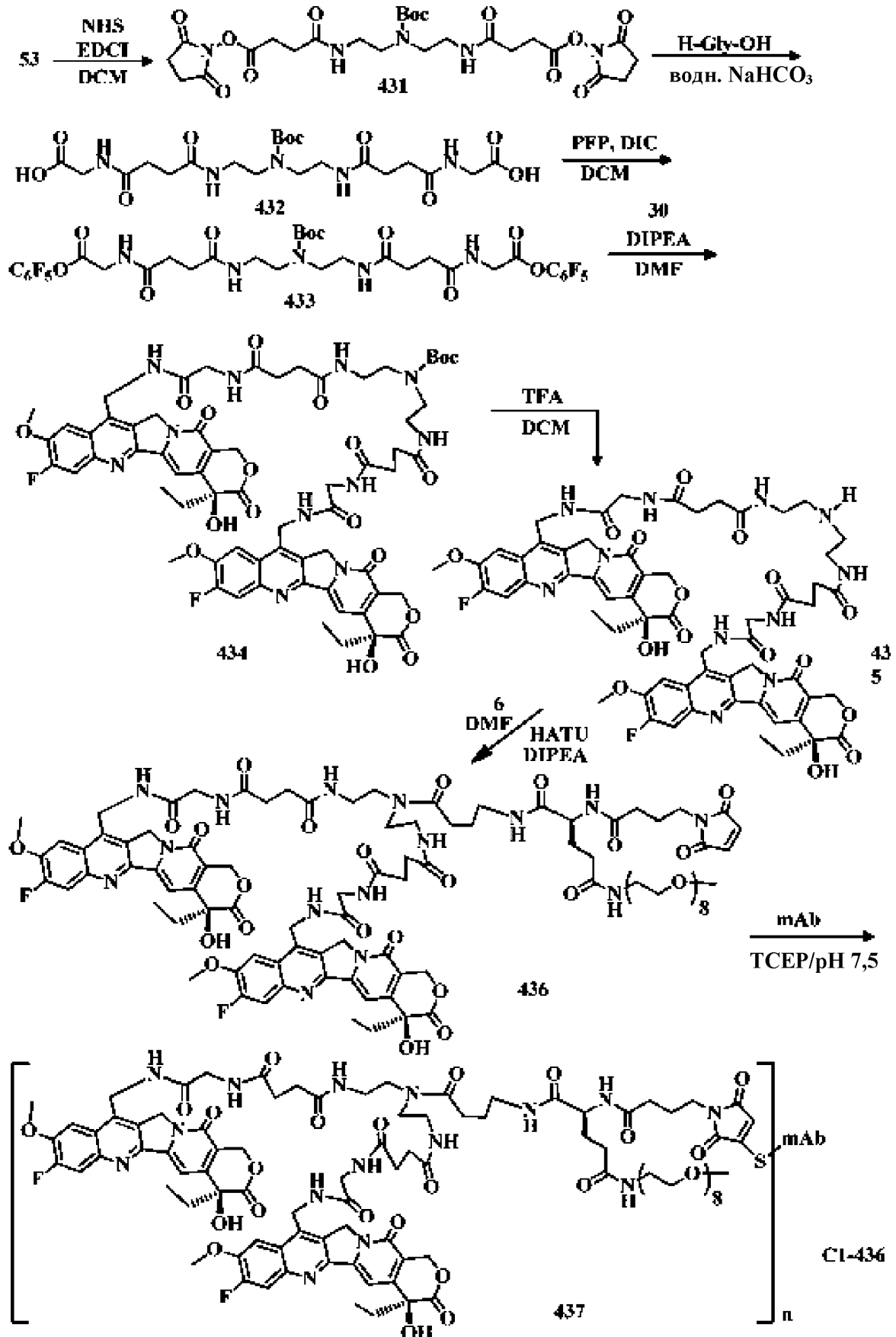
Фиг. 29-2



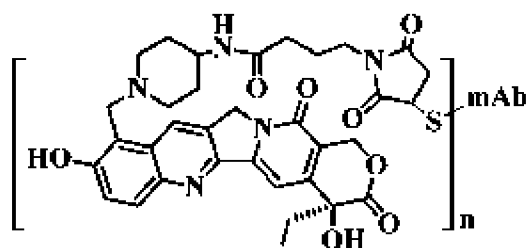
Фиг. 30



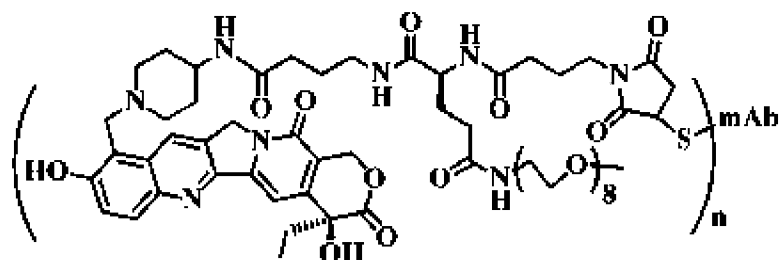
Фиг. 31



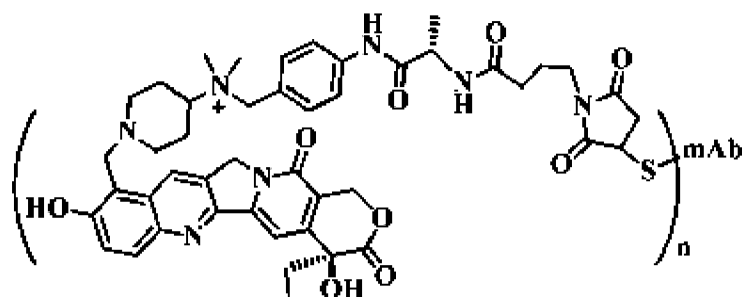
Фиг. 32



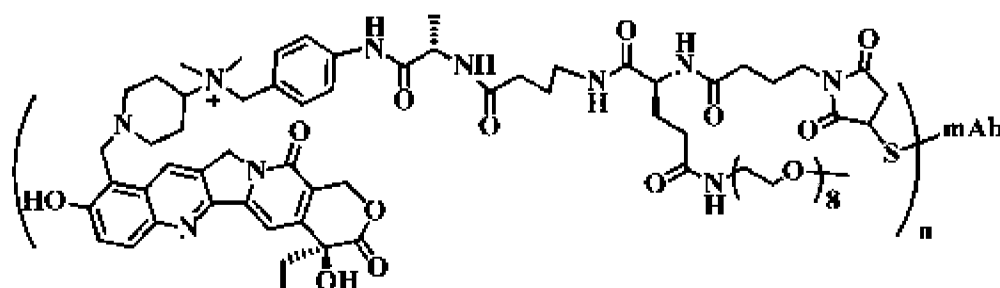
C1-005,



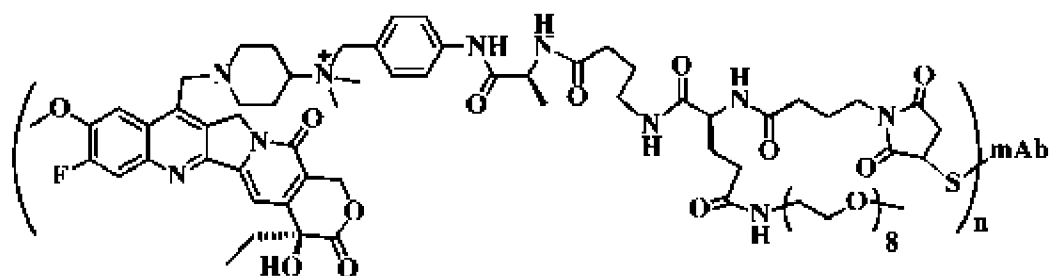
C1-008,



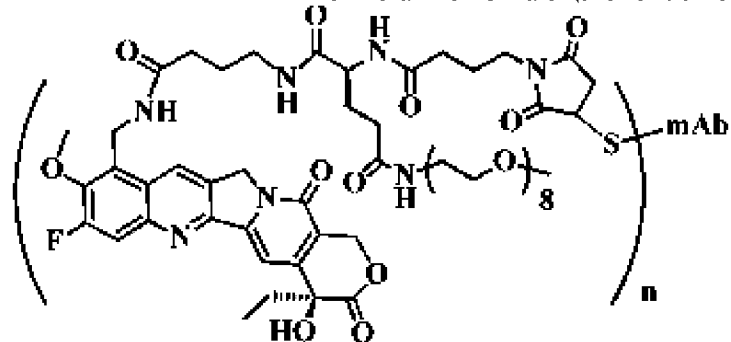
C1-021,



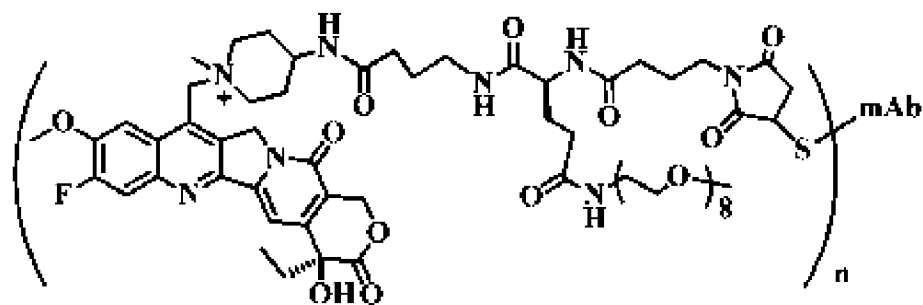
C1-022,



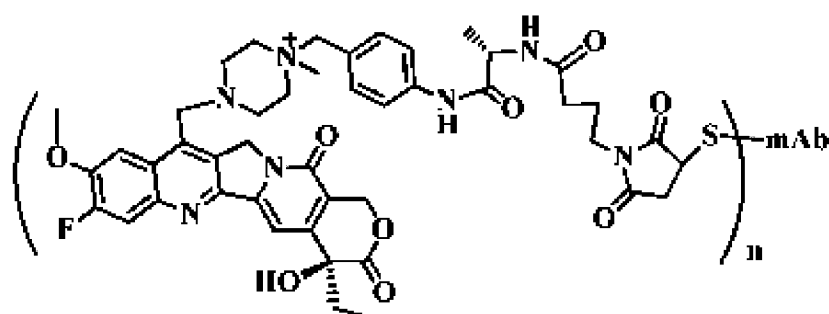
C1-029,



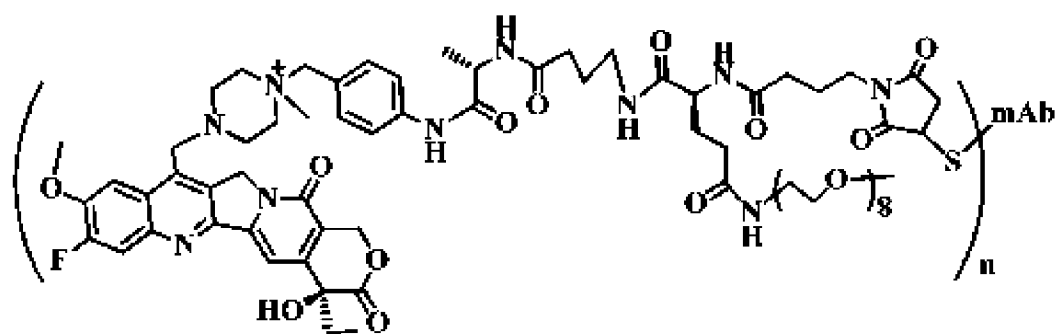
C1-031,



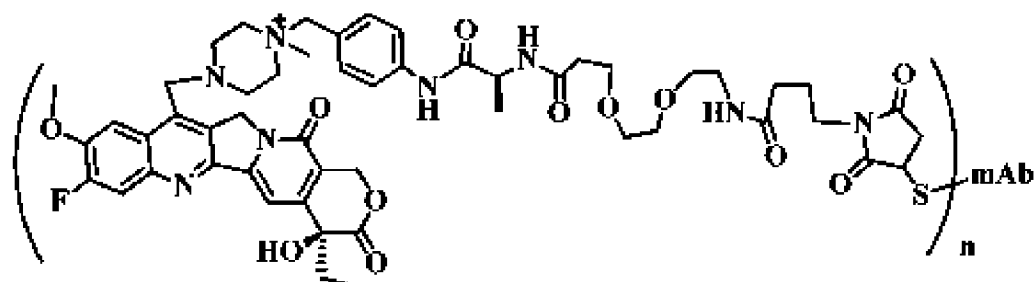
C1-035,



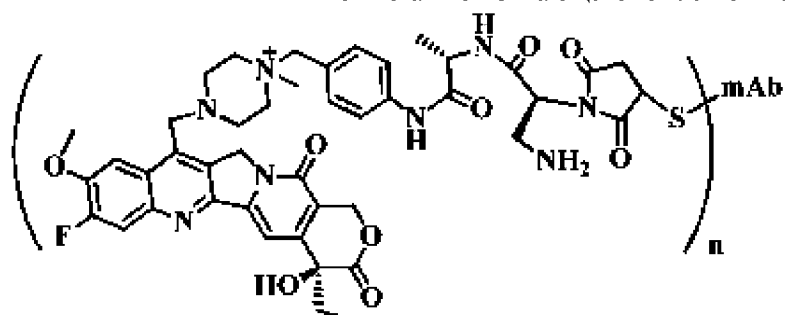
C1-041,



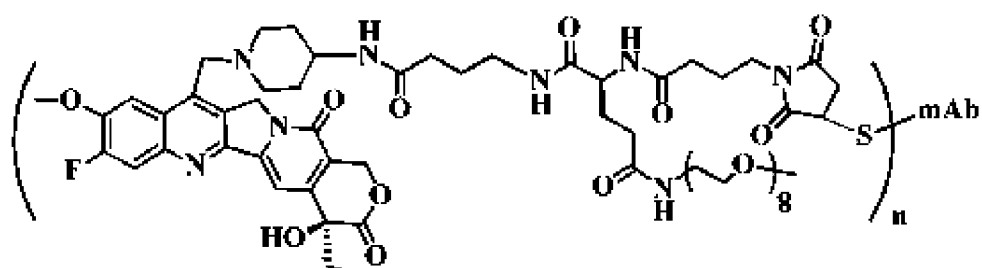
C1-042,



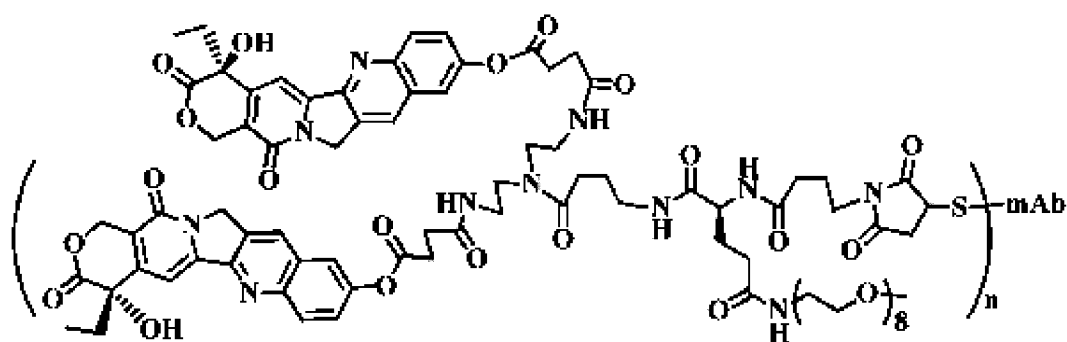
C1-043.



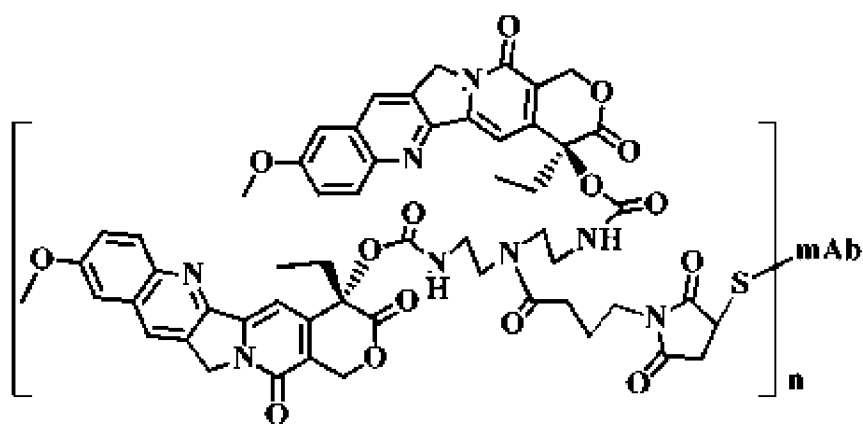
C1-047,



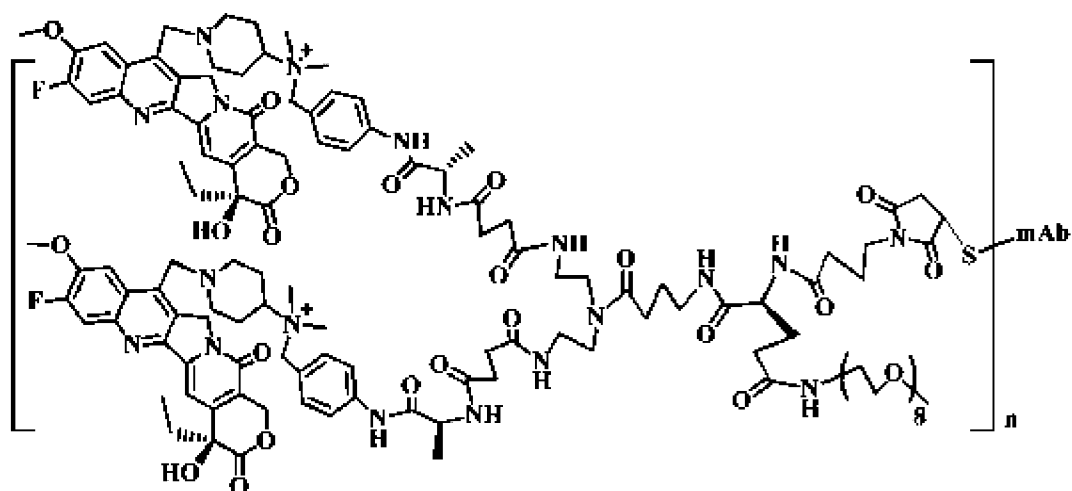
C1-050,



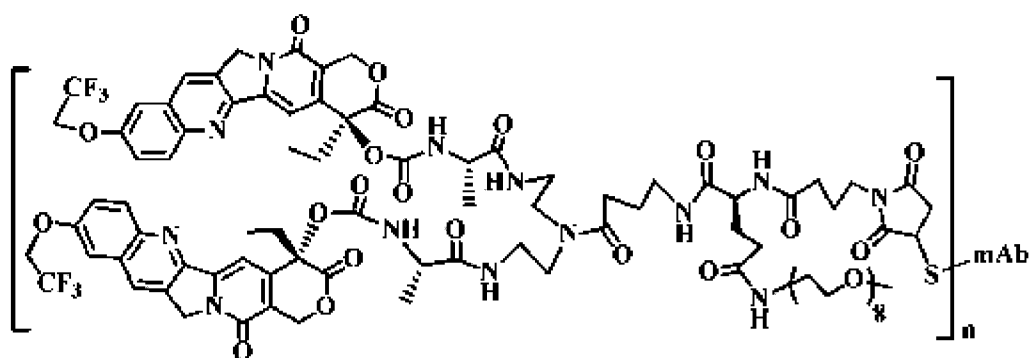
C1-056,



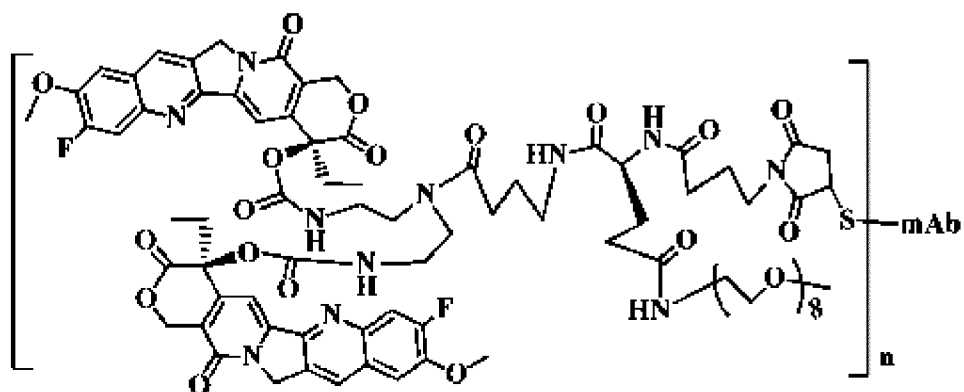
C1-061,



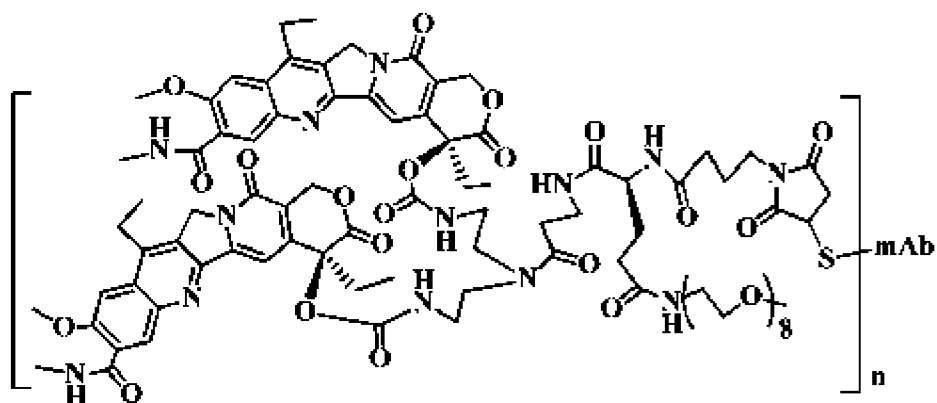
C1-064,



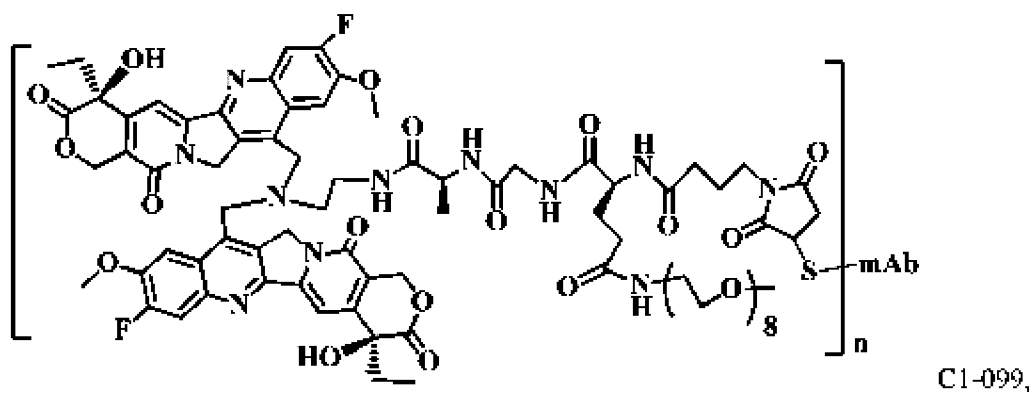
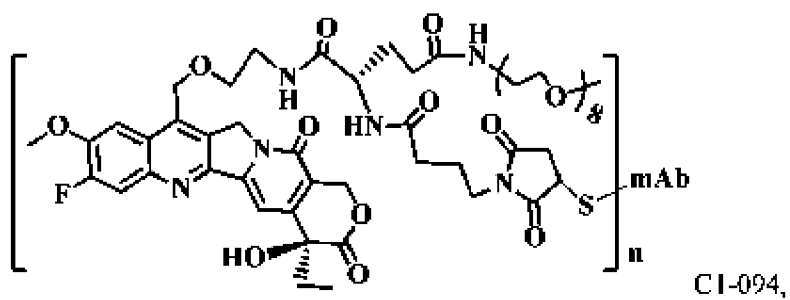
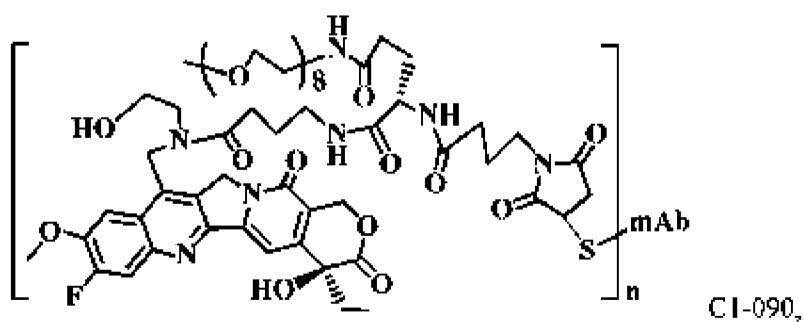
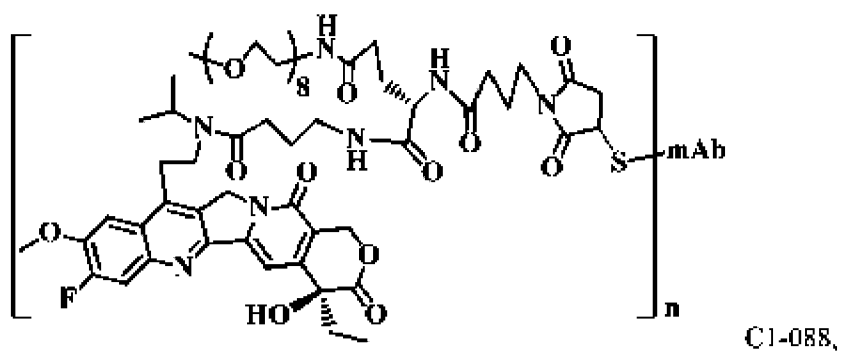
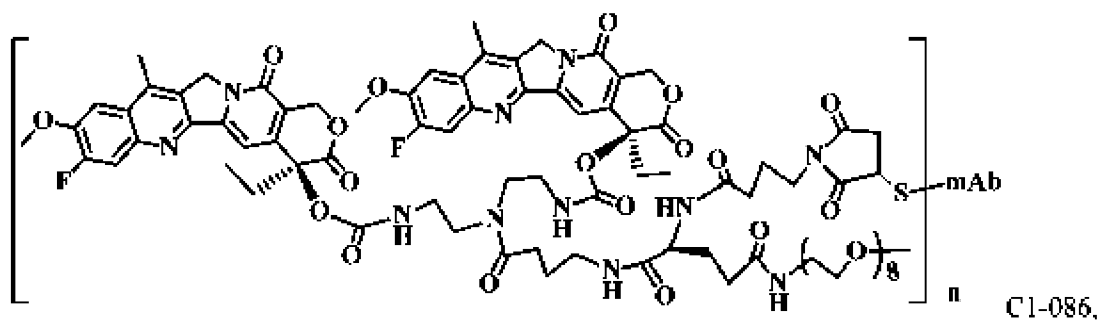
C1-070,

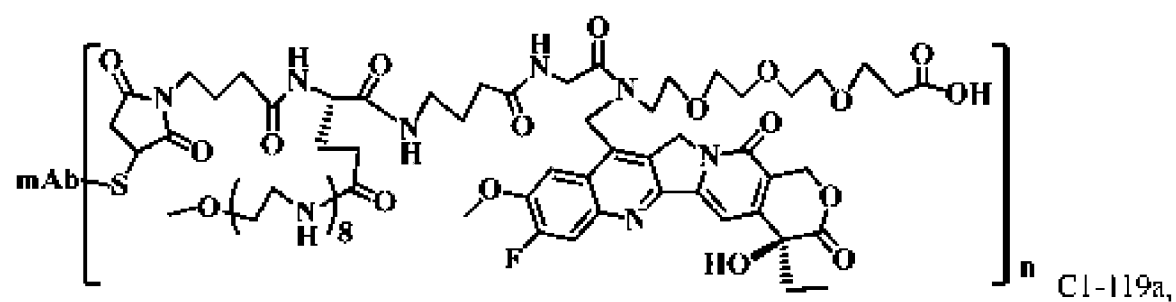
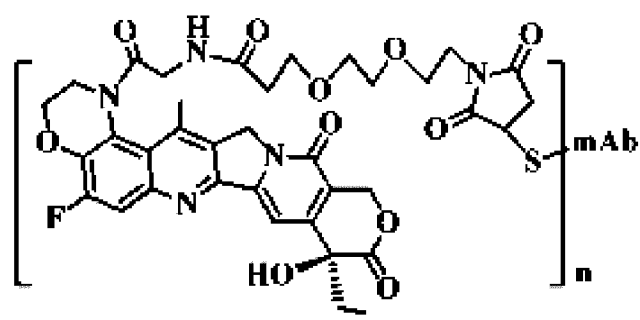
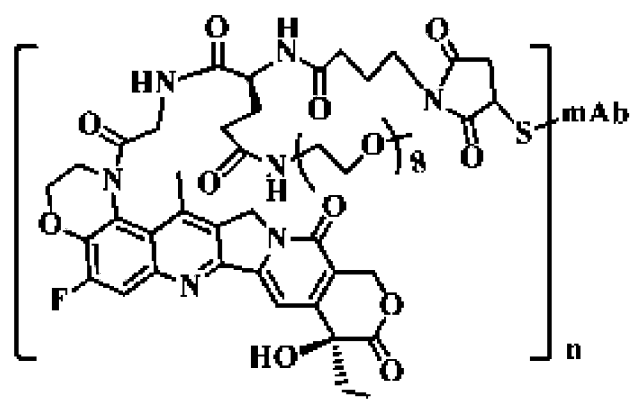
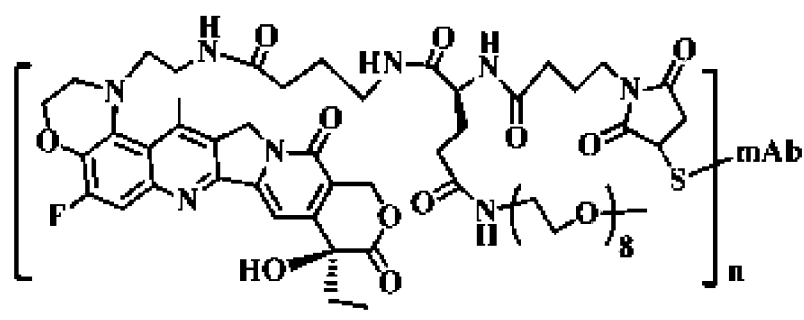
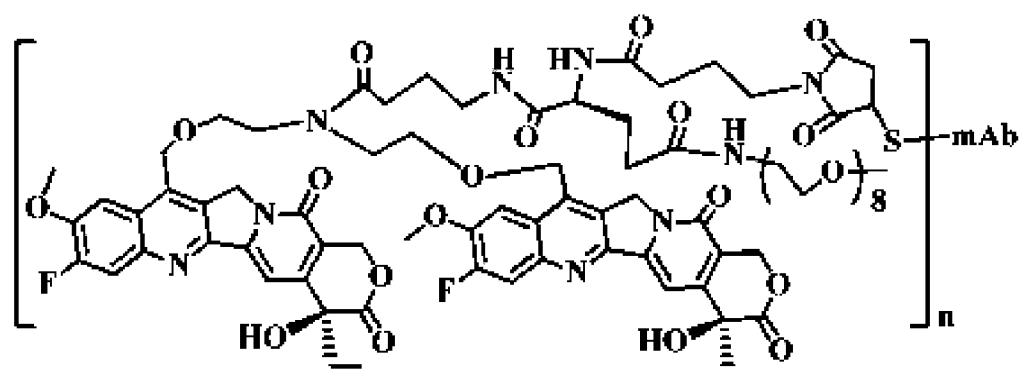


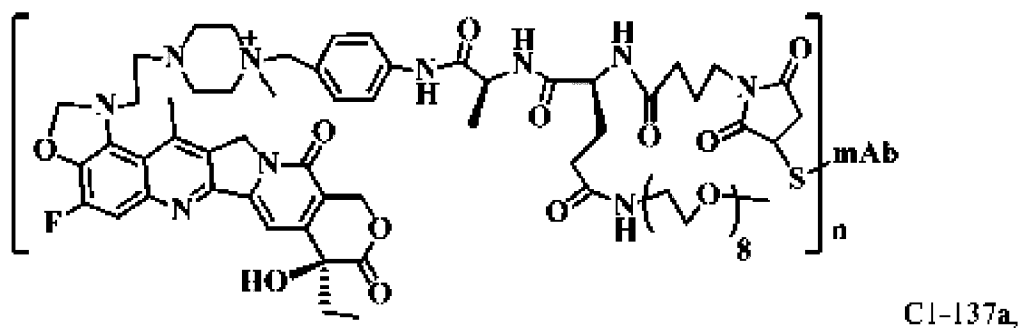
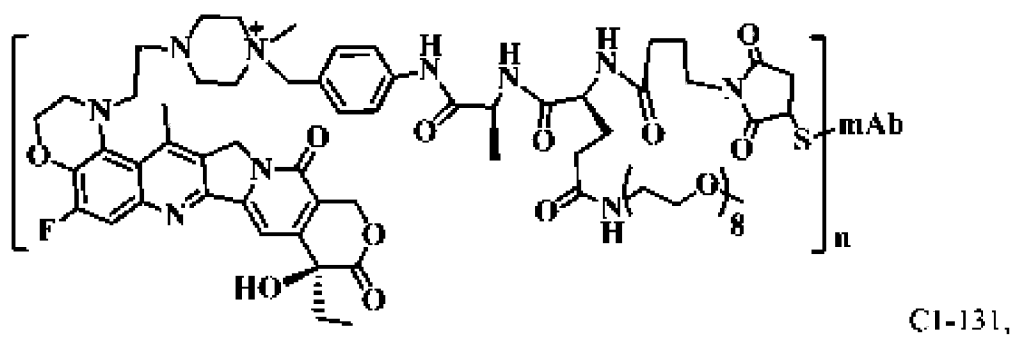
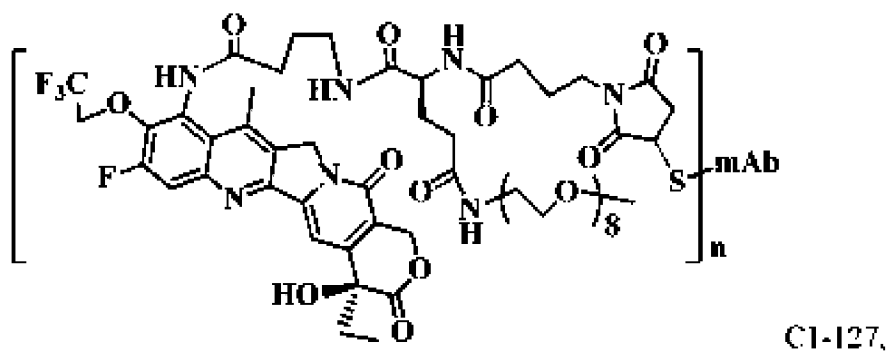
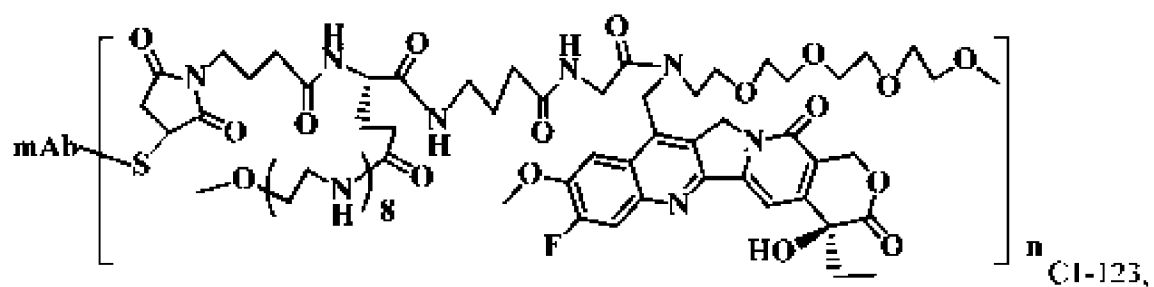
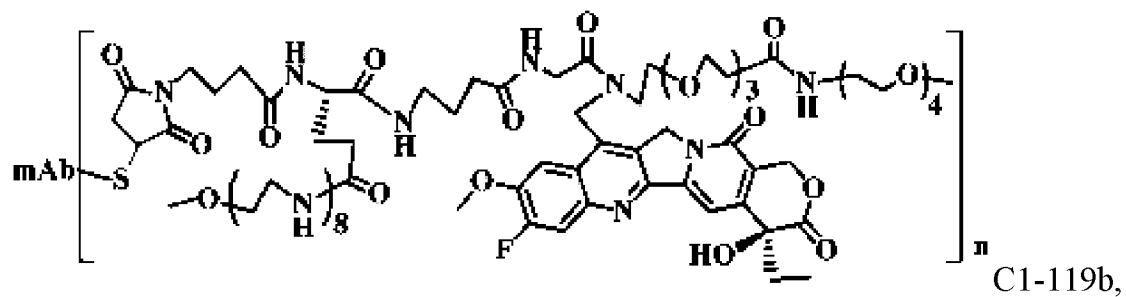
C1-075,

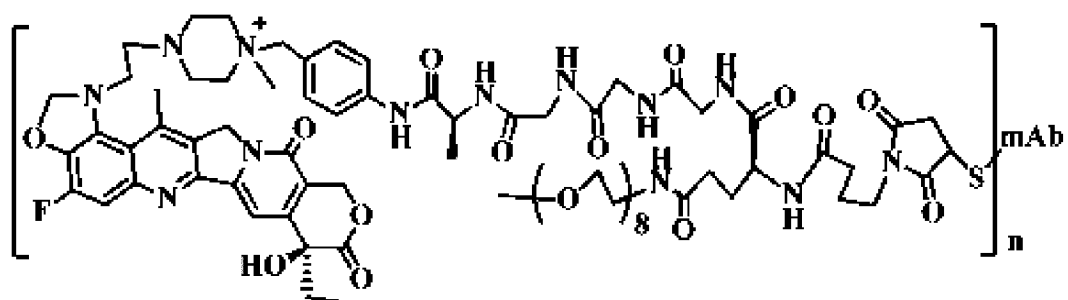


C1-081,

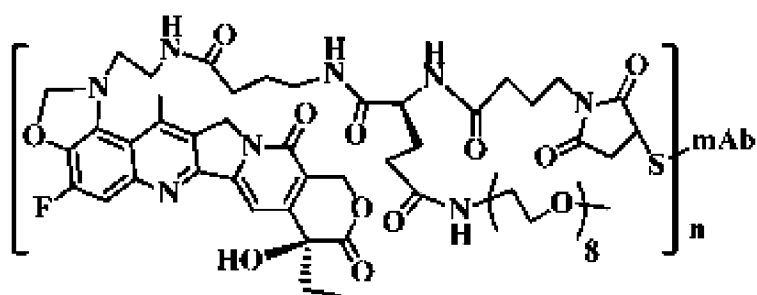




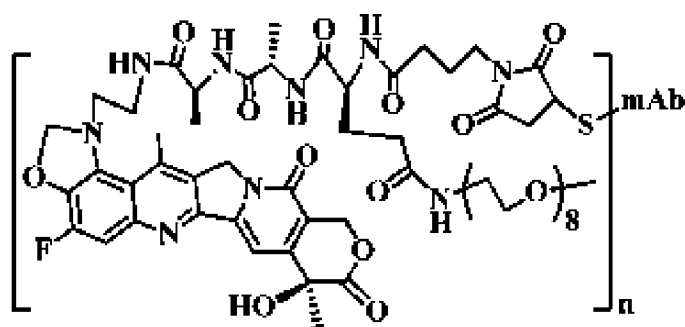




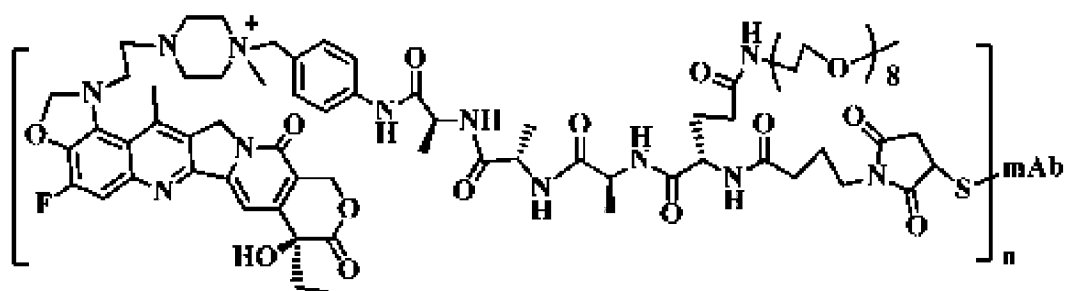
C1-137b,



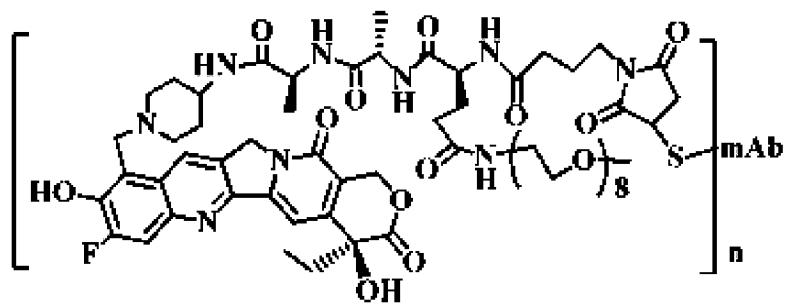
C1-140,



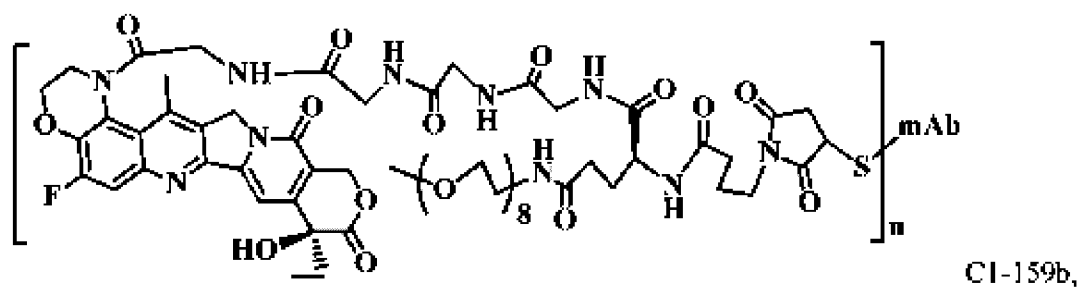
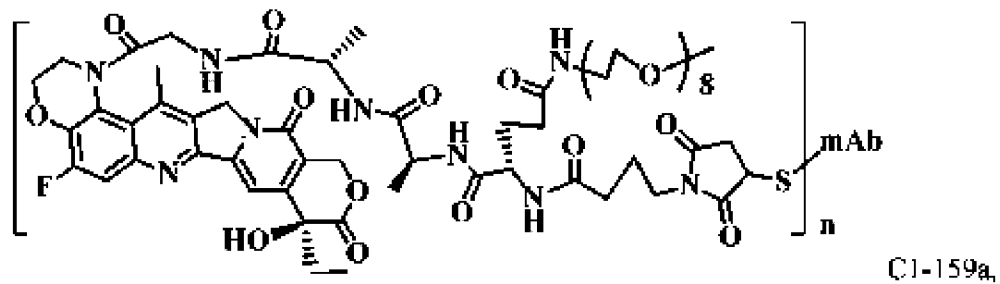
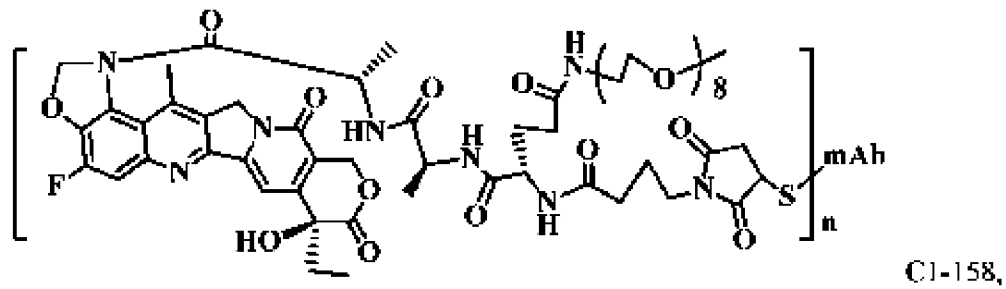
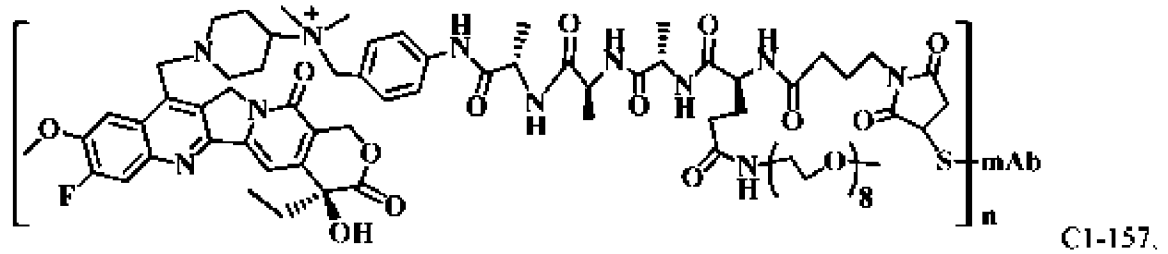
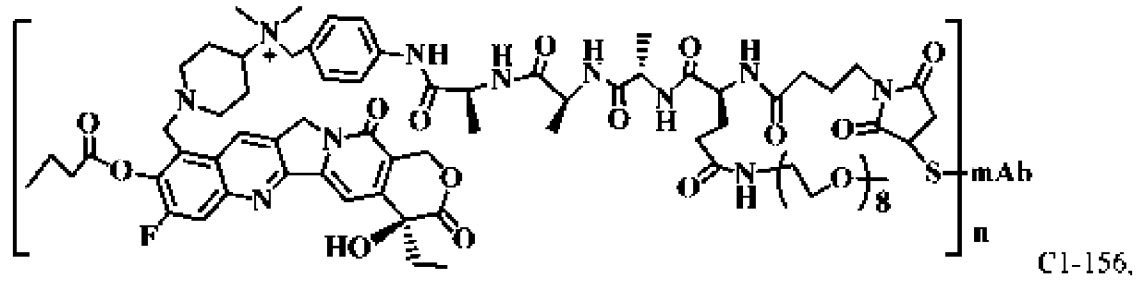
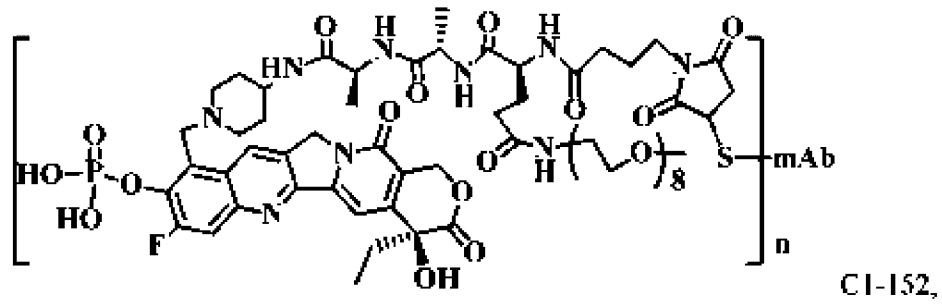
C1-147a,

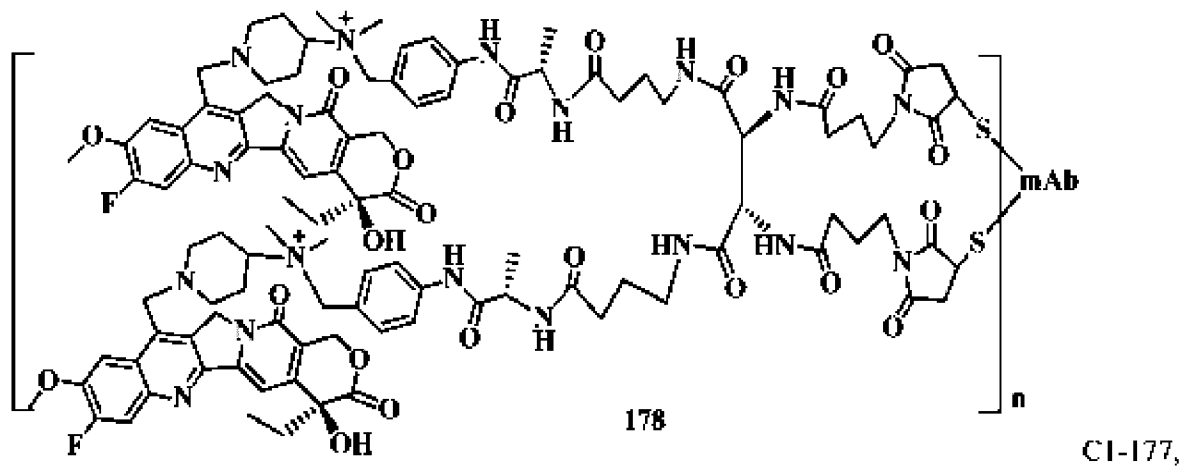
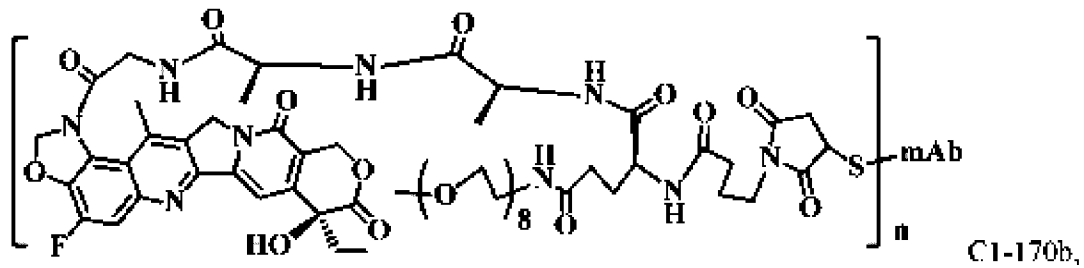
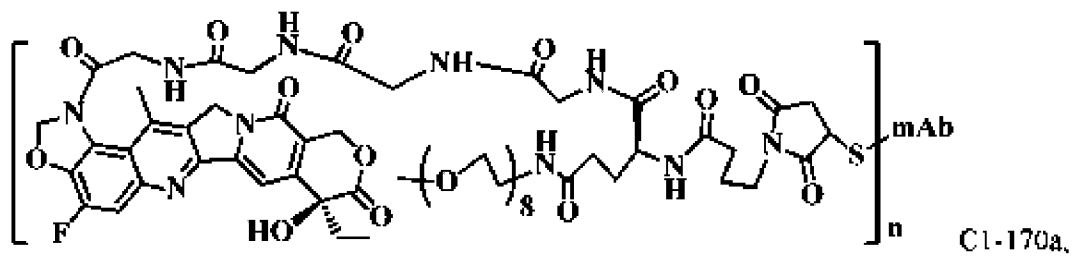
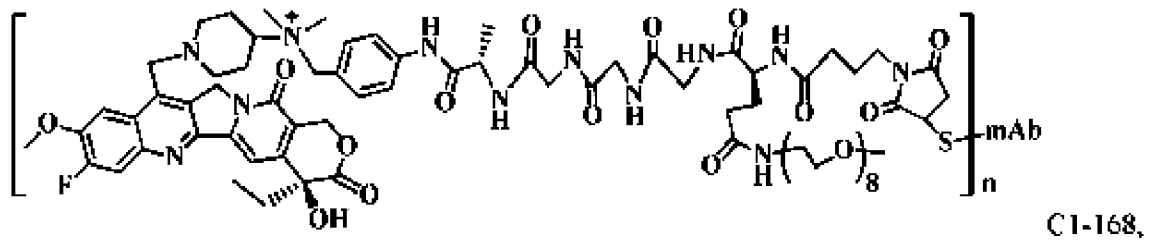
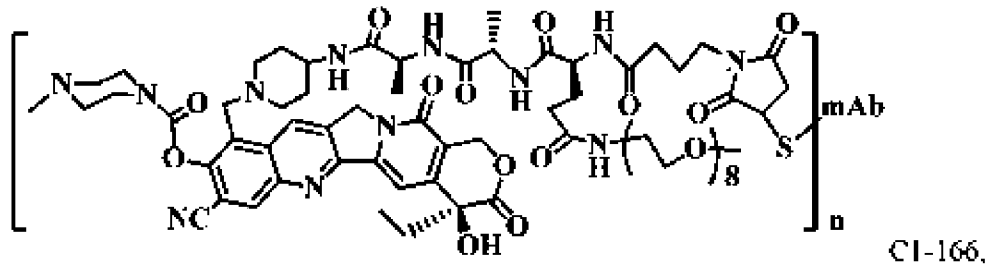
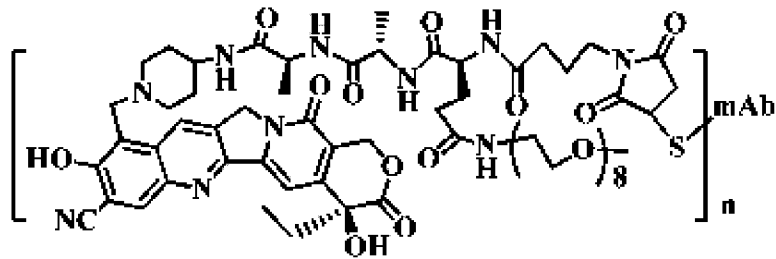


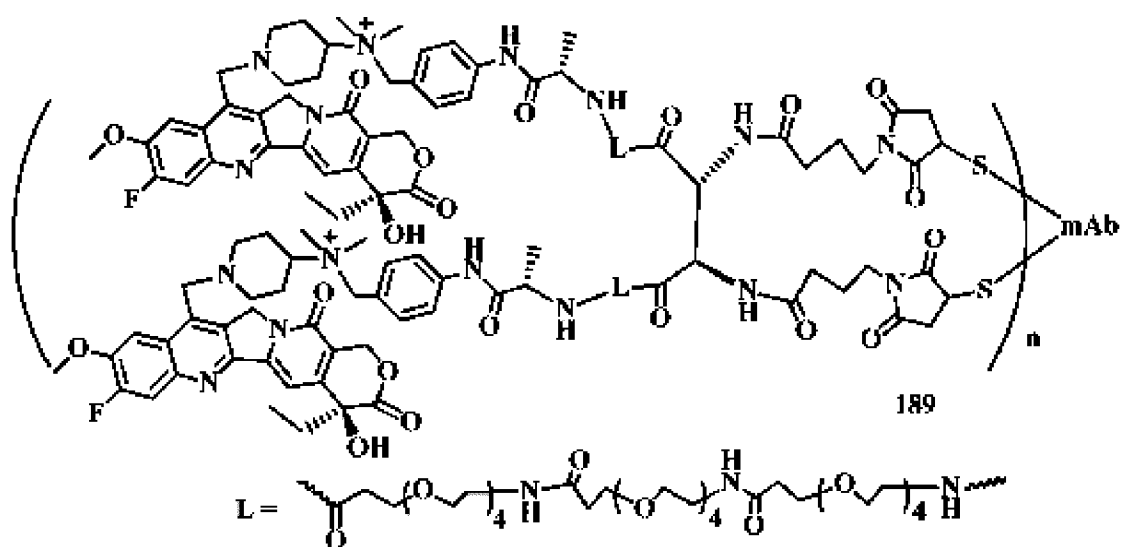
C1-147b,



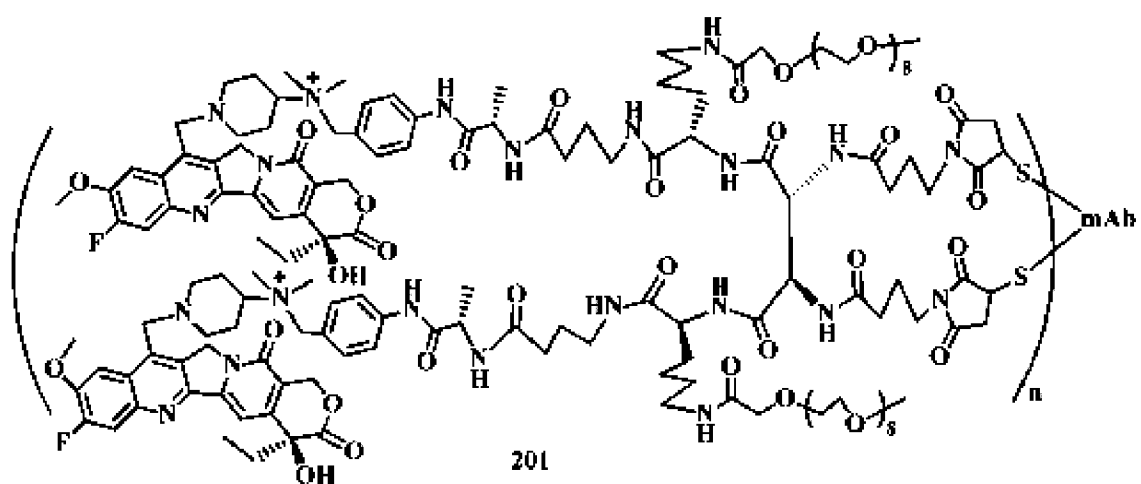
C1-151



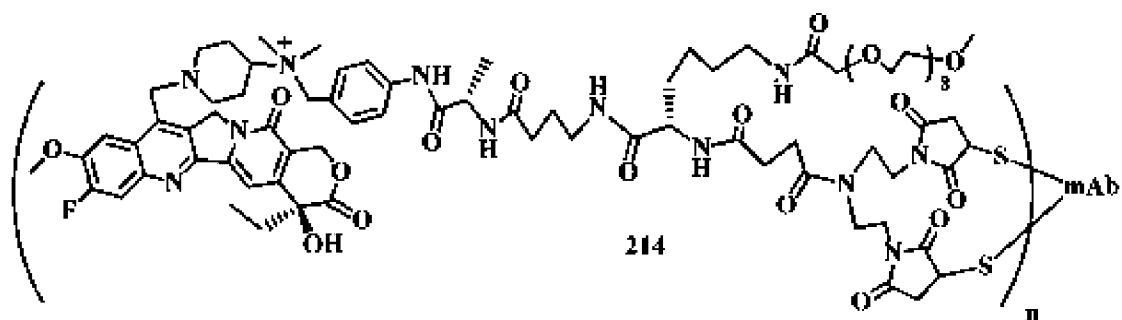
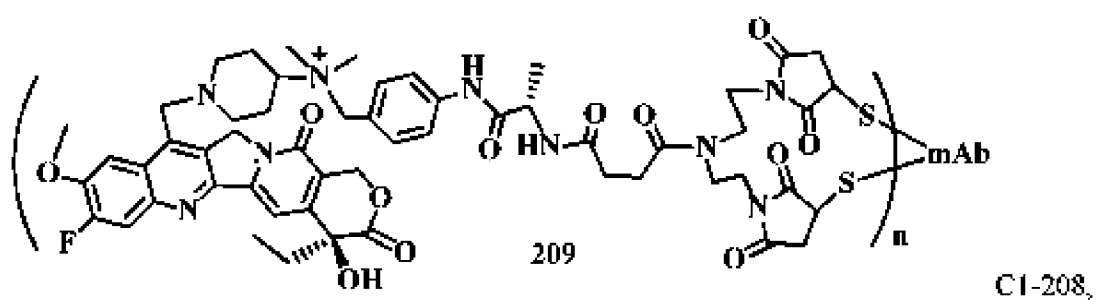




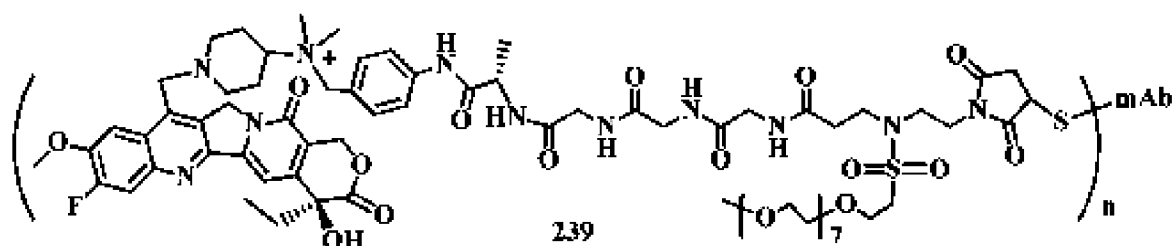
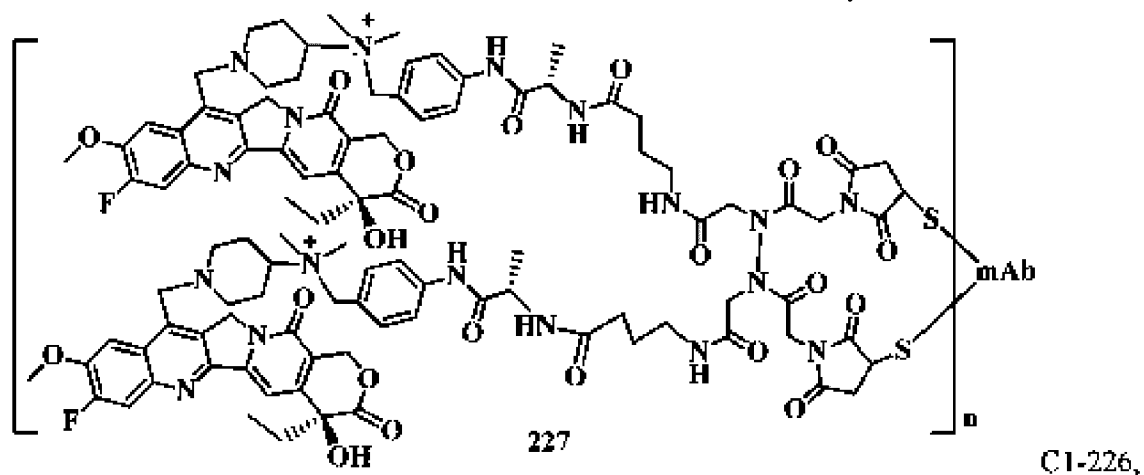
C1-188,



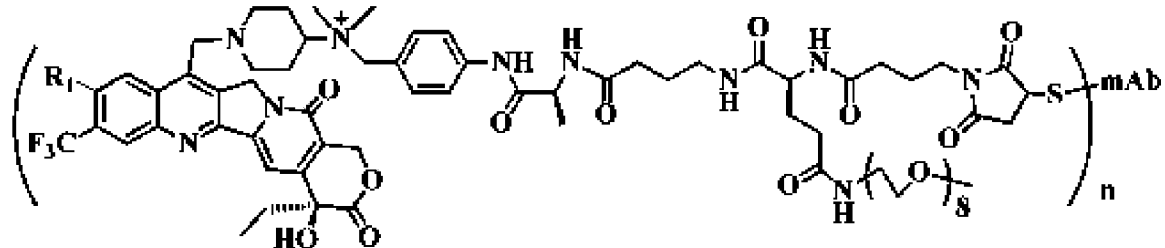
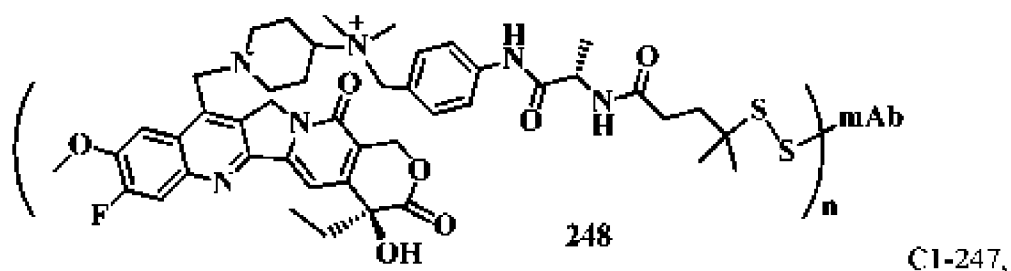
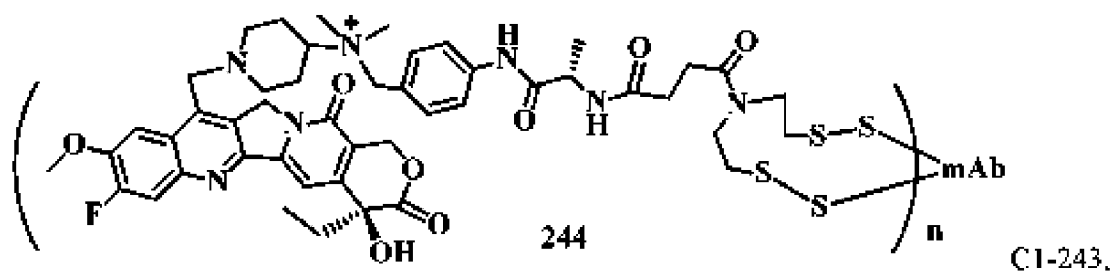
C1-200,

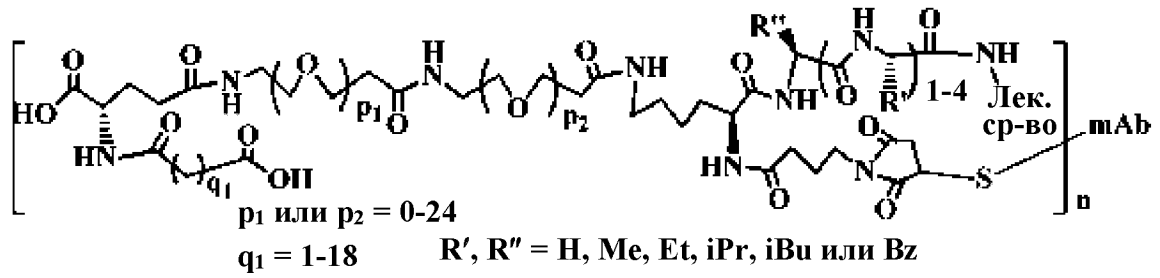
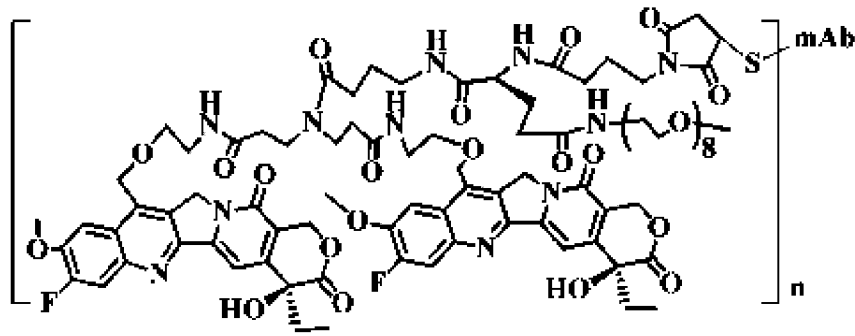


C1-213,



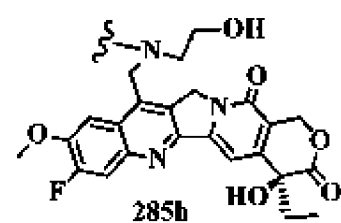
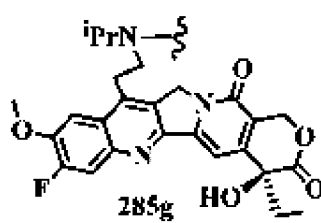
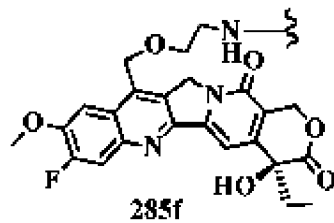
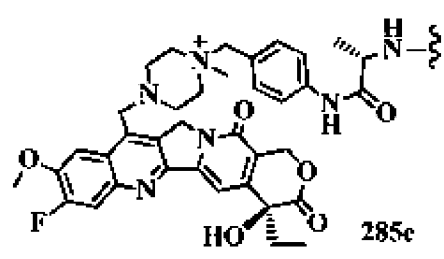
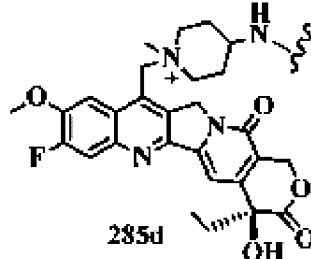
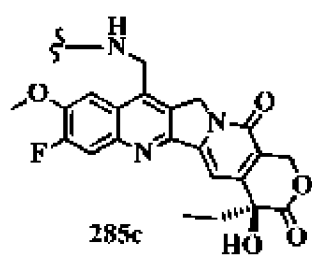
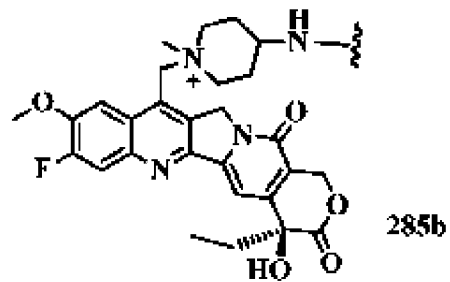
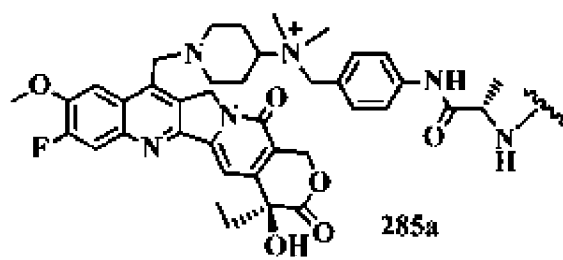
C1-238,

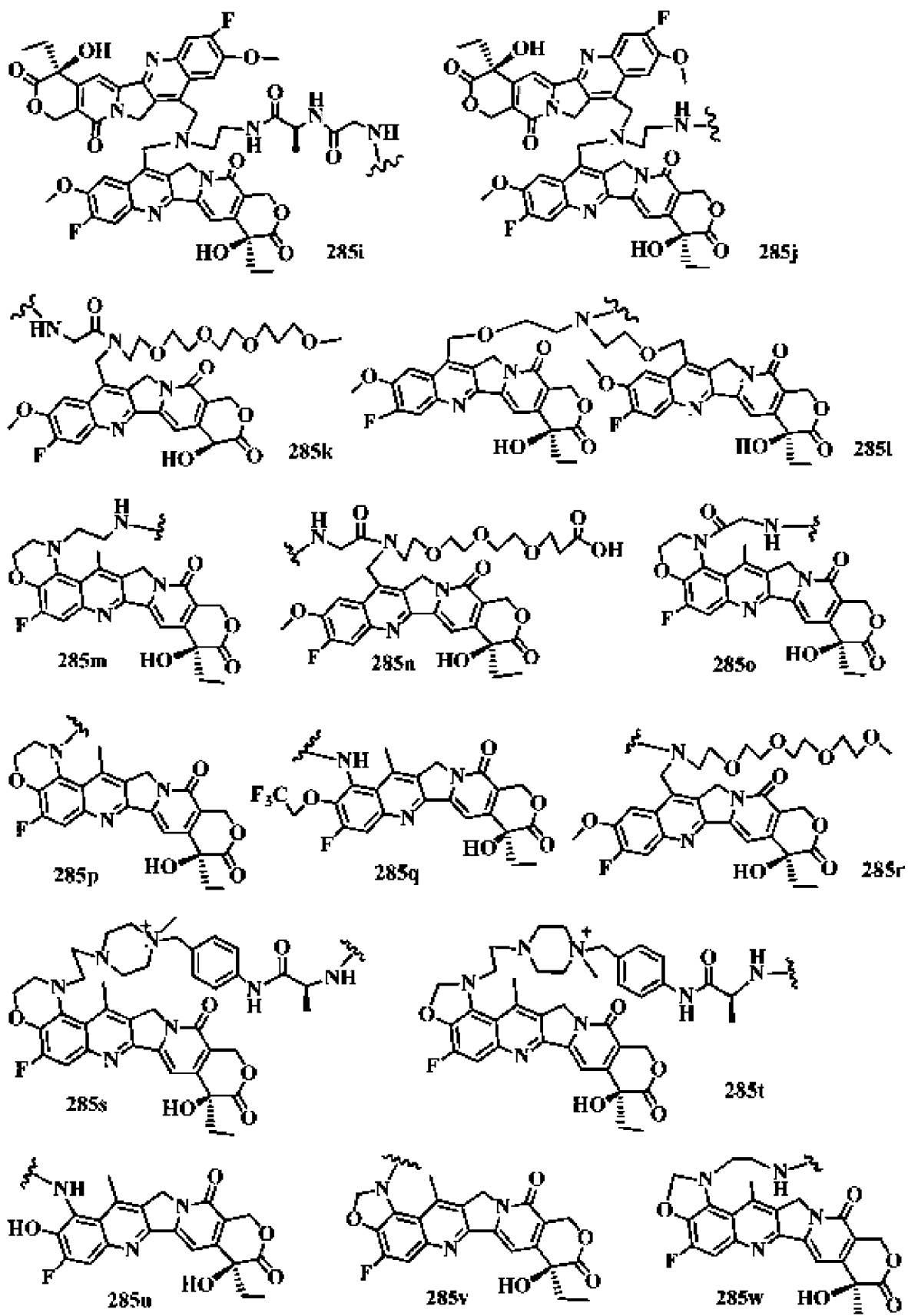
C1-262a ($R_1=H$); C1-262b ($R_1=OH$); C1-262c ($R_1=OCH_3$); C1-262d ($R_1=CH_3$);

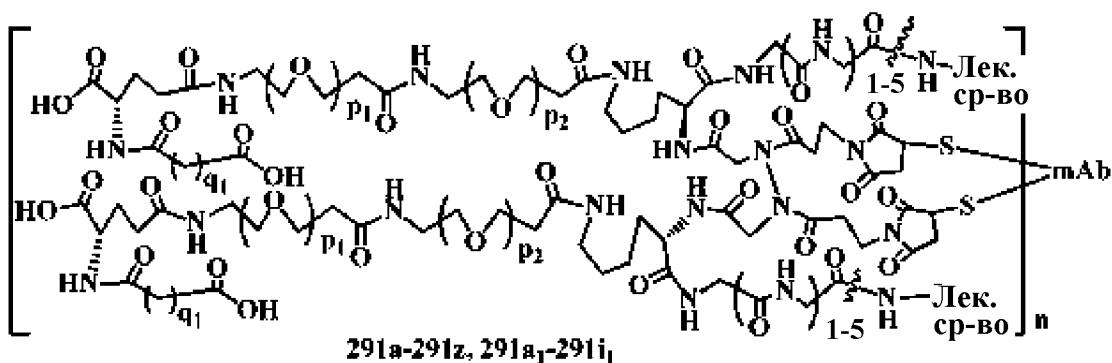
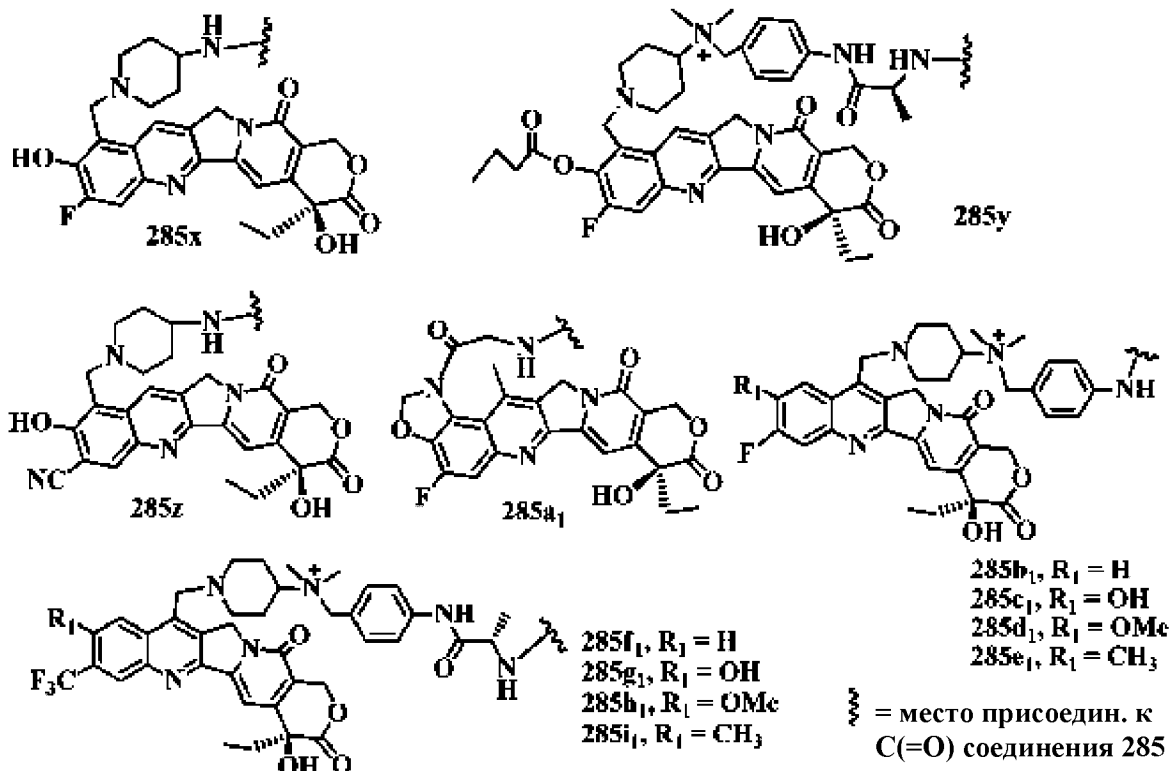


C1-285a-C1-285z, C1-285a₁-C1-285i₁;

$\xi-N$ - Лекарственное средство =: 285a-285z, 285a₁-285i₁, ниже







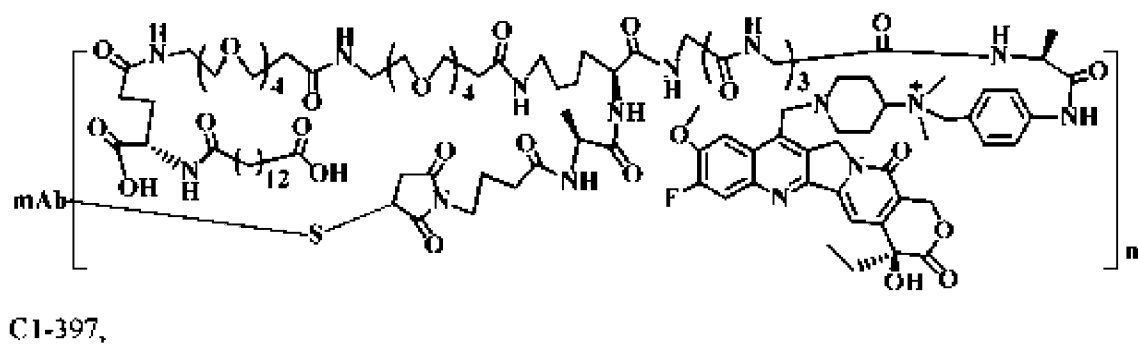
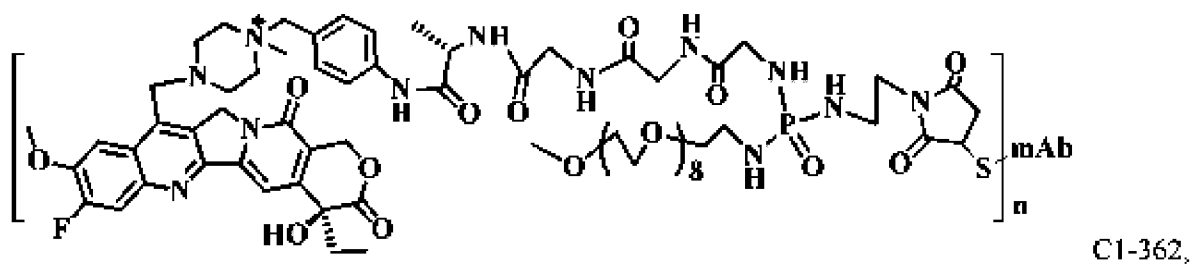
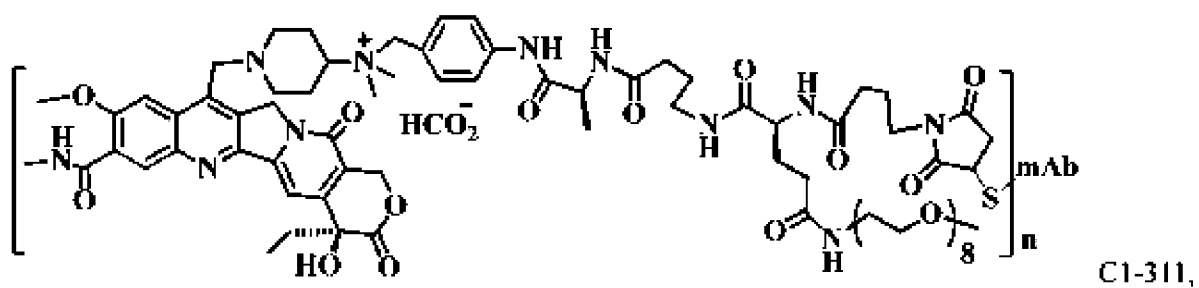
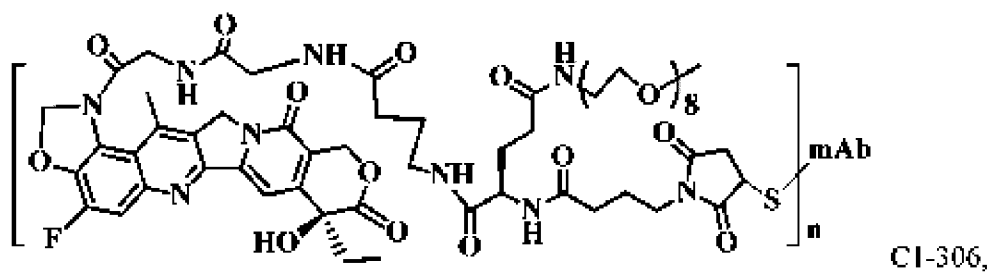
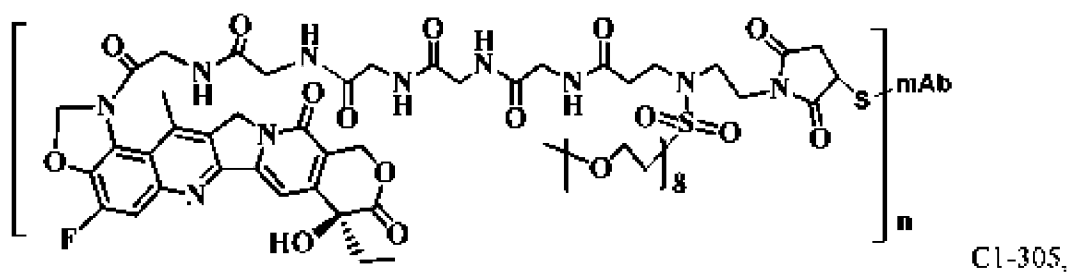
~~~~~-N-Лекарственное средство = 285a-285z, 285a<sub>1</sub>-285i<sub>1</sub>, выше

C1-291a-C1-291z, C1-291a<sub>1</sub>-C1-291i<sub>1</sub>;

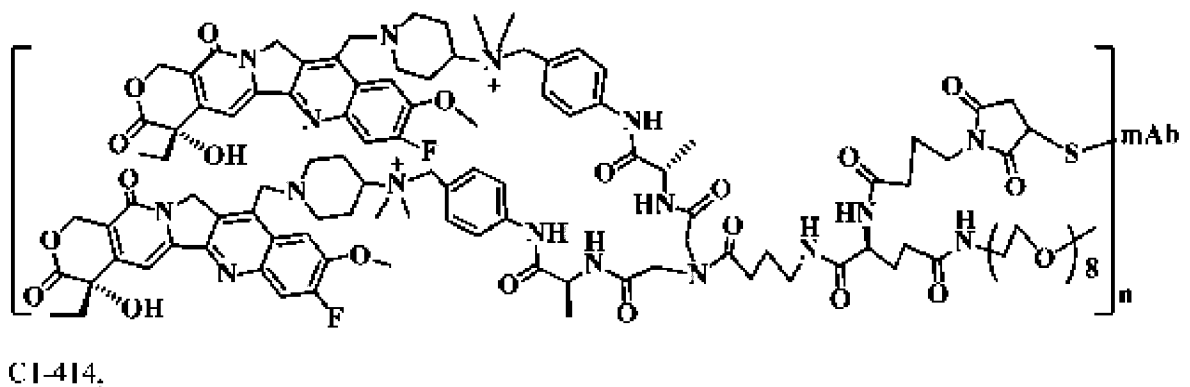
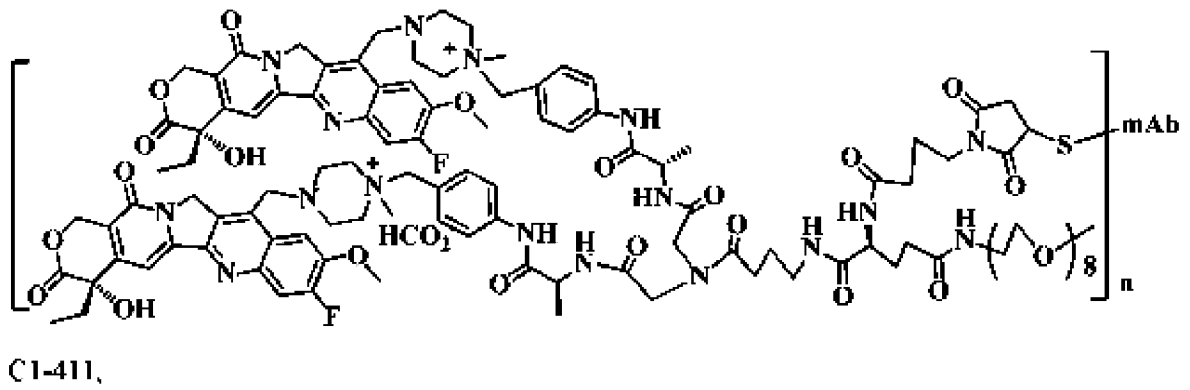
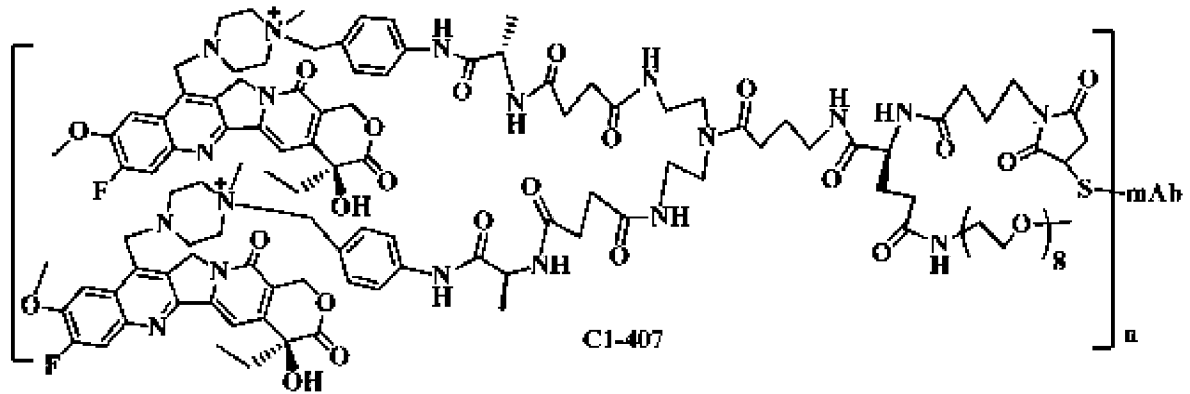
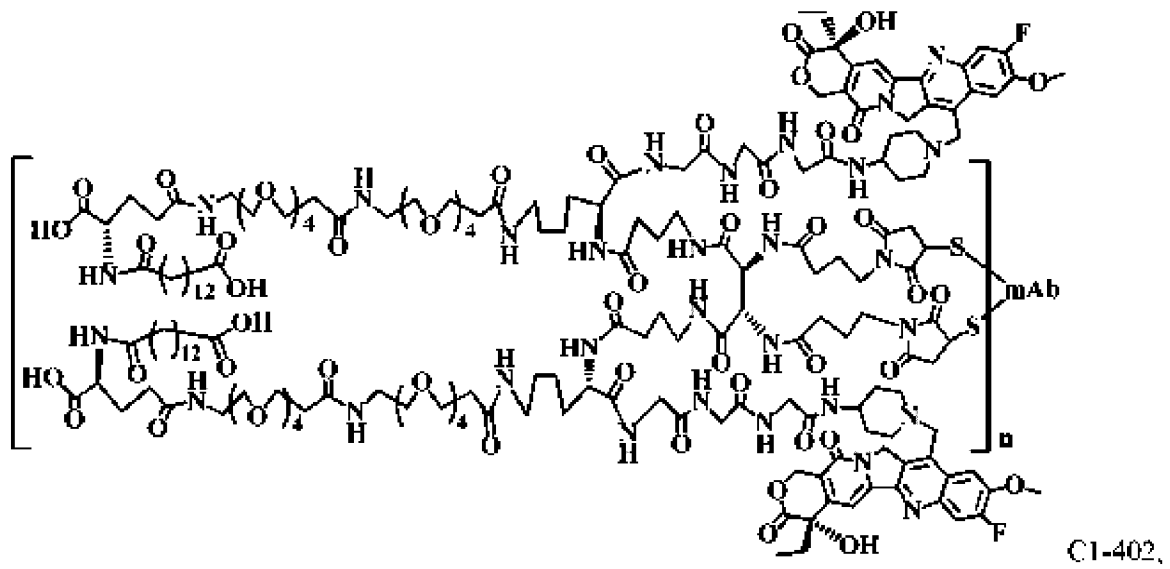


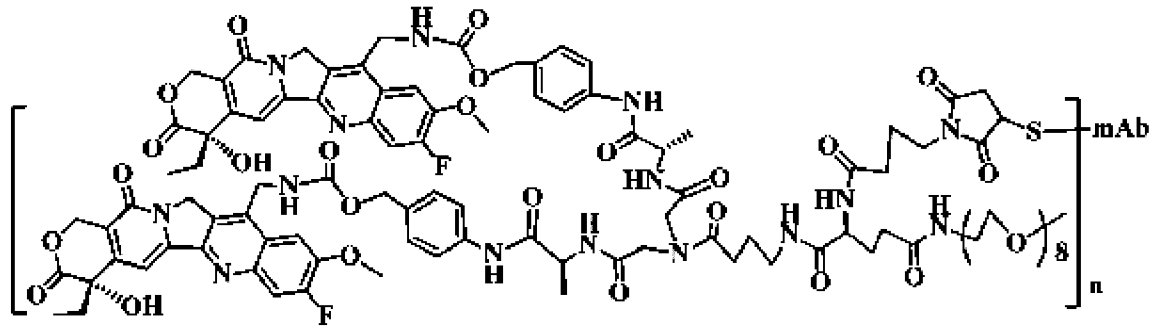
p<sub>1</sub> или p<sub>2</sub> = 0-24; q<sub>1</sub> = 1-18

C1-297a-C1-297z, C1-297a<sub>1</sub>-C1-297i<sub>1</sub>;

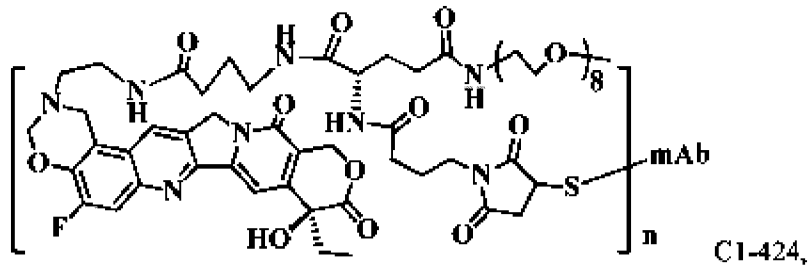




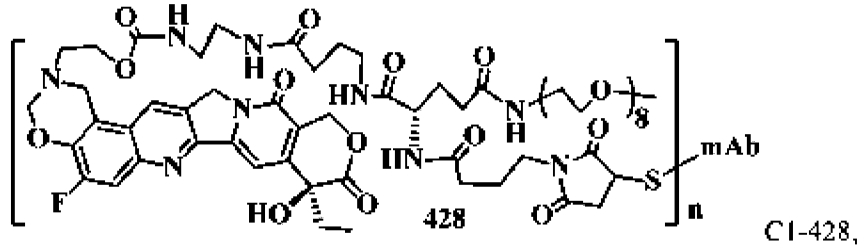




C1-419,

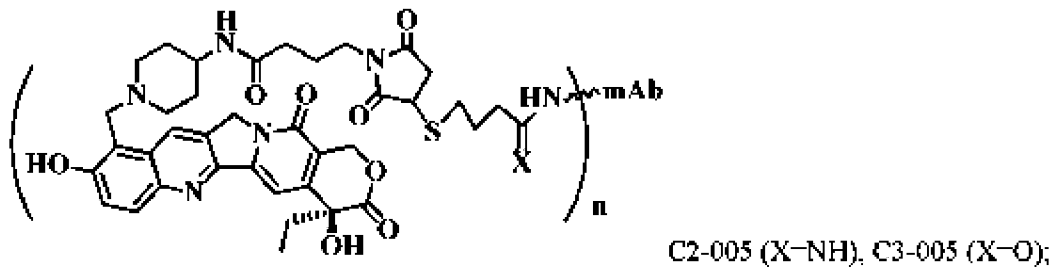


C1-424,

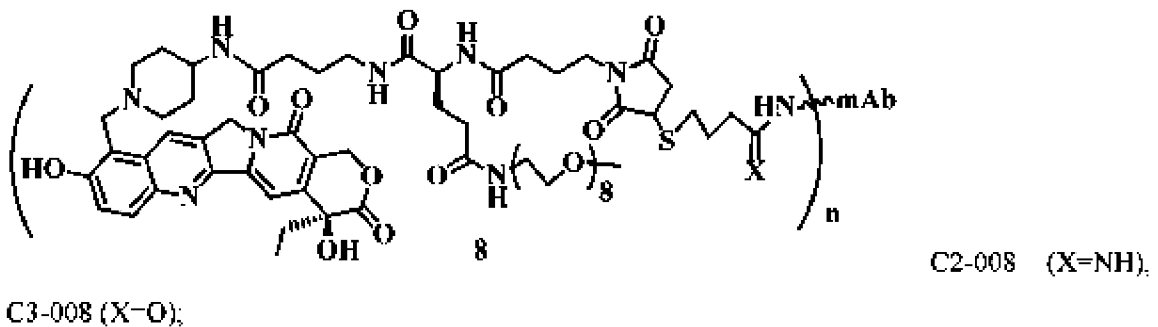


C1-428,

Фиг. 32

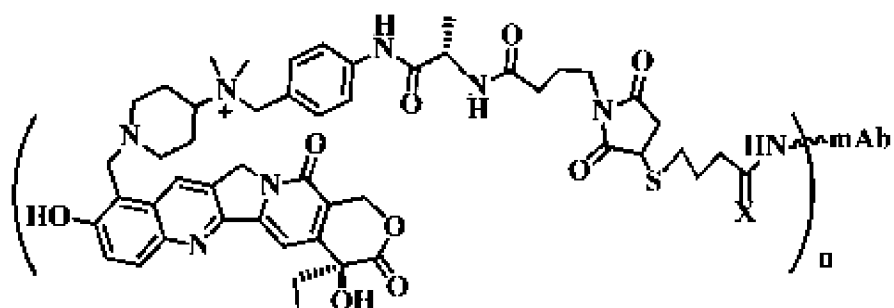


C2-005 (X-NH), C3-005 (X-O);



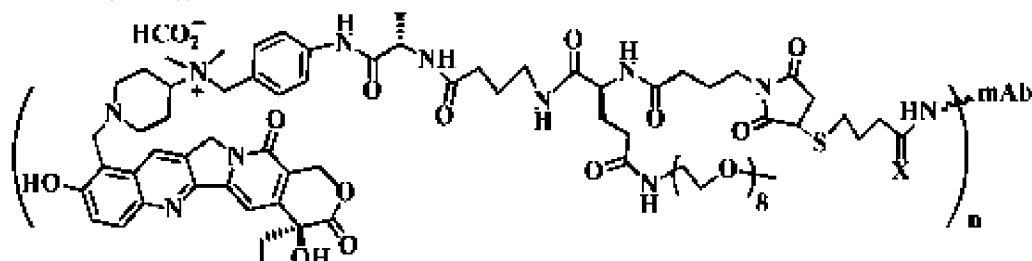
C2-008 (X=NH),

C3-008 (X-O);

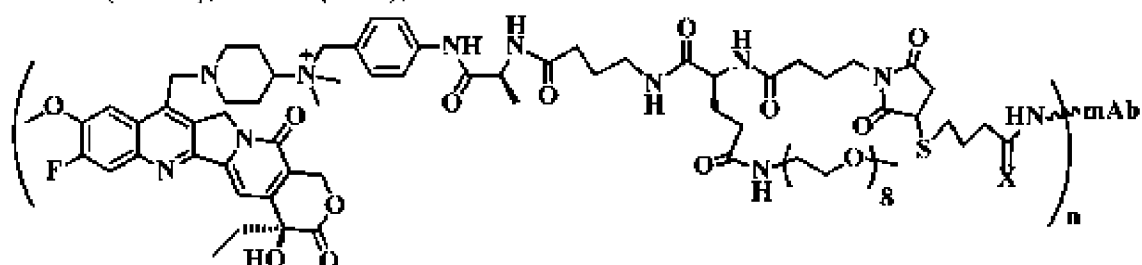


C2-021 (X=NH).

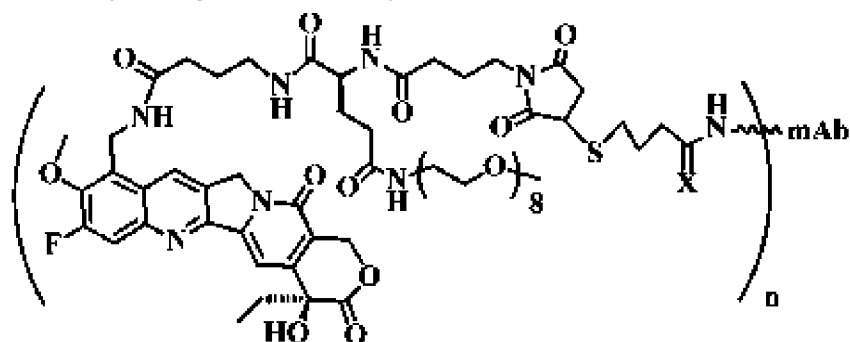
C3-021 (X=O);



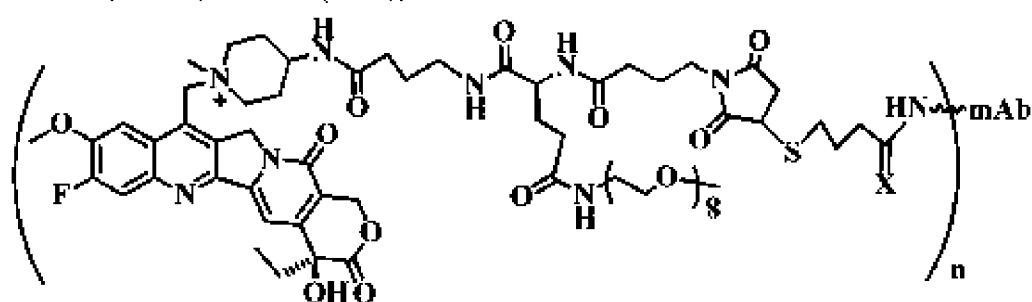
C2-022 (X=NH), C3-022 (X=O);



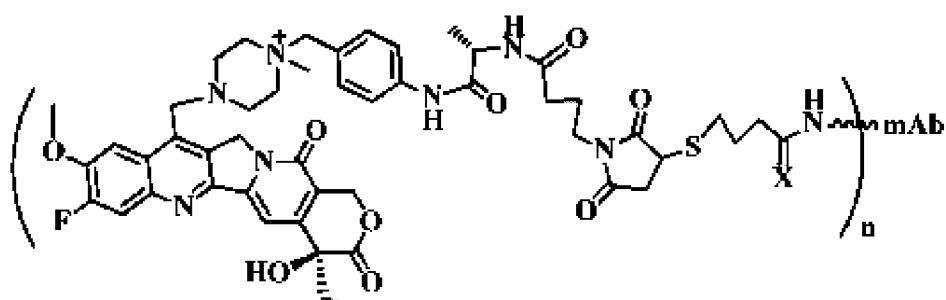
C2-029 (X=NH), C3-029 (X=O);



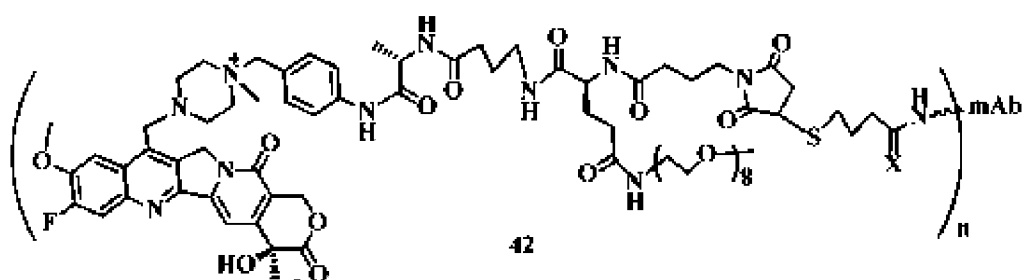
C2-031 (X=NH), C3-031 (X=O);



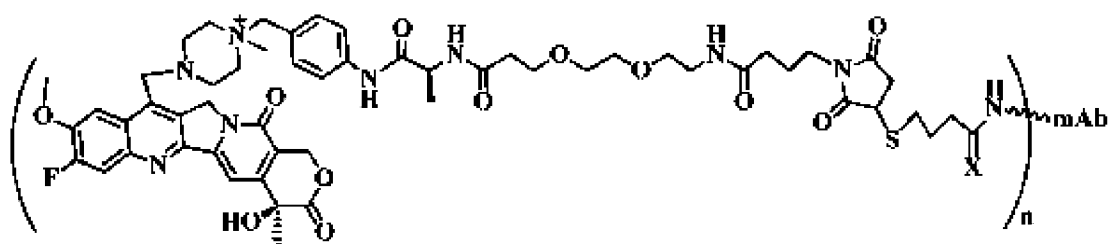
C2-035 (X=NH), C3-035 (X=O);



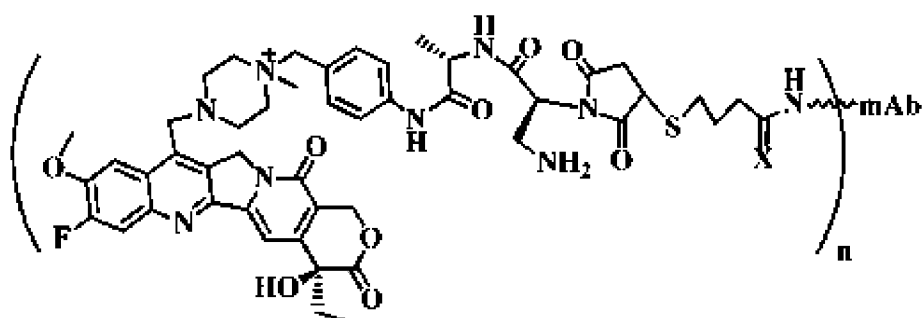
C2-041 (X=NH), C3-041 (X=O);



C2-042 (X=NH), C3-042 (X=O);

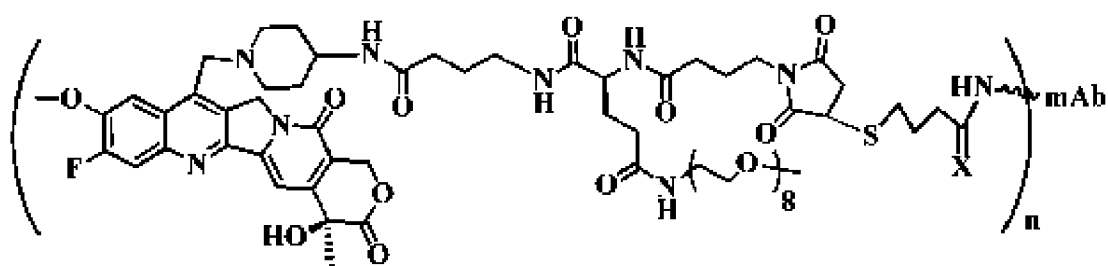


C2-043 (X=NH), C3-043 (X=O);

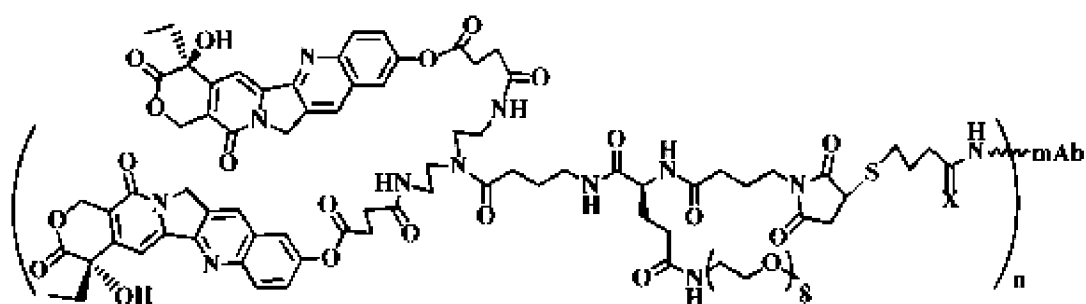


C2-047 (X=NH),

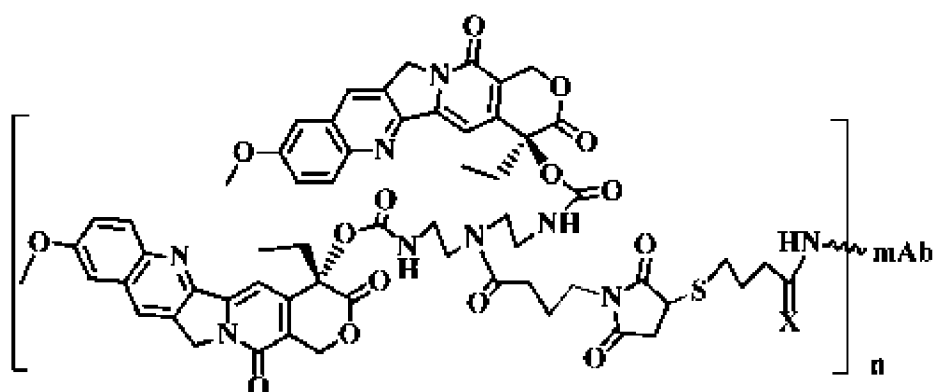
C3-047 (X=O);



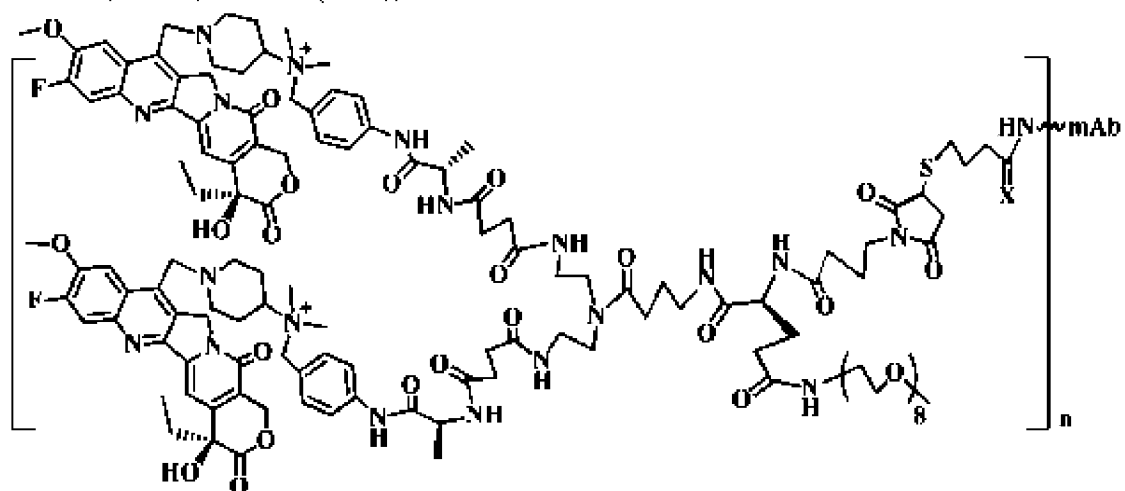
C2-050 (X=NH), C3-050 (X=O);



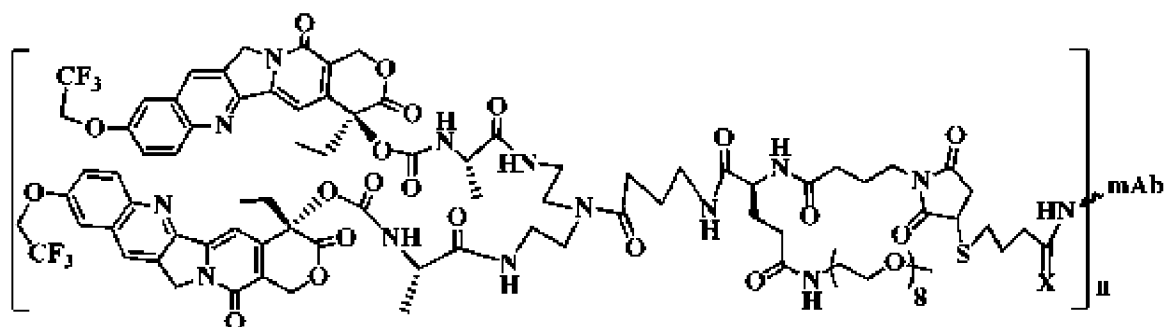
C2-056 (X=NH), C3-056 (X=O);



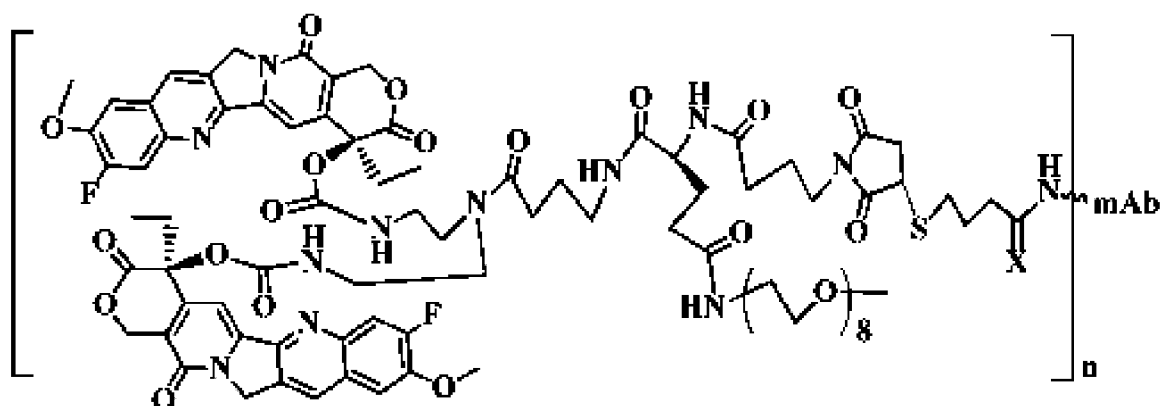
C2-061 (X=NH), C3-061 (X=O);



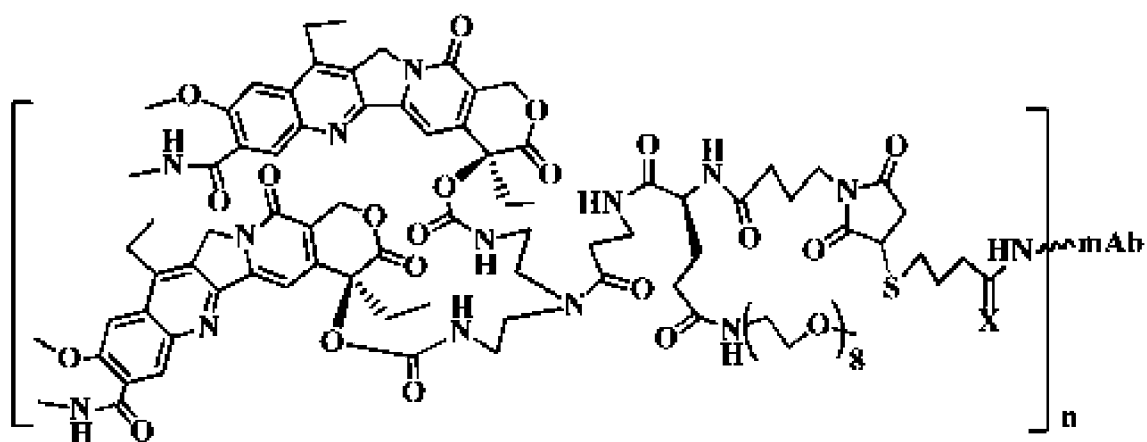
C2-064 (X=NH), C3-064 (X=O);



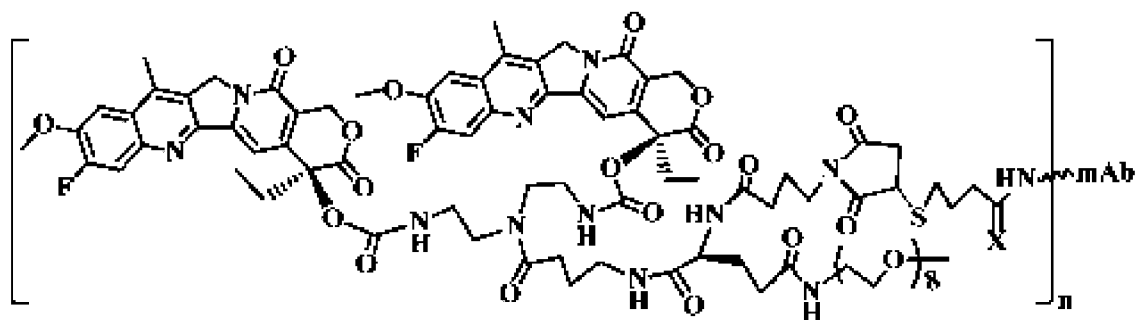
C2-070 (X=NH), C3-070 (X=O);



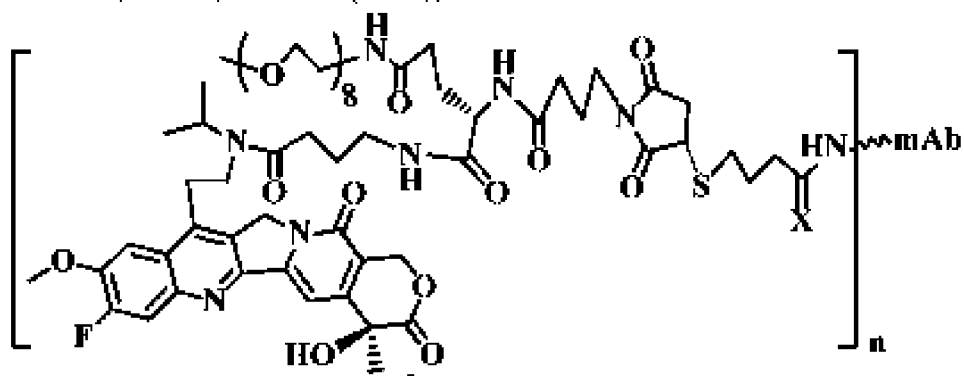
C2-075 (X=NH), C3-075 (X=O);



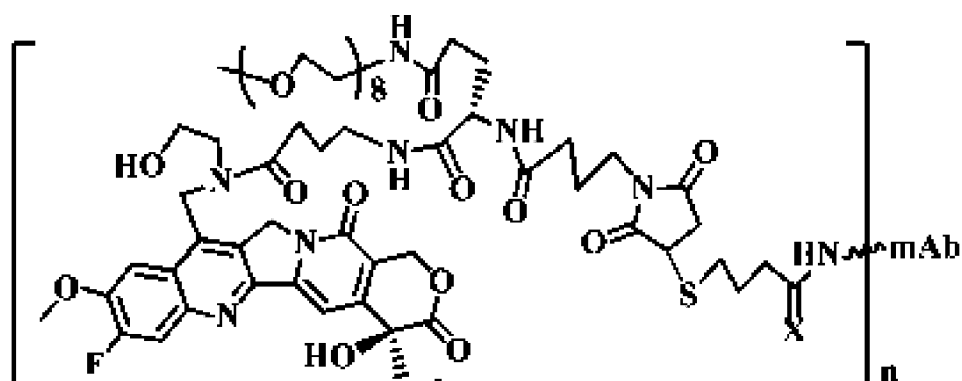
C2-081 (X=NH), C3-081 (X=O);



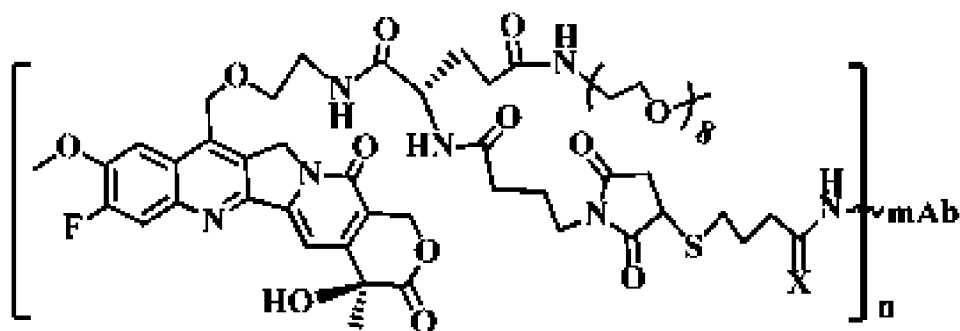
C2-086 (X=NH), C3-086 (X=O);



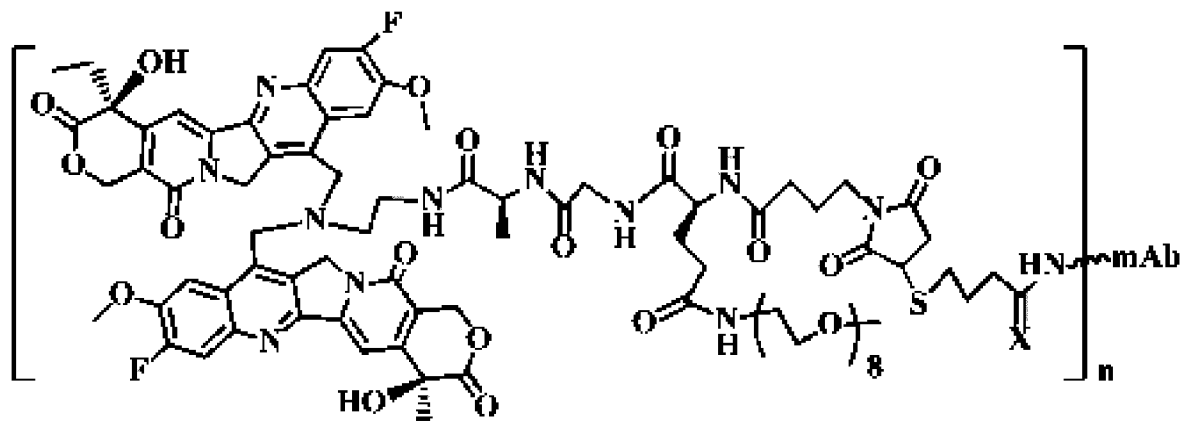
C2-088 (X=NH), C3-088 (X=O);



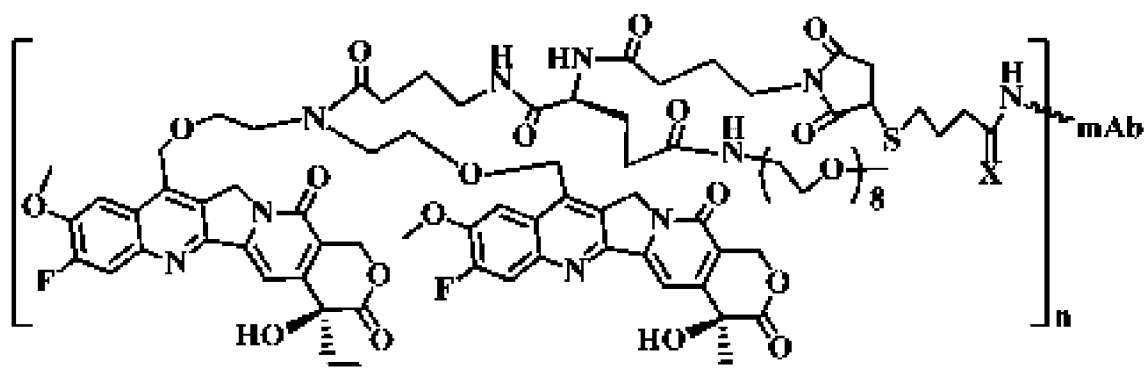
C2-090 (X=NH), C3-090 (X=O);



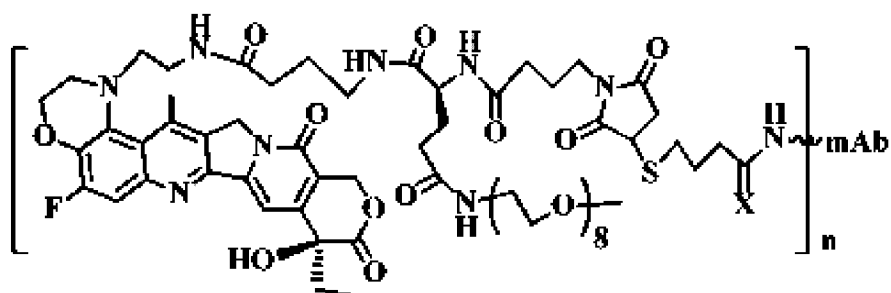
C2-094 (X=NH), C3-094 (X=O);



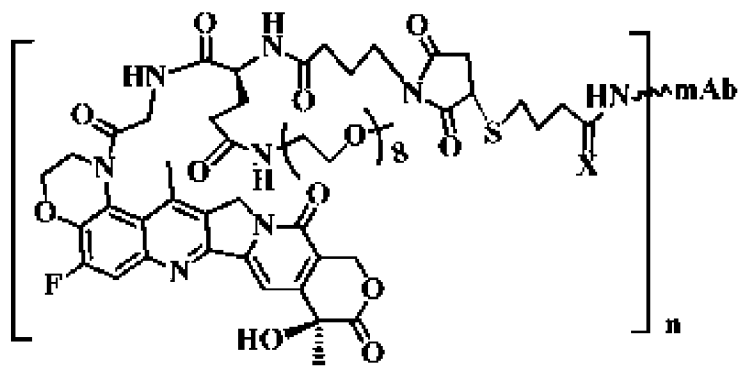
C2-099 (X=NH), C3-099 (X=O);



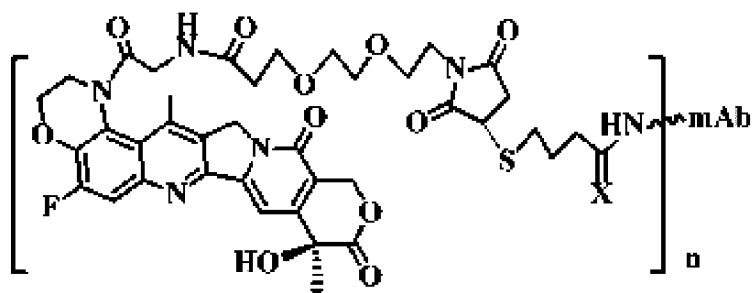
C2-102 (X=NH), C3-102 (X=O);



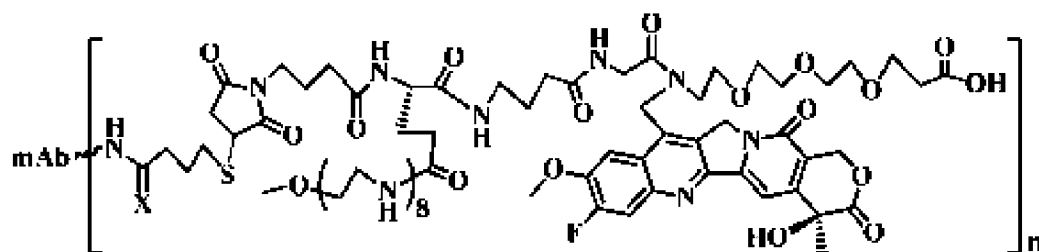
C2-110 (X=NH), C3-110 (X=O);



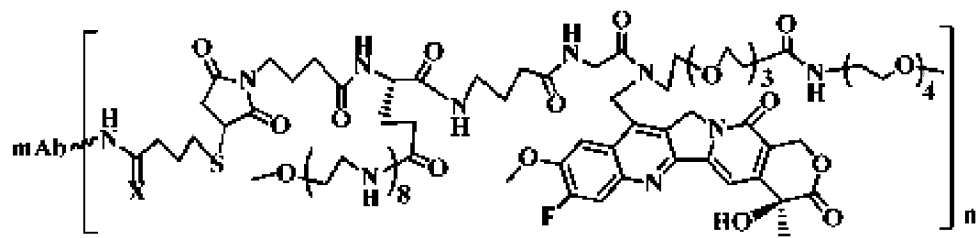
C2-113 (X=NH), C3-113 (X=O);



C2-114 (X=NH), C3-114 (X=O);

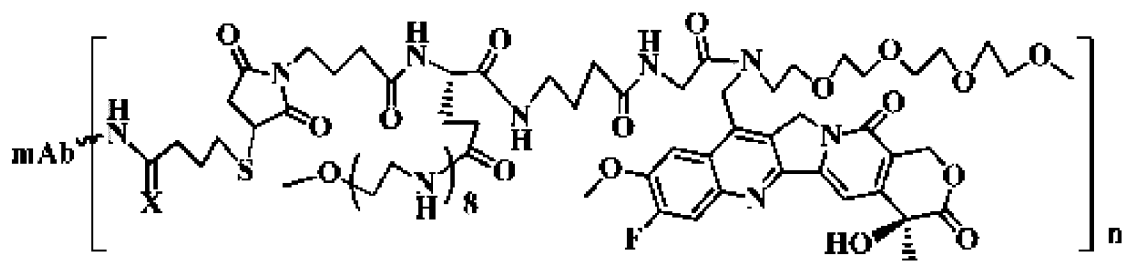


C2-119 (X=NH), C3-119 (X=O);

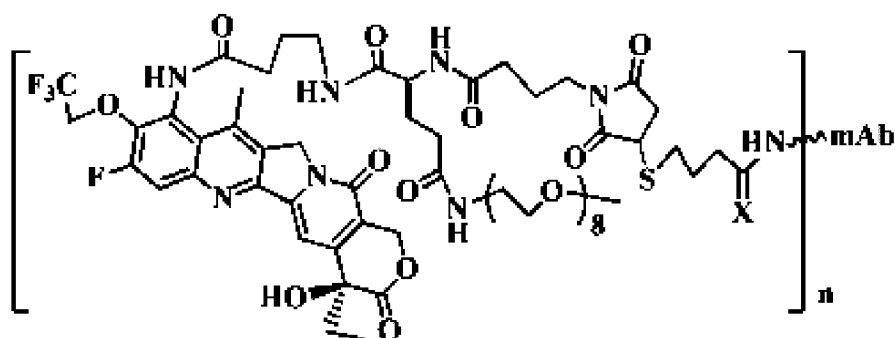


C2-119b (X=NH), C3-119b (X=O);

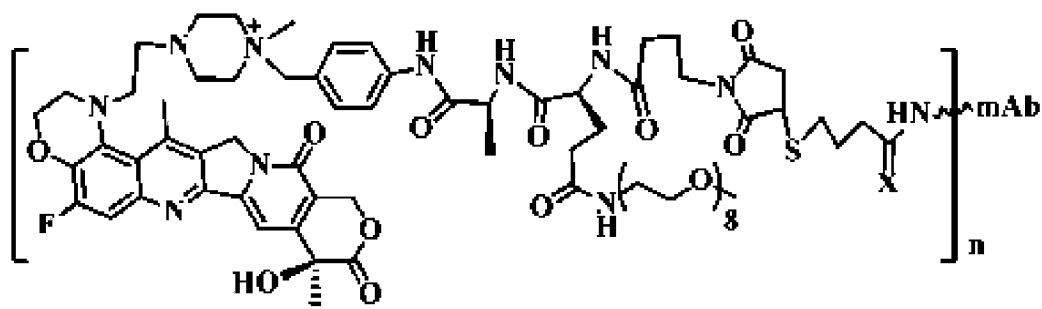




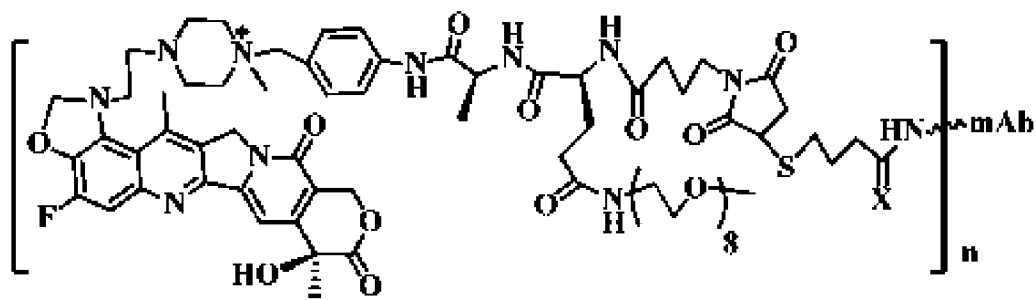
C2-123 (X=NH), C3-123 (X=O);



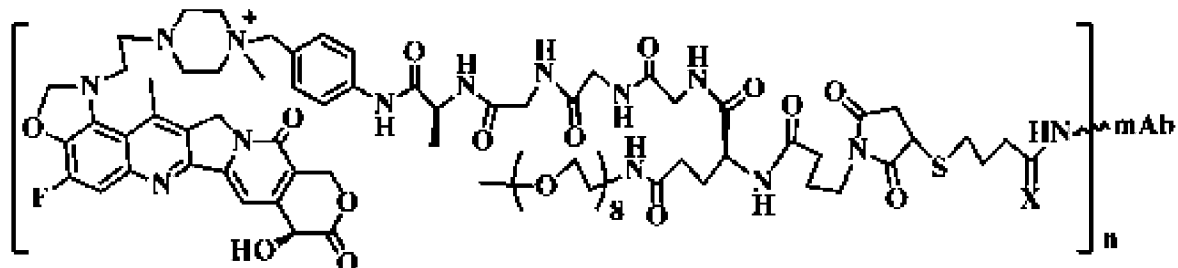
C2-127 (X=NH), C3-127 (X=O);



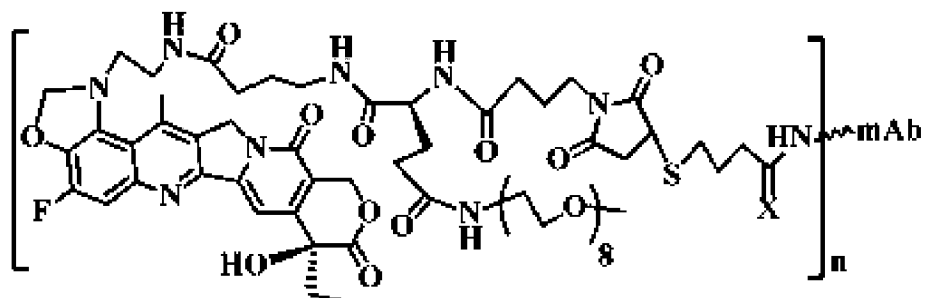
C2-131 (X=NH), C3-131 (X=O);



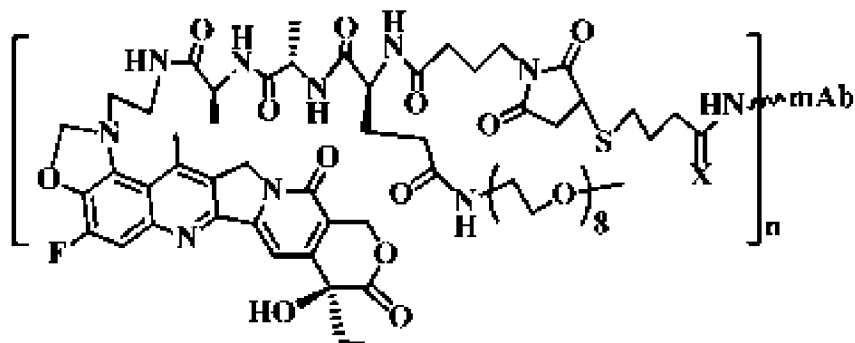
C2-137a (X=NH), C3-137a (X=O);



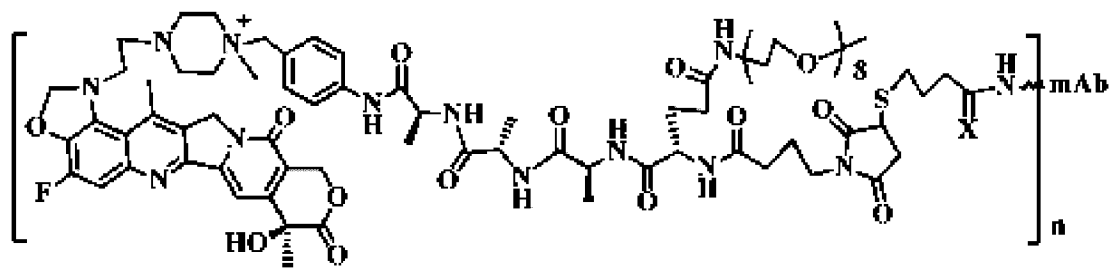
C2-137b (X=NH), C3-137b (X=O);



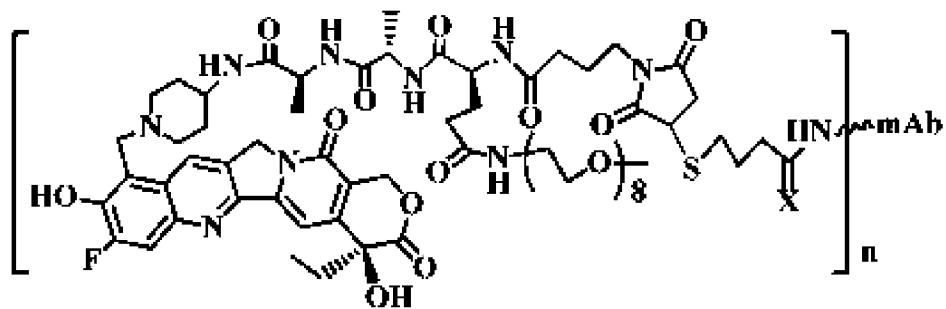
C2-140 (X=NH), C3-140 (X=O);



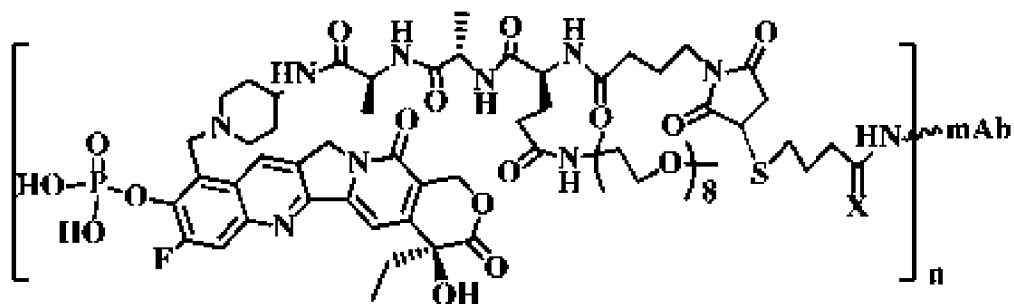
C2-147a (X=NH), C3-147a (X=O);



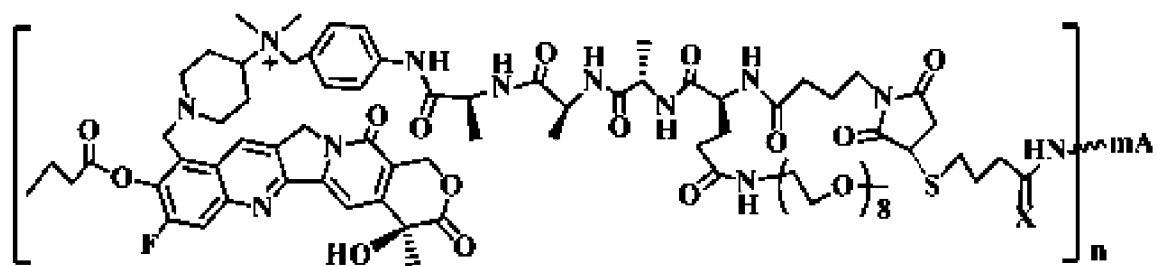
C2-147b (X=NH), C3-147b (X=O);



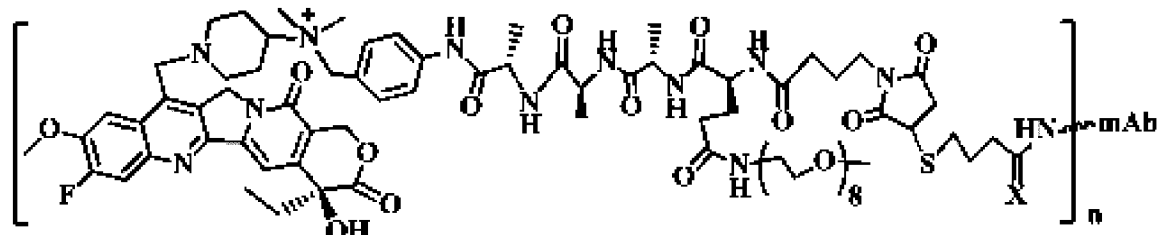
C2-151 (X=NH), C3-151 (X=O);



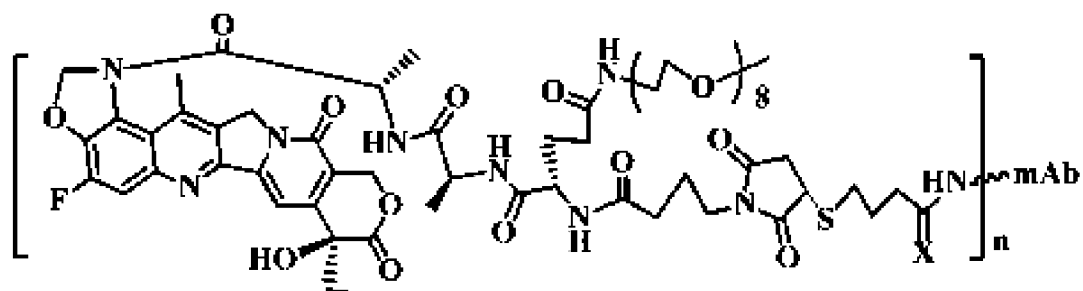
C2-152 (X=NH), C3-152 (X=O);



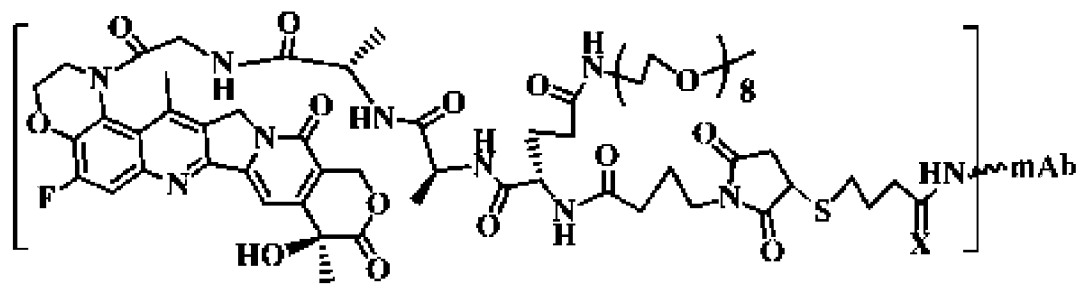
C2-156 (X=NH), C3-156 (X=O);



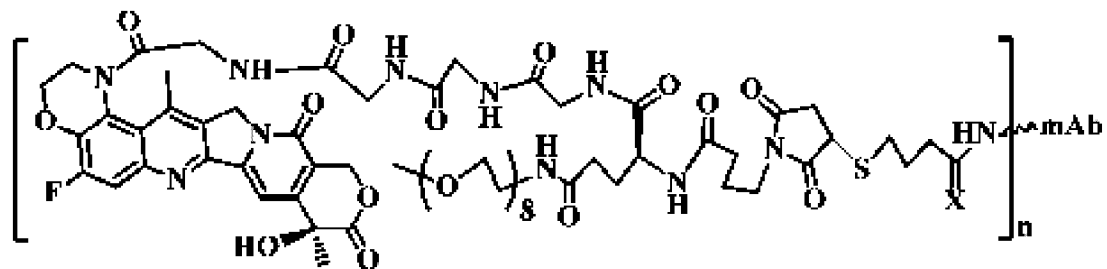
C2-157 (X=NH), C3-157 (X=O);



C2-158 (X=NH), C3-158 (X=O);

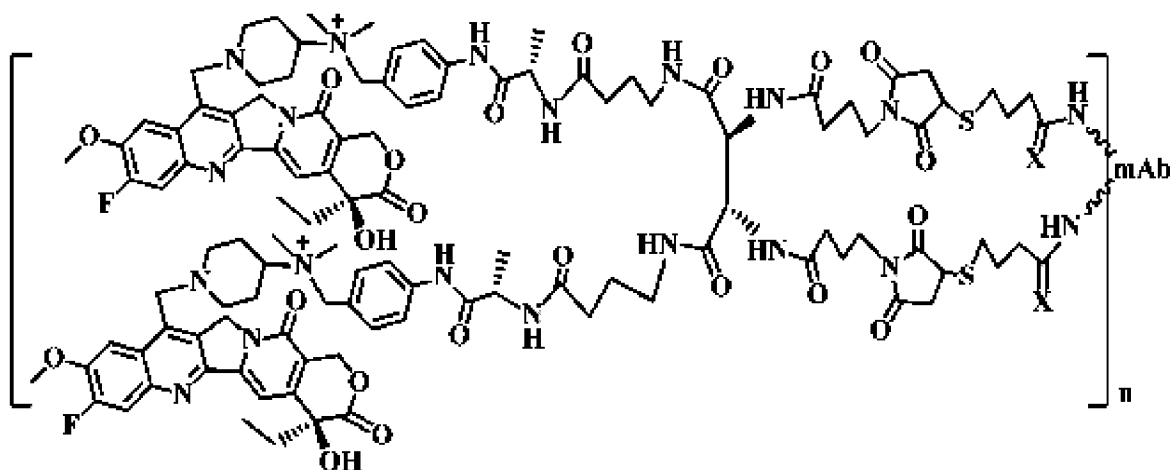


C2-159a (X=NH), C3-159a (X=O);

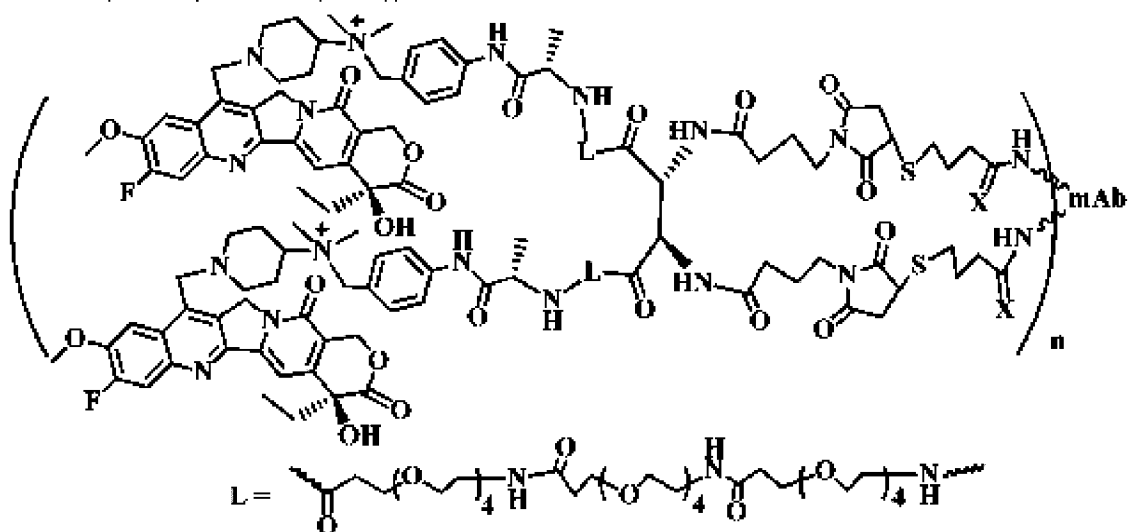


C2-159b (X=NH), C3-159b (X=O);

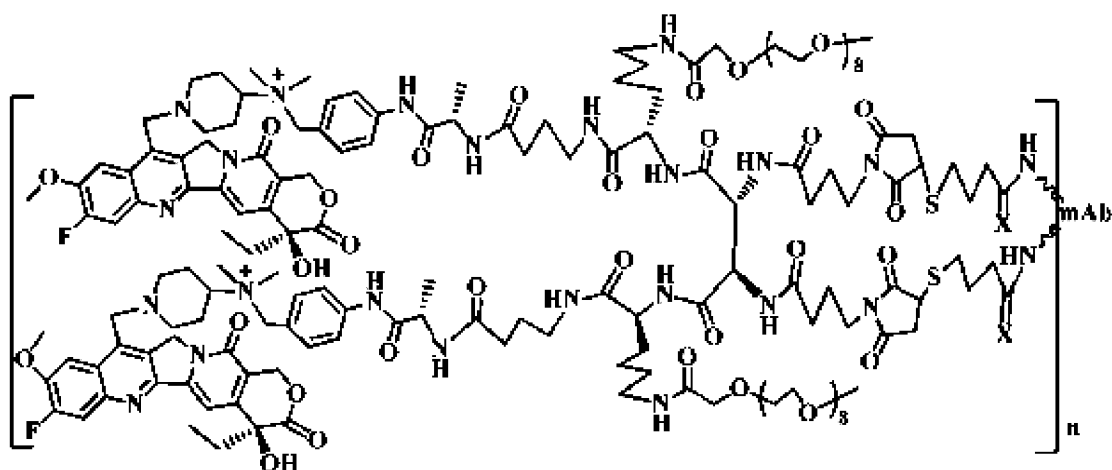




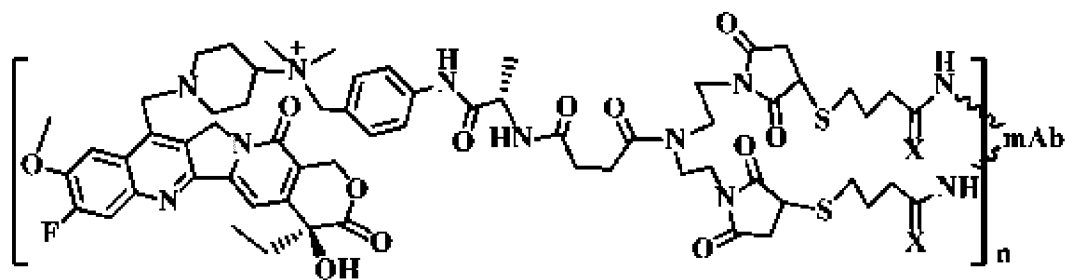
C2-177 (X=NH), C3-177 (X=O);



C2-188 (X=NH), C3-188 (X=O);

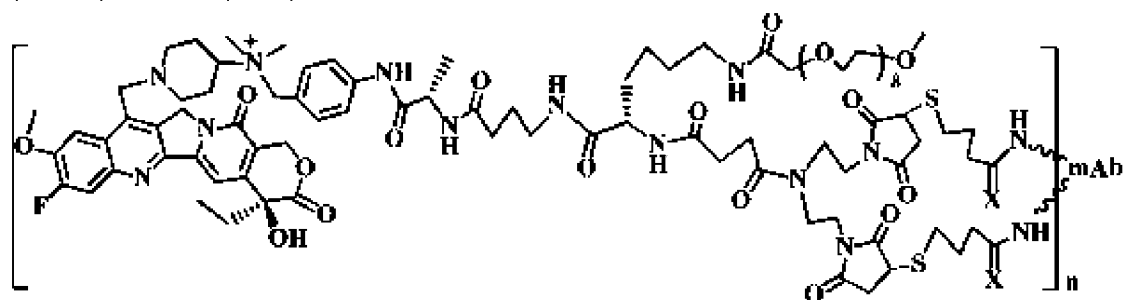


C2-200 (X=NH), C3-200 (X=O);

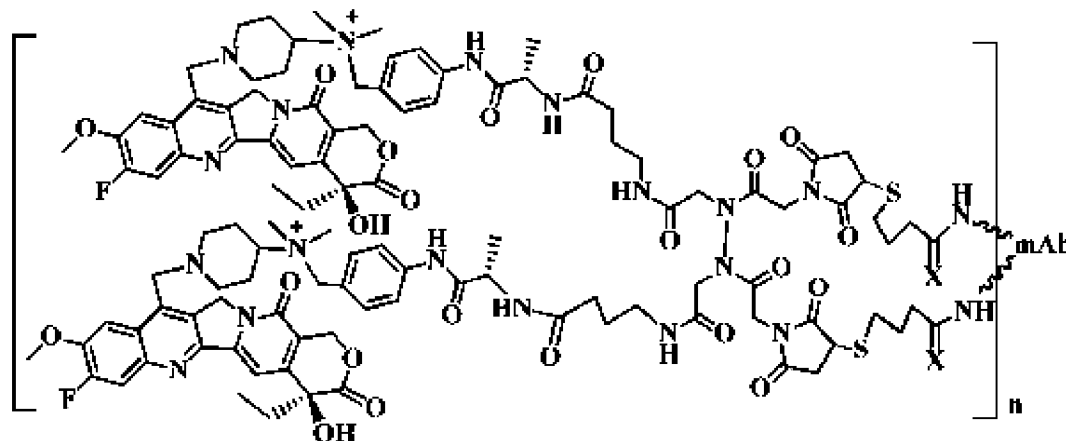


C2-208

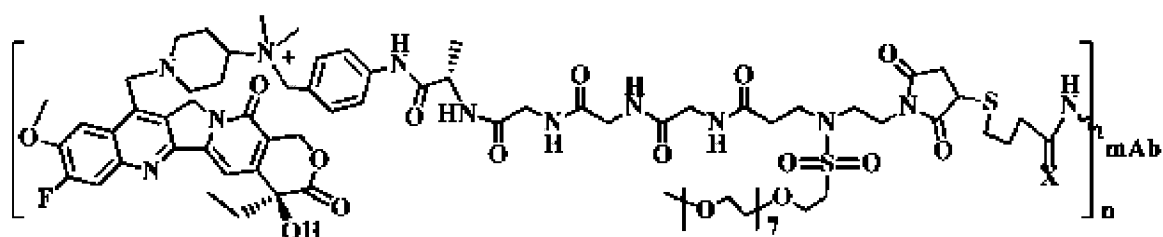
(X=NH), C3-208 (X=O);



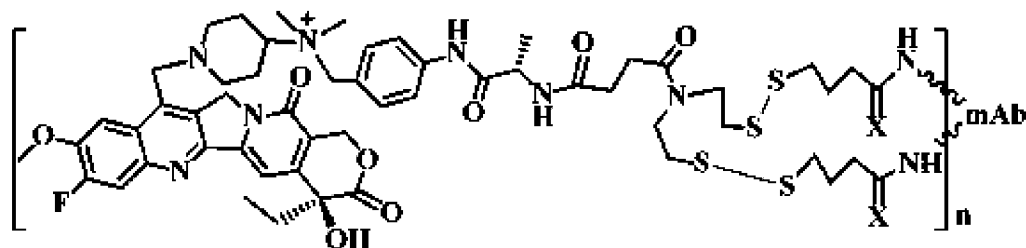
C2-213 (X=NH), C3-213 (X=O);



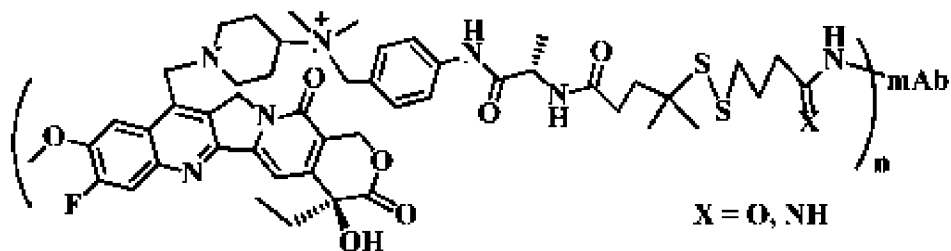
C2-226 (X=NH), C3-226 (X=O);



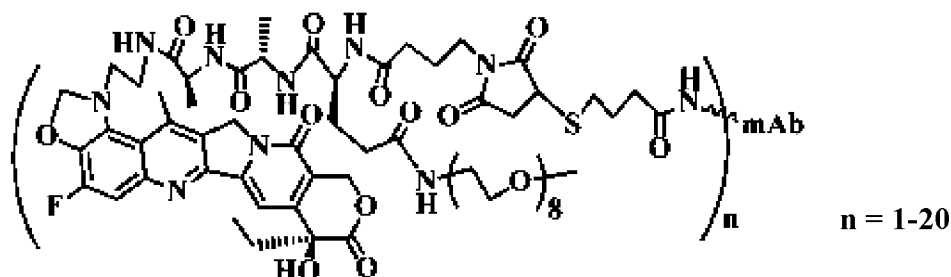
C2-238 (X=NH), C3-238 (X=O);



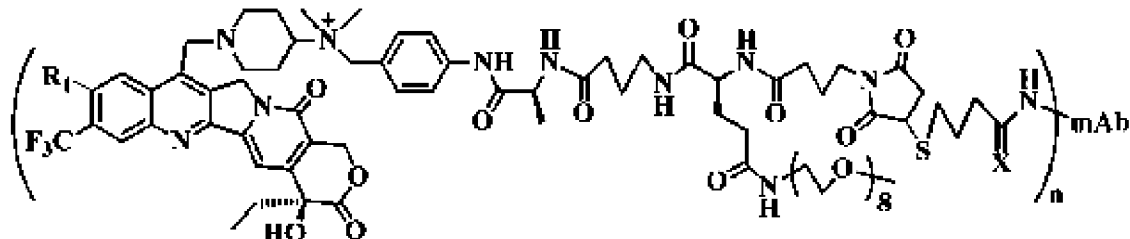
C2-243 (X=NH), C3-243 (X=O);



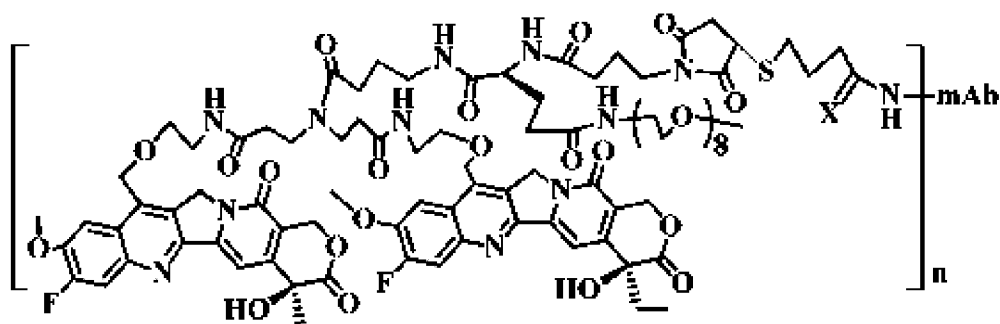
C2-247 (X=NH), C3-247 (X=O);



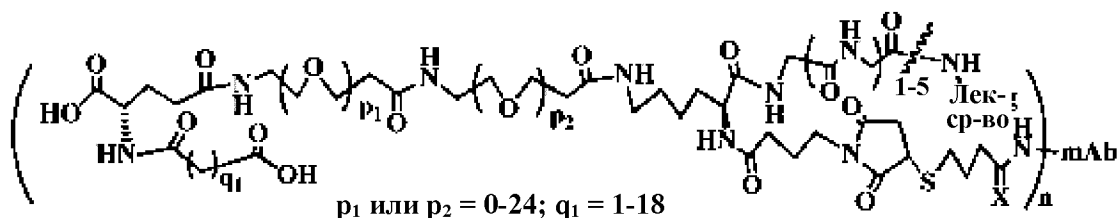
C2-253 (X=NH), C3-253 (X=O);



C2-262a ( $R_1 = H, X = NH$ ), C2-262b ( $R_1 = OH, X = NH$ ); C2-262c ( $R_1 = OCH_3, X = NH$ ), C2-262d ( $R_1 = CH_3, X = NH$ ), C3-262a ( $R_1 = H, X = O$ ); C3-262b ( $R_1 = OH, X = O$ ); C3-262c ( $R_1 = OCH_3, X = O$ ); C3-262d ( $R_1 = CH_3, X = O$ );



C2-266 (X=NH), C3-266 (X=O);

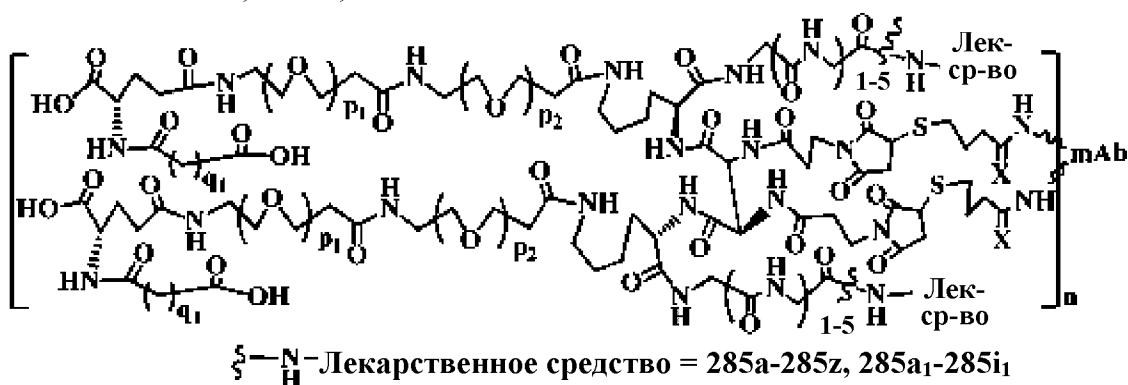


C2-285a-C2-285z, X = NH; C2-285a<sub>1</sub>-C2-285i<sub>1</sub>, X = NH; C3-285a-C3-285z, X = O; C3-285a<sub>1</sub>-C2-285i<sub>1</sub>, X = O;

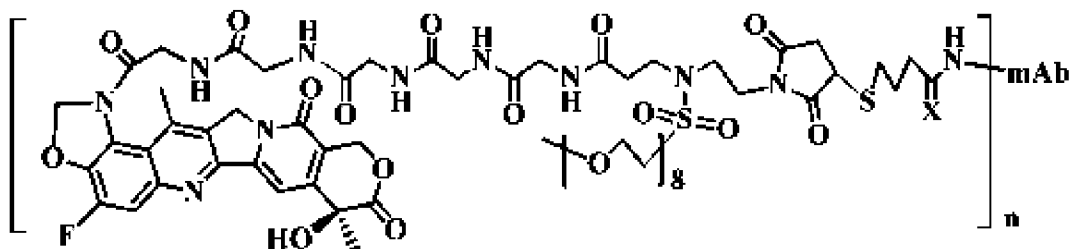
$\text{---NH---}$  - Лекарственное средство = 285a-285z, 285a<sub>1</sub>-285i<sub>1</sub>, как показано выше



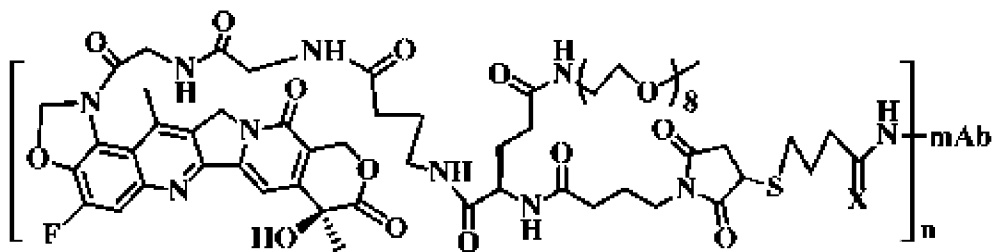
C2-291a-C2-291z, X = NH; C2-191a<sub>1</sub>-C2-291i<sub>1</sub>, X = NH; C3-291a-C3-291z, X = O;  
C3-291a<sub>1</sub>-C2-291i<sub>1</sub>, X = O;



C2-297a-C2-297z, X = NH; C2-197a<sub>1</sub>-C2-297i<sub>1</sub>, X = NH; C3-297a-C3-297z, X = O;  
C3-297a<sub>1</sub>-C2-297i<sub>1</sub>, X = O; p<sub>1</sub> или p<sub>2</sub> = 0-24; q<sub>1</sub> = 1-18;

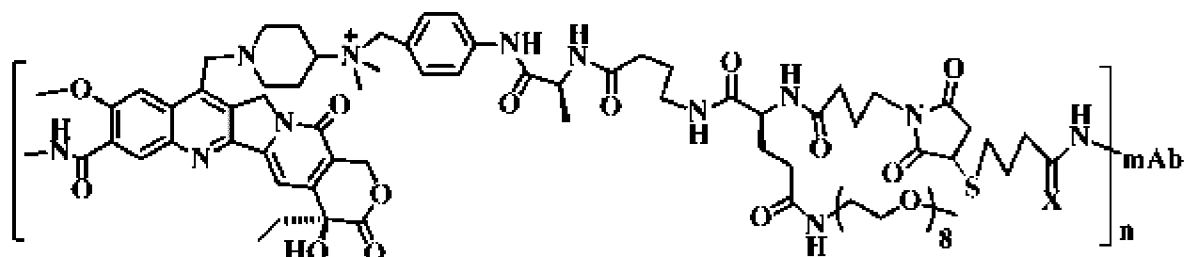


C2-305 (X=NH), C3-305 (X=O);

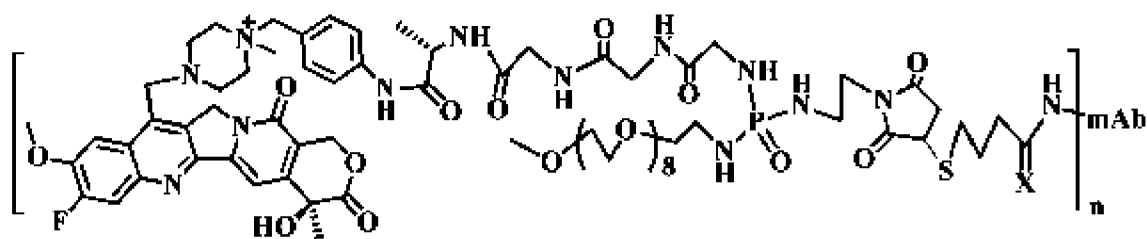


C2-306 (X=NH), C3-306 (X=O);

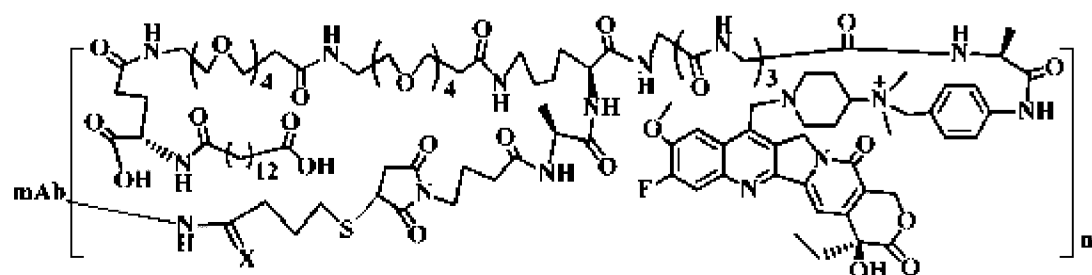




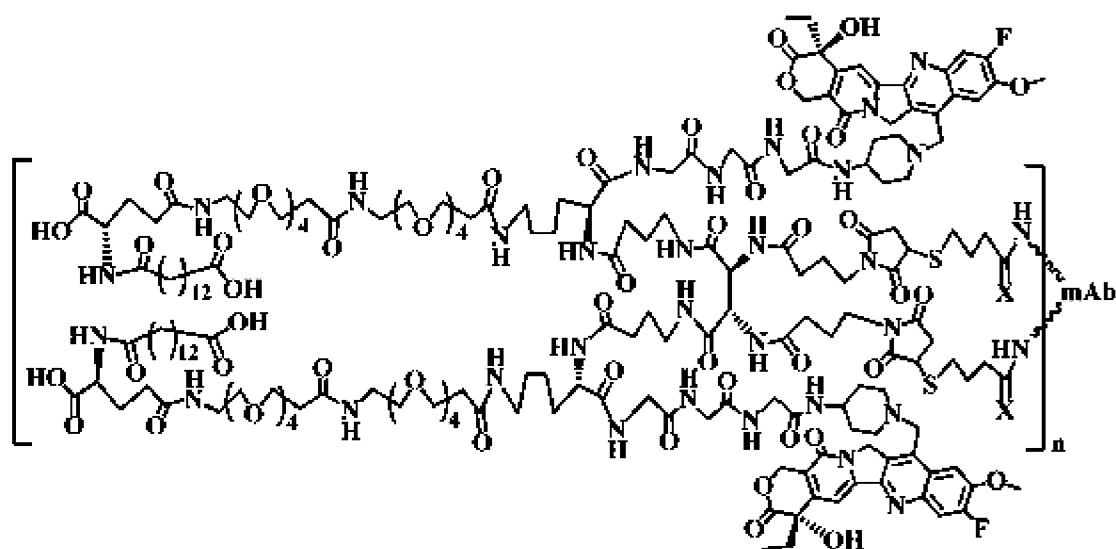
C2-311 (X=NH), C3-311 (X=O);



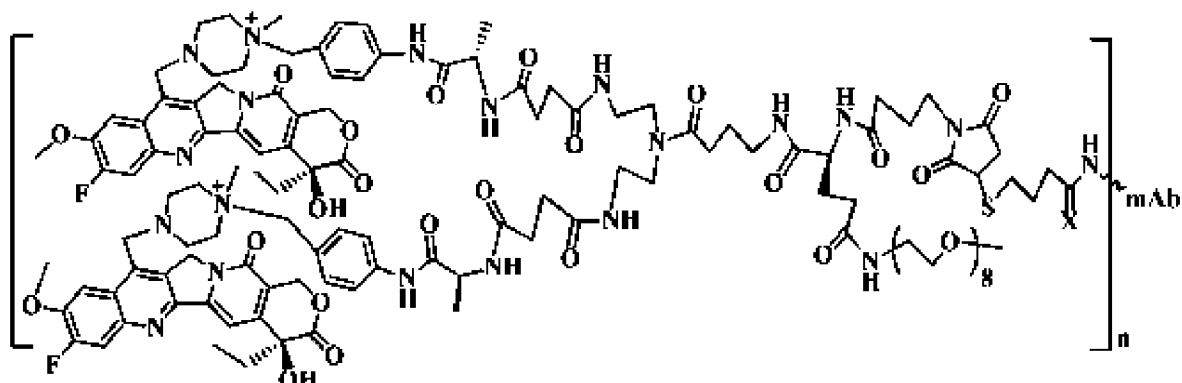
C2-362 (X=NH), C3-362 (X=O);



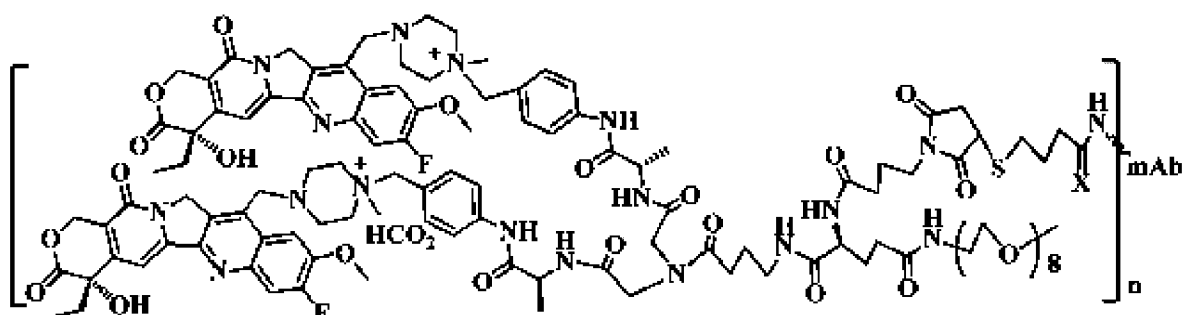
C2-397(X=NH), C3-397 (X=O);



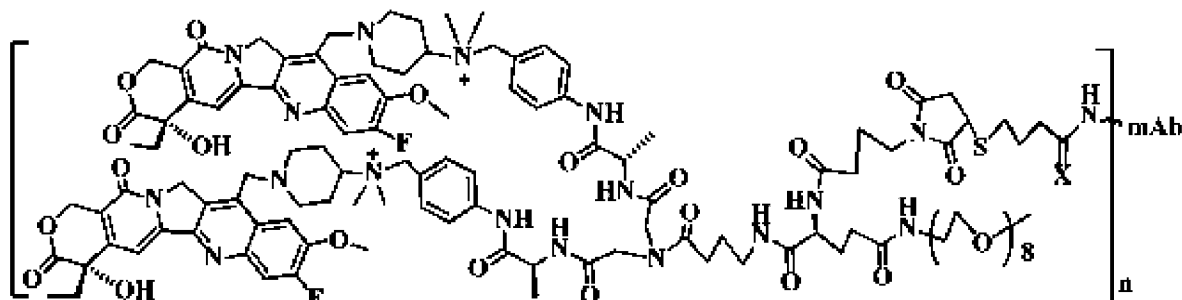
C2-402 (X=NH), C3-402 (X=O);



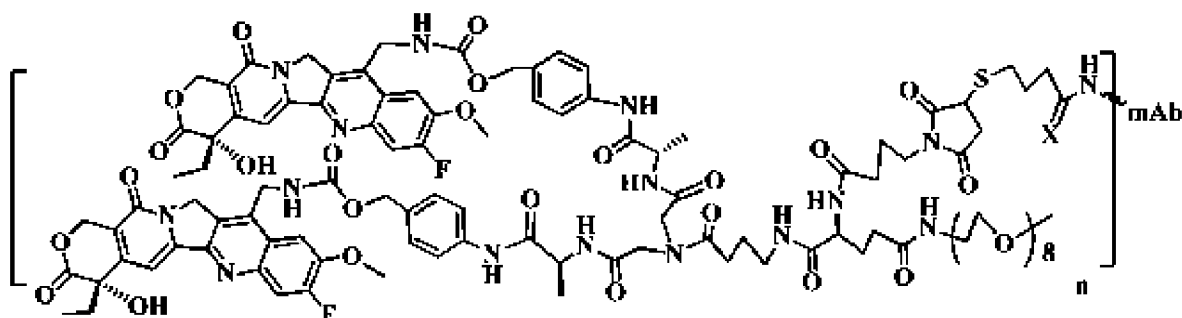
C2-407 (X=NH), C3-407 (X=O);



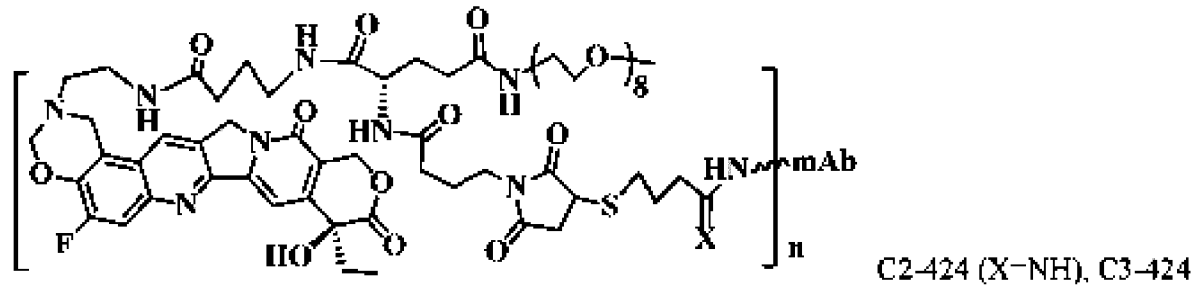
C2-411 (X-NH), C3-411 (X=O);



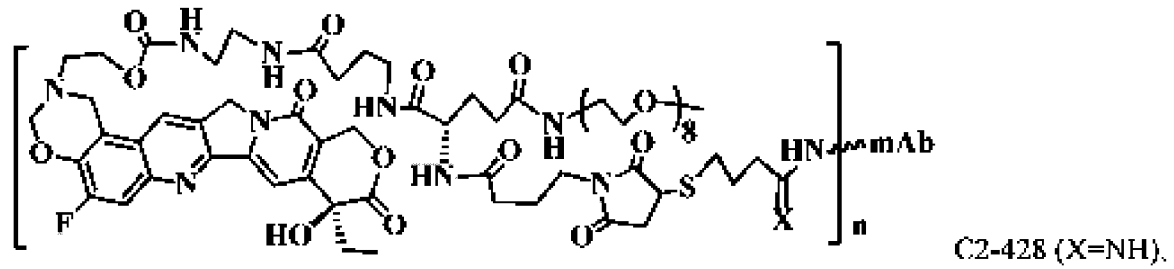
C2-414 (X=NH), C3-414 (X=O);



C2-419 (X=NH), C3-419 (X=O);



(X=O).

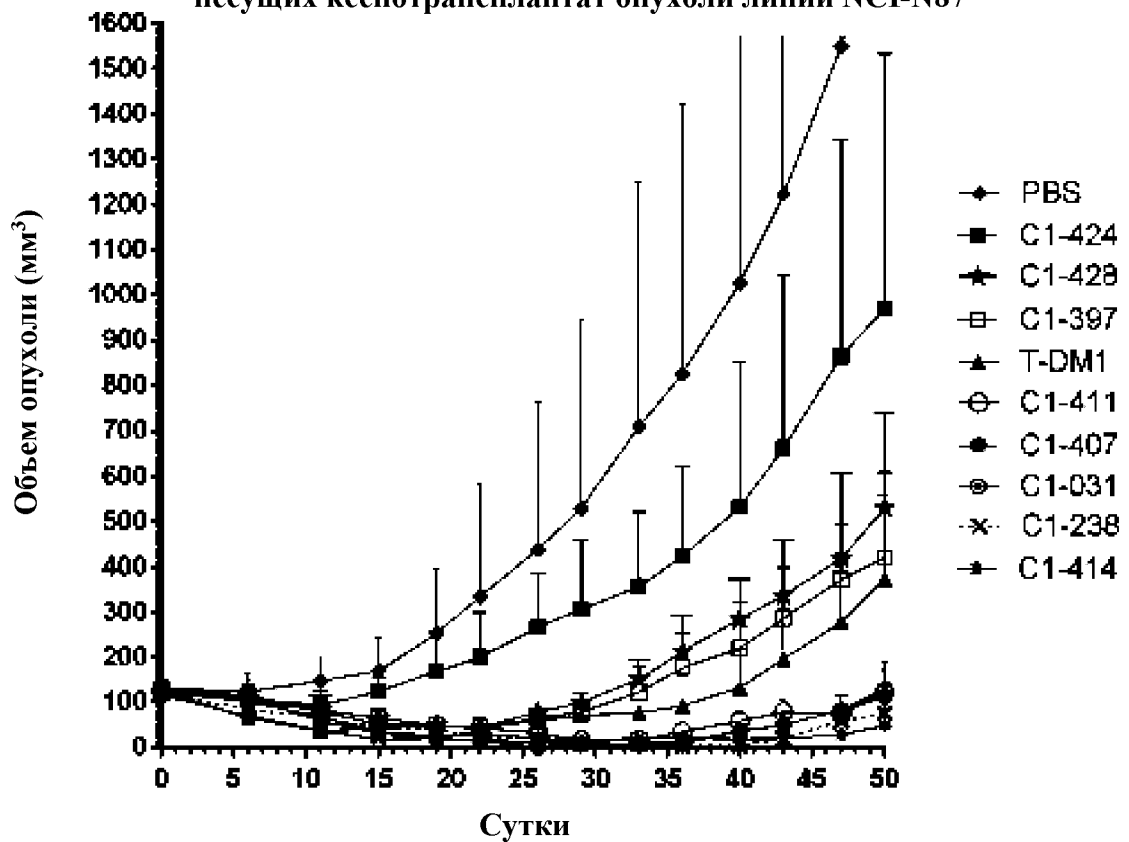


C3-428 (X=O);

где mAb означает антитело.

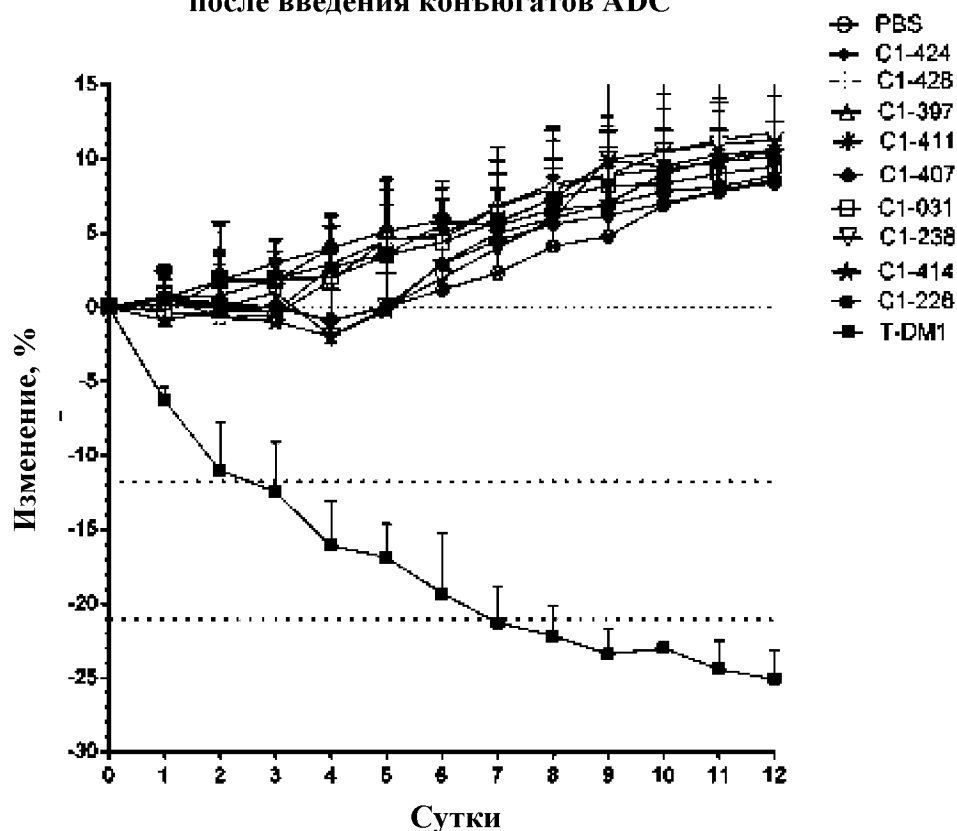
Фиг. 33

Объем опухоли у бестимусных мышей BALB/c,  
несущих ксенотрансплантат опухоли линии NCI-N87



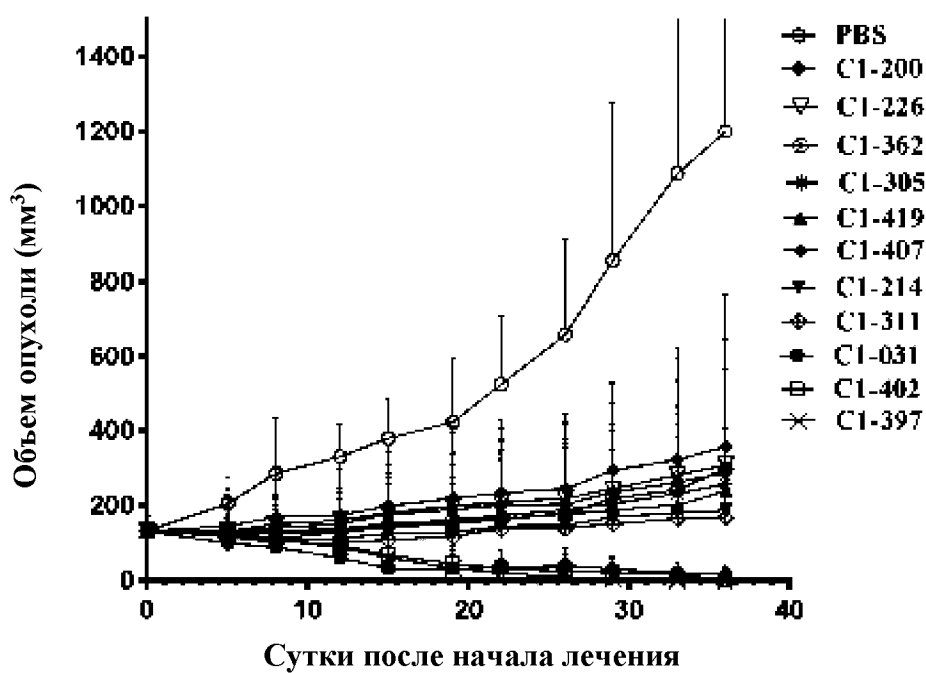
Фиг. 34

**Изменения массы тела у мышей из ICR  
после введения конъюгатов ADC**



Фиг. 35

**Объем опухоли у бестимусных мышей BALB/c, несущих  
ксенотрансплантат опухоли линии HCC827**



Фиг. 36