

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202393303

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.23

(22) Дата подачи заявки
2022.05.19

(51) Int. Cl. C07D 223/16 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ, КОНЬЮГАТ, СОДЕРЖАЩИЙ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110547613.7; 202110825530.X;
202210515784.6

(32) 2021.05.19; 2021.07.21; 2022.05.11

(33) CN

(86) PCT/CN2022/093953

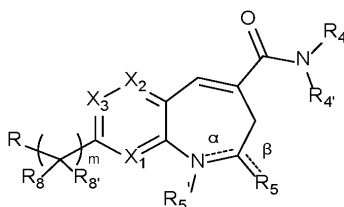
(87) WO 2022/242724 2022.11.24

(71) Заявитель:
ШАНХАЙ ДЕ НОВО ФАРМАТЕК
КО., ЛТД. (CN)

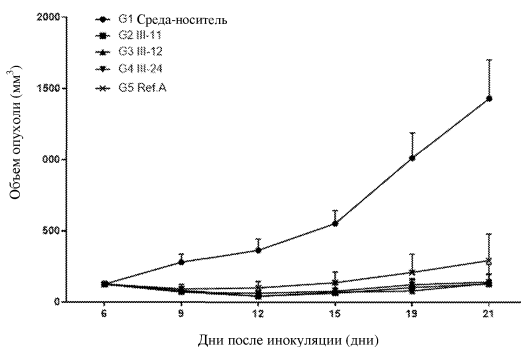
(72) Изобретатель:
Тун Чжаолун, Чжан Мань, Ян Хэпин,
Лю Сяочуань, Ван Луншэн, Жэнь
Цзичэн, Гао Дасинь (CN)

(74) Представитель:
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к азотсодержащему соединению, конъюгату, содержащему указанное соединение, и их применению. Если конкретно, в настоящем изобретении предусмотрены соединение, представленное формулой (I), его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли. Азотсодержащее соединение обладает хорошим регулирующим эффектом в отношении TLR8 и может обеспечивать эффективное лечение, облегчение проявлений и/или предупреждение различных заболеваний, обусловленных подавлением иммунного ответа, таких как рак или вирусная инфекция.



(I)



202393303

A1

A1

202393303

АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ СОЕДИНЕНИЕ, КОНЬЮГАТ, СОДЕРЖАЩИЙ УКАЗАННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая № 202110547613.7, поданной 19 мая 2021 г., заявки на патент Китая № 202110825530.X, поданной 21 июля 2021 г., и заявки на патент Китая № 202210515784.6, поданной 11 мая 2022 г. Содержание вышеуказанных заявок на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к азотсодержащему соединению, конъюгату, его содержащему, и их применению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Семейство Toll-подобных рецепторов (TLR) является важным семейством белков для распознавания ассоциированных с патогенами молекулярных паттернов, и они могут воспринимать и инициировать врожденные иммунные ответы и способствовать развитию адаптивных иммунных ответов. TLR в основном экспрессируются в иммунных клетках (таких как миелоидные дендритные клетки (mDC), плазмацитоидные дендритные клетки (pDC), моноциты и В-клетки (Kawai and Akira, 2010)) и легких. Считается, что у людей более 10 TLR характеризуются значимыми функциями. TLR1/2/4/5 и 6 расположены в клеточных мембранах, и их первостепенной функцией является распознавание внеклеточных макромолекулярных лигандов бактерий и грибов. Напротив, TLR3/7/8/9 расположены во внутриклеточных

мембранах эндосом, и их первостепенной функцией является распознавание экзогенных нуклеиновых кислот внутриклеточных патогенных клеток. Хотя большинство TLR выполняют свои функции посредством конкретных путей передачи сигнала (в основном посредством MyD88-зависимых путей), разные TLR могут координировать работу различных последующих в цепи передачи сигнала молекул. Добавление конкретных TLR приводит к активации разных популяций клеток (Schreibelt, et al., 2010) и выработке разных паттернов цитокинов и других воспалительных медиаторов (Ghosh, et al., 2006), тем самым вызывая разные иммунные ответы. Например, после связывания с лигандом TLR8 образует димер и подвергается конформационным изменениям, что приводит к привлечению адапторного белка MyD88. Затем MyD88 привлекает киназу, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1, что приводит к активации последующих путей передачи сигнала, включающих митогенактивируемые протеинкиназы и фактор транскрипции NF- κ B.

[0004] TLR, расположенные в эндосомах, в основном TLR7/8/9, рассматривались в качестве очень привлекательных новых мишеней для противораковой иммунотерапии (Kanzler, et al., 2007; Kreig 2008; Smits, et al., 2008; Hennessy, et al., 2010; Kaczanowska, et al., 2013; Beesu, et al., 2016). Например, активация TLR7 в pDC приводит к ответу против вирусных инфекций с индукцией высоких уровней интерферона α и способствованием адаптивным Т-клеточным ответам против эндогенных вирусных антигенов (Liu, et al., 2009). По сравнению с TLR7/9 экспрессия TLR8 является более распространенной среди разных подтипов иммунных клеток. Регуляторные Т-клетки (Treg) обладают сильными способностями в отношении подавления иммунного ответа, представляя собой главное препятствие в эффективной иммунотерапии рака. Было продемонстрировано, что путь передачи сигнала TLR8 является необходимым и

достаточным условием для обращения вспять подавляющей функции Treg-клеток, что приводит к сильному подавлению опухоли. Селективные агонисты TLR8 обеспечивают эффективную активацию различных иммунных клеток, в том числе mDC и моноцитов (Gorden, et al., 2005), и могут способствовать генерации адаптивных иммунных ответов против раковых клеток (Krug, et al., 2003; Schnurr, et al., 2005). Активированные mDC захватывают путем фагоцитоза апоптотические и некротизированные опухолевые клетки, и, следовательно, по сравнению с pDC осуществляют более эффективную перекрестную презентацию опухолеассоциированных антигенов для CD8⁺ CTL (Berard, et al., 2000; Dalgaard, et al., 2005). Кроме того, активация mDC приводит к высвобождению TNF α и интерлейкина-12 (IL-12), которые могут стимулировать активацию Т-клеток и NK-клеток. Активация NK-клеток является основным механизмом антителоопосредованной цитотоксичности (ADCC). Следовательно, усиление уничтожения опухолевых клеток посредством ADCC может предоставлять значительные терапевтические возможности для применения селективных ингибиторов TLR8 (Lu, et al., 2011). Некоторые средства терапии на основе моноклональных антител широко применяются в лечении пациентов с раком, такие как ритуксимаб и трастузумаб, которые могут проявлять терапевтическую эффективность за счет ADCC (Ferris, et al., 2010). И действительно, добавление агонистов TLR8 к способам терапии на основе mAb может усиливать ADCC, таким образом повышая терапевтическую эффективность средств лечения на основе mAb (Ferris, et al., 2015). Кроме того, недавние исследования также показали, что агонисты TLR8 могут непосредственно проявлять противоопухолевые эффекты без зависимости от своей иммуномодуляторной функции (Ignatz-Hoover, et al., 2015). Следовательно, агонисты TLR8 могут не только выполнять свои функции в качестве средства монотерапии, но также усиливают эффективность

различных средств химиотерапии и нацеленных противораковых лекарственных средств за счет усиления иммунных ответов хозяина.

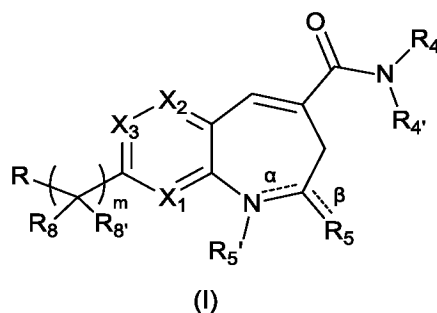
[0005] Среди представителей семейства TLR, которые распознают нуклеиновую кислоту патогенных микроорганизмов, TLR7 и TLR8 характеризуются высоким показателем гомологии и могут распознавать некоторые искусственно синтезированные малые молекулы с противовирусными эффектами, такие как низкомолекулярные соединения на основе имидазохинолинов (лиганды TLR7 и TLR8). При изучении имидазохинолинов в модели генитального герпеса на морских свинках, зараженных HSV, обнаружили, что данное соединение оказывает небольшой эффект в отношении вирусной репликации *in vitro*, но оказывает сильный эффект *in vivo*. Это указывает на то, что данный класс соединений содействует выработке провоспалительных и регуляторных цитокинов иммунными клетками, что приводит к противовирусному ответу (Int Immunopharmacol 2002; 2:443–451). Что более важно, TLR7 и TLR8 могут распознавать вирусную ssRNA. Исследования показали, что ssRNA-вирусы являются природными лигандами TLR7 и TLR8, как, например, вирус иммунодефицита человека I типа (HIV), вирус гриппа, вирус Сендай, вирус лихорадки Денге, вирус ньюкаслской болезни (NDV), вирус везикулярного стоматита (VSV), вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV). TLR8 может распознавать противовирусные соединения, ssRNA-вирусы, искусственно синтезированные олигонуклеотиды и т. д. Он индуцирует секрецию цитокина Th1, подавляет секрецию цитокина Th2 и ингибирует пролиферацию Treg посредством MyD88-зависимого пути передачи сигнала, что опосредует противовирусный иммунитет и оказывает противовирусные и противоаллергические эффекты.

[0006] Следовательно, в настоящее время TLR8 является чрезвычайно привлекательной терапевтической мишенью. Несмотря на глубокое изучение TLR, все еще есть значительные возможности для дополнительного расширения их применения и преимуществ. Соединения и варианты их применения, описанные в настоящем изобретении, внесут вклад в разработку агонистов TLR8, что удовлетворит неудовлетворенные клинические потребности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] Техническая проблема, подлежащая решению с помощью настоящего изобретения, заключается в том, что структура существующих агонистов TLR8 относительно едина. В связи с этим, в настоящем изобретении предусмотрены соединения, содержащие азот, конъюгат, содержащий его, и их применение. Азотсодержащее соединение оказывает отличные модуляторные эффекты в отношении TLR8 и может обеспечивать эффективное лечение, облегчение проявлений и/или предупреждение различных заболеваний, связанных с подавлением иммунного ответа, таких как рак или вирусные инфекции.

[0008] В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;



[0009] где

[0010] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0011] m равняется 0 или 1;

[0012] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ;

[0013] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

[0014] каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0015] каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

[0016] R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

[0017] $R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

[0018] R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0019] каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксид, амино, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0020] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0021] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_e$, $-C(O)OR_e$,

-C(O)R_e, -C(O)NR_eR_{e'}, -C(O)NR_eS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e,
 -N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_eR_{e'}, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_eR_{e'},
 -S(O)(=NR_d)R_e, -S(O)₂N(R_e)C(O)R_{e'}, -P(O)(OR_e)₂, -P(O)(OR_e)R_{e'}, -OP(O)(OR_e)₂ или
 -B(OR_e)₂;

[0022] Cy¹ представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy¹ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, -R_c, -L₄-SR_d, -L₄-OC(O)R_e, -L₄-C(O)OR_e, -L₄-C(O)R_e, -L₄-C(O)NR_eR_{e'}, -L₄-NR_dC(O)R_e, -L₄-NR_dS(O)₂R_e, -L₄-S(O)₁₋₂R_e, -L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}, -L₄-OR_d и -L₄-NR_eR_{e'};

[0023] каждый из L₁, L₂, L₃ и L₄ независимо представляет собой линкерную связь, C₁₋₆алкилен, C₂₋₆алкенилен или C₂₋₆алкинилен; L₁, L₂, L₃ или L₄ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амино, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0024] каждый из R_a, R_b, R_d, R_e и R_{e'} независимо представляет собой -R_c, амино, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₆алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил, фенил-C₁₋₆алкил или 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆алкил; при этом R_a, R_b, R_d, R_e или R_{e'} являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -OR_f, -OC(O)-L₄-R_f, -NR_fR_f, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкокси;

[0025] каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

[0026] каждый R_c независимо представляет собой водород; и

[0027] соединение формулы I удовлетворяет 1, 2, 3 или 4 из следующих условий:

[0028] (1) m равняется 1;

[0029] (2) R представляет собой $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

[0030] (3) по меньшей мере один, выбранный из группы X_1 , X_2 и X_3 , представляет собой N ;

[0031] (4) по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

[0032] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I, его сольвате, его фармацевтически приемлемой соли или сольвате его фармацевтически приемлемой соли некоторые из групп определены, как указано далее, и остальные группы определены, как описано в любом другом варианте осуществления (далее в данном документе называется «в некоторых вариантах осуществления»): m может равняться 1.

[0033] В некоторых вариантах осуществления m может равняться 1, и каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой незамещенный алкил; или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C_{3-10} циклоалкильную группу.

[0034] В некоторых вариантах осуществления R может представлять собой -C(S)-NR₉-L₁-R₇, -NR₉-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇, -O-L₁-R₇, -S(O)₂-NR₉-L₁-R₇, -CH=CH-L₁-R₇ или -S(O)₂-L₁-R₇.

[0035] В некоторых вариантах осуществления R может представлять собой -C(S)-NR₉-L₁-R₇ или -NR₉-L₁-R₇.

[0036] В некоторых вариантах осуществления R может представлять собой -NR₉-L₁-R₇.

[0037] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один, выбранный из группы X₁, X₂ и X₃, может представлять собой N.

[0038] В некоторых вариантах осуществления X₁ может представлять собой N.

[0039] В некоторых вариантах осуществления X₁ может представлять собой N; X₂ и X₃ представляют собой CH.

[0040] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один, выбранный из группы R₄ и R₄', замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-OC(O)R_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b.

[0041] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один, выбранный из группы R₄ и R₄', замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0042] В некоторых вариантах осуществления каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой алкил; по меньшей мере один, выбранный из группы R₄ и R₄,

замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0043] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой алкил; по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним заместителем, выбранным из гидроксила и амина.

[0044] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой алкил; по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним гидроксилом.

[0045] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ или $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 представляет собой водород, L_1 представляет собой линкерную связь; R_7 представляет собой незамещенную группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо, или 5-6-членный гетероарил, замещенный одним $-L_3-W$; L_3 представляет собой C_{1-6} алкилен, и W представляет собой $-NR_dR_e$; R_d и R_e представляют собой $-R_c$, и R_c представляет собой водород.

[0046] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0 или 1; каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой незамещенный алкил; или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C_{3-10} циклоалкильную группу.

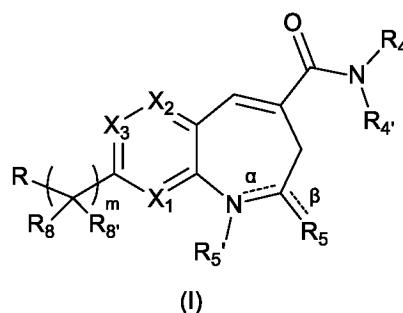
[0047] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или циано.

[0048] В некоторых вариантах осуществления α представляет собой двойную связь, и

R_5 отсутствует; β представляет собой одинарную связь, и R_5 представляет собой $-NR_aR_b$; R_a и R_b представляют собой $-R_c$, и R_c представляет собой водород.

[0049] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой алкил; при этом каждый из R_4 и R_4' независимо является незамещенным или необязательно замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$; L_2 представляет собой линкерную связь; R_a и R_b представляют собой $-R_c$, и R_c представляет собой водород.

[0050] В некоторых вариантах осуществления



[0051] R представляет собой $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ или $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 представляет собой водород, L_1 представляет собой линкерную связь; R_7 представляет собой незамещенную группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо, или 5-6-членный гетероарил, замещенный одним $-L_3-W$; L_3 представляет собой C_{1-6} алкилен, W представляет собой $-NR_dR_e$;

[0052] m равняется 0 или 1; каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой незамещенный алкил; или R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C_{3-10} циклоалкильную группу;

[0053] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3

представляет собой N или CR₁; каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или циано;

[0054] α представляет собой двойную связь, и R₅ отсутствует; β представляет собой одинарную связь, и R₅ представляет собой -NR_aR_b;

[0055] каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой алкил; при этом каждый из R₄ и R₄' независимо является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b; L₂ представляет собой линкерную связь;

[0056] R_a, R_b, R_d и R_e представляют собой -R_c, и R_c представляет собой водород;

[0057] соединение формулы I удовлетворяет 1, 2, 3 или 4 из следующих условий:

[0058] (1) m равняется 1;

[0059] (2) R представляет собой -C(S)-NR₉-L₁-R₇ или -NR₉-L₁-R₇;

[0060] (3) по меньшей мере один, выбранный из группы X₁, X₂ и X₃, представляет собой N;

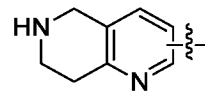
[0061] (4) по меньшей мере один, выбранный из группы R₄ и R₄', замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0062] В некоторых вариантах осуществления в R₇ группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо, может представлять собой кольцо В, конденсированное с кольцом А, при этом кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкен; в

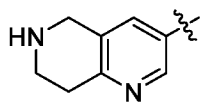
5-6-членном гетероариле гетероатом выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3; в 5-6-членном гетероциклоалкене гетероатом выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3.

[0063] В некоторых вариантах осуществления в R_7 группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо, может представлять собой кольцо В, конденсированное с кольцом А, при этом кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкен, которое присоединено к L_1 посредством кольца А; в 5-6-членном гетероариле гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2; в 5-6-членном гетероциклоалкене гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2.

[0064] В некоторых вариантах осуществления в R_7 , группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо, может представлять собой



, а



также может представлять собой

[0065] В некоторых вариантах осуществления в R_7 в 5-6-членном гетероариле гетероатом может быть выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов может составлять 1, 2 или 3.

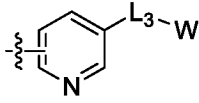
[0066] В некоторых вариантах осуществления в R_7 в 5-6-членном гетероариле гетероатом может представлять собой N, и число гетероатомов может составлять 1 или 2.

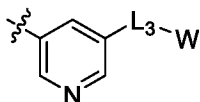
[0067] В некоторых вариантах осуществления в R_7 5-6-членный гетероарил может

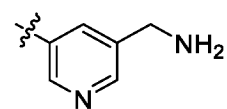
представлять собой пиридил, а также может представлять собой пиридин-3-ил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления в L_3 C_{1-6} алкилен может представлять собой C_{1-3} алкилен, а также может представлять собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$.

[0069] В некоторых вариантах осуществления в R_7 5-6-членный гетероарил,

замещенный одним $-L_3-W$, может представлять собой , а также может

представлять собой  и, кроме того, может представлять собой



[0070] В некоторых вариантах осуществления в R_8 и $R_{8'}$ алкил может представлять собой C_{1-6} алкил, а также может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

[0071] В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} циклоалкильная группа, образованная R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, может представлять собой насыщенную моноциклическую группу.

[0072] В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} циклоалкильная группа, образованная R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, может представлять собой C_{3-6} циклоалкильную группу, а также может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

[0073] В некоторых вариантах осуществления в R_1 , R_2 и R_3 галоген может

представлять собой фтор, хлор, бром или йод, а также может представлять собой фтор.

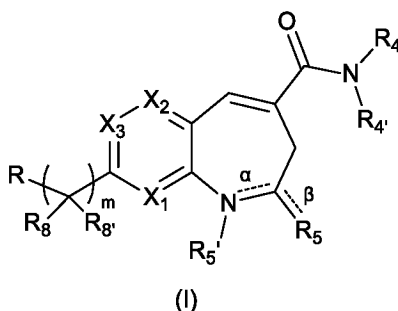
[0074] В некоторых вариантах осуществления в R_4 и R_4' алкил может представлять собой C_{1-6} -алкил, а также может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

[0075] В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой -CH₂CH₂OH или -CH₂CH₂CH₃.

[0076] В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой -CH₂CH₂OH или -CH₂CH₂CH₃.

[0077] В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0078] В некоторых вариантах осуществления,



[0079] где

[0080] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0081] m равняется 0 или 1;

[0082] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

[0083] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

[0084] каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0085] каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

[0086] R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

[0087] $R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

[0088] R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0089] каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0090] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0091] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

[0092] Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

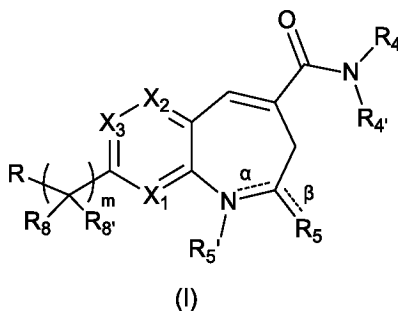
[0093] каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0094] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-L_4-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

[0095] каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

[0096] каждый R_c независимо представляет собой водород.

[0097] В некоторых вариантах осуществления,



[0098] где

[0099] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0100] m равняется 0 или 1;

[0101] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

[0102] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

[0103] каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0104] каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$,

$-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

[0105] R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

[0106] R_5' отсутствует или R_5' представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

[0107] R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0108] каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или R_8' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и R_8' представлены независимыми заместителями, или R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются

незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0109] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0110] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

[0111] Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

[0112] каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0113] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил,

C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₆алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил, фенил-C₁₋₆алкил или 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆алкил; при этом R_a, R_b, R_d, R_e или R_e' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -OR_f, -NR_fR_f', галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкокси;

[0114] каждый из R_f и R_f' независимо представляет собой -R_c, -NHR_c или C₁₋₆алкил;

[0115] каждый R_c независимо представляет собой водород.

[0116] В некоторых вариантах осуществления X₃ представляет собой CR₁.

[0117] В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой N или CR₂; X₂ представляет собой CR₃.

[0118] В некоторых вариантах осуществления X₁ представляет собой CR₂; X₂ представляет собой N.

[0119] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_a, R_b, R_d, R_e и R_e' независимо представляет собой -R_c, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₆алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил, фенил-C₁₋₆алкил или 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆алкил; при этом R_a, R_b, R_d, R_e или R_e' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -OR_f, -OC(O)-(CH₂)₁₋₅-R_f, -NR_fR_f', галогена, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкокси.

[0120] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой -C(O)-NR₉-L₁-R₇.

[0121] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амино, циано, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$.

[0122] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$ или $-(CH_2)_{0-5}-NH_2$.

[0123] В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой H; R_2 представляет собой H.

[0124] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

[0125] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или

необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-C(O)OR_b$.

[0126] В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-C(O)OR_b$; $R_{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил; при этом $R_{4'}$ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0127] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним заместителем, выбранным из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0128] В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_3$; $R_{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2CHF_2$.

[0129] В некоторых вариантах осуществления α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, $R_{5'}$ отсутствует, и R_5 представляет собой $-NR_aR_b$.

[0130] В некоторых вариантах осуществления α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, $R_{5'}$ отсутствует, и R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0131] В некоторых вариантах осуществления α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, $R_{5'}$ представляет собой H, и R_5 представляет собой $=O$.

[0132] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; при этом R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0133] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил, и C_{1-6} алкил предпочтительно представляет собой метил.

[0134] В некоторых вариантах осуществления R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0135] В некоторых вариантах осуществления R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную, циклобутильную, азетидинильную или оксетанильную группу; циклопропильная, циклобутильная, азетидинильная или оксетанильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0136] В некоторых вариантах осуществления R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную или циклобутильную группу.

[0137] В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$.

[0138] В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой водород.

[0139] В некоторых вариантах осуществления Su^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил; при этом Su^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ или $-L_4-NR_eR_{e'}$.

[0140] В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, амино, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0141] В некоторых вариантах осуществления L_1 представляет собой линкерную связь или $-CH_2-$.

[0142] В некоторых вариантах осуществления L_2 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_2 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, амино, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0143] В некоторых вариантах осуществления L_3 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_3 является незамещенным или необязательно замещенным в

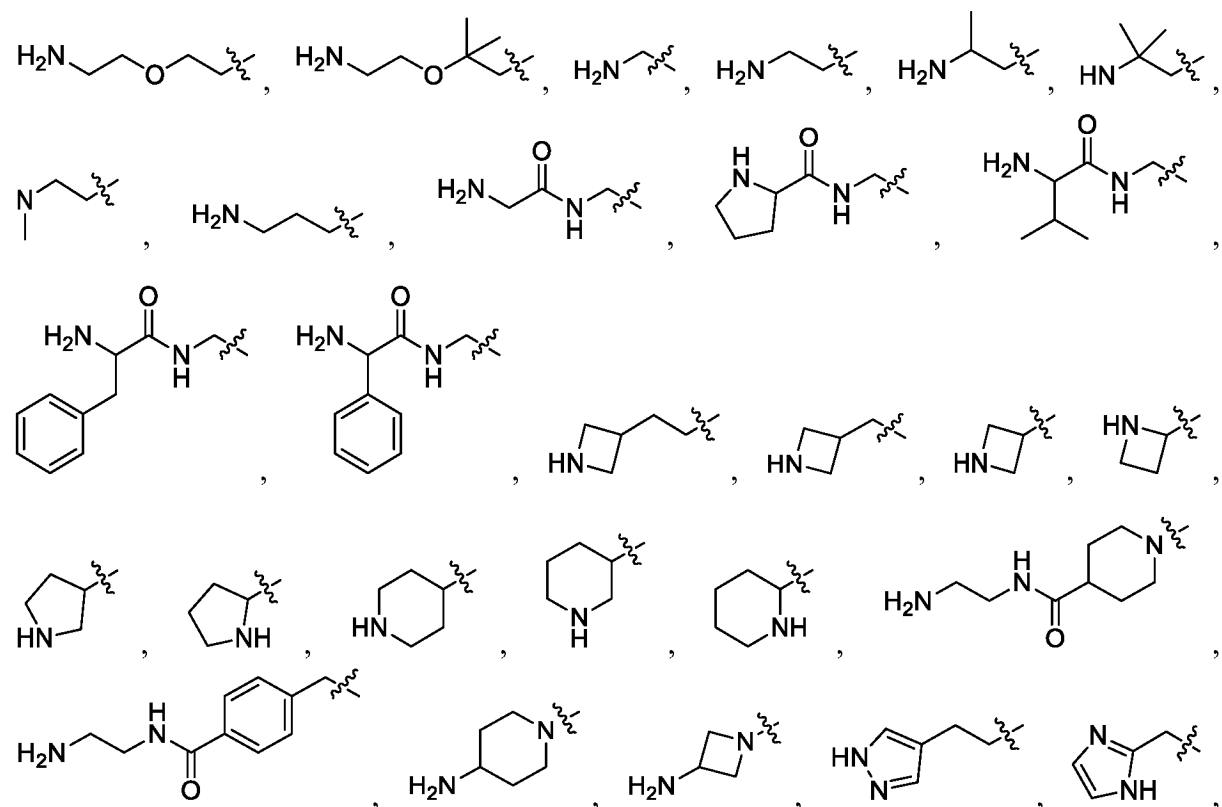
любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, амино, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галоген-C₁₋₆алкокси.

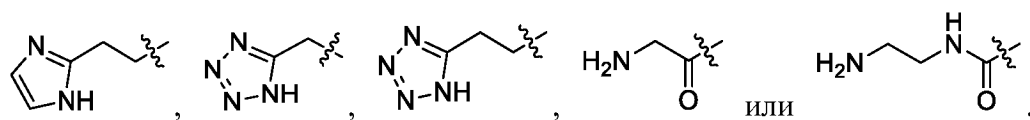
[0144] В некоторых вариантах осуществления L_3 представляет собой линкерную связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0145] В некоторых вариантах осуществления L_3 представляет собой $-CH_2-$.

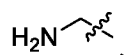
[0146] В некоторых вариантах осуществления L_4 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_4 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, амина, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0147] В некоторых вариантах осуществления фрагмент $-L_3-W$ представляет собой



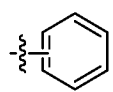


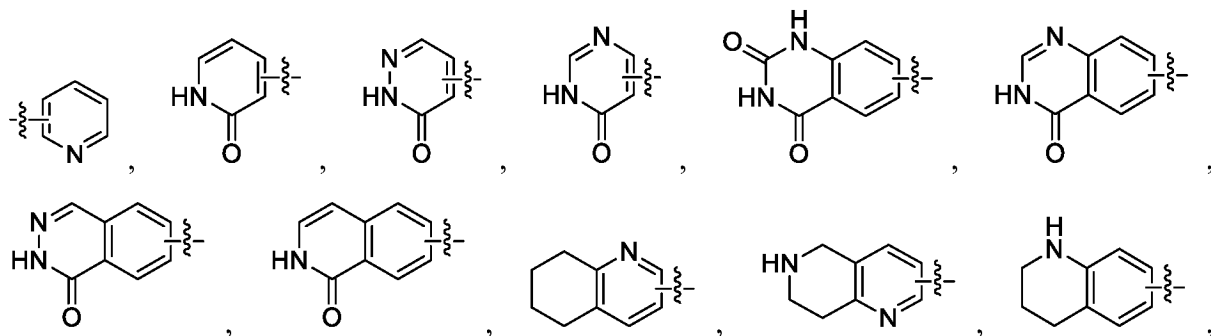
[0148] В некоторых вариантах осуществления фрагмент $-L_3-W$ представляет собой

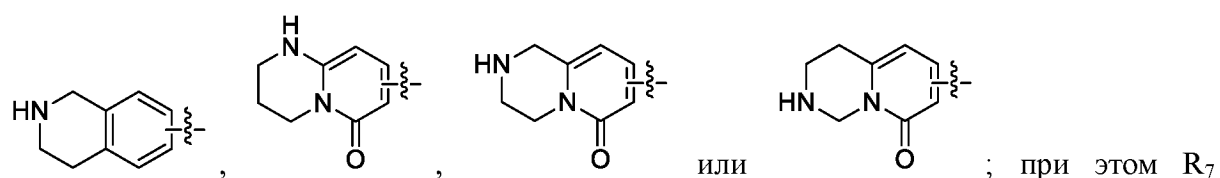


[0149] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0150] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

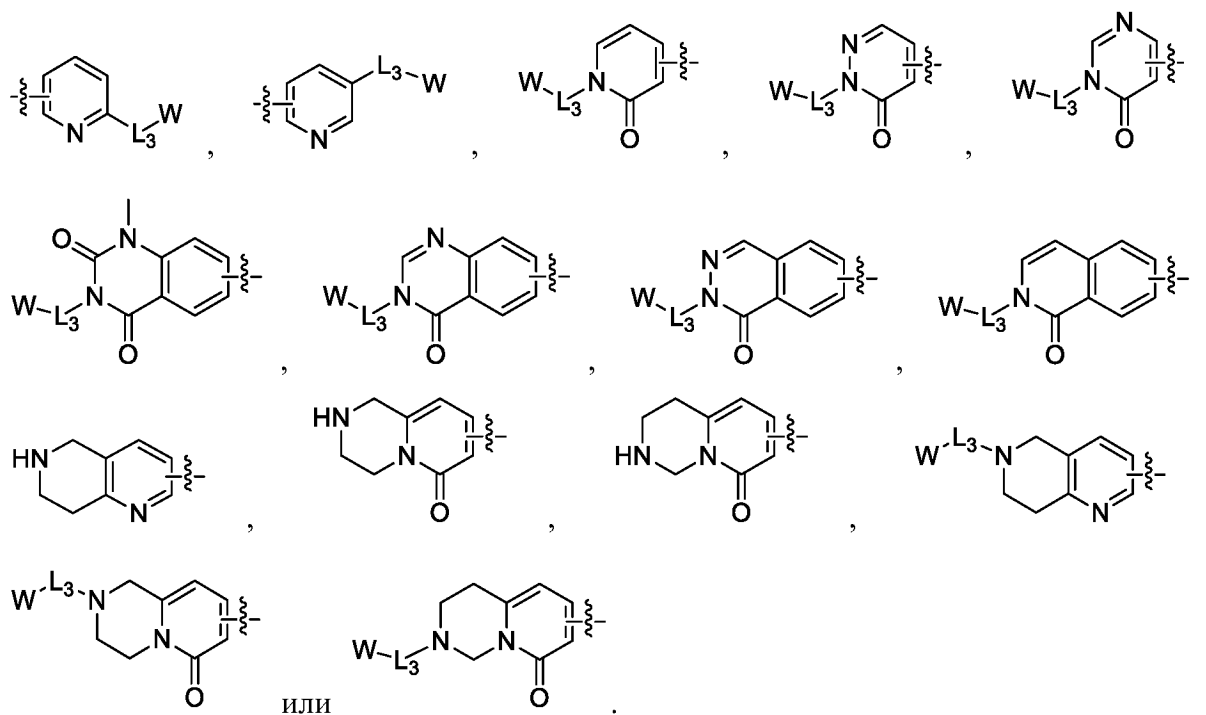
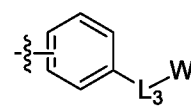
[0151] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой ,



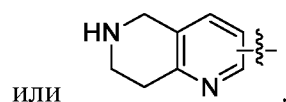
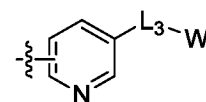


является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -L₃-W, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино.

[0152] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой



[0153] В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой



[0154] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой N или CR₂, X_2 представляет собой N или CR₃, и X_3 представляет собой N или CR₁; в случае если X_1

представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1.

[0155] В некоторых вариантах осуществления m равняется 0 или 1;

[0156] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

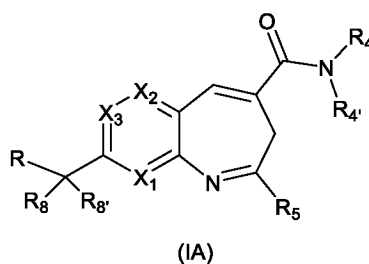
[0157] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

[0158] В некоторых вариантах осуществления m равняется 1;

[0159] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ;

[0160] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA,



[0162] где R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

[0163] X_1 , X_2 , X_3 , R, R_4 , R_4' , R_5 , R_8 и R_8' определены выше.

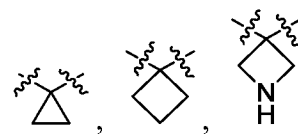
[0164] В некоторых вариантах осуществления в IA L_1 представляет собой линкерную

СВЯЗЬ.

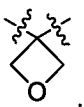
[0165] В некоторых вариантах осуществления в IA R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0166] В некоторых вариантах осуществления в IA R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода,

к которому они присоединены, образуют следующие группы:



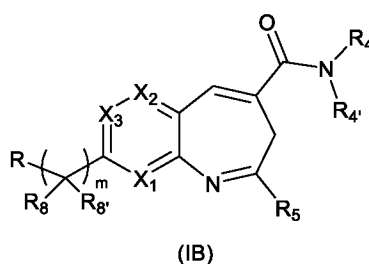
или



[0167] В некоторых вариантах осуществления в IA X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CH; m равняется 1; R_3 представляет собой H или галоген.

[0168] В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IB,



[0170] где R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇ или -C(S)-NR₉-L₁-R₇;

[0171] R₄ представляет собой C₁₋₆алкил; при этом R₄ необязательно замещен в любом положении одним -OR_a;

[0172] X₁, X₂, X₃, R, R₄, R₅, R₈, R₈', R_a и m определены выше.

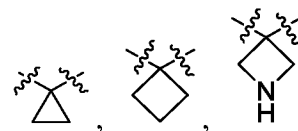
[0173] В некоторых вариантах осуществления в IB R_a представляет собой H.

[0174] В некоторых вариантах осуществления в IB X₁ представляет собой N или CR₂, X₂ представляет собой N или CR₃, и X₃ представляет собой N или CR₁; m равняется 1; L₁ представляет собой линкерную связь.

[0175] В некоторых вариантах осуществления в IB R₈ и R₈' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C₃₋₆ циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амино, циано, оксо, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0176] В некоторых вариантах осуществления в IB R₈ и R₈' вместе с атомом углерода,

к которому они присоединены, образуют следующие группы:



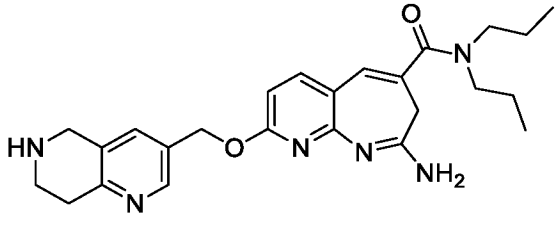
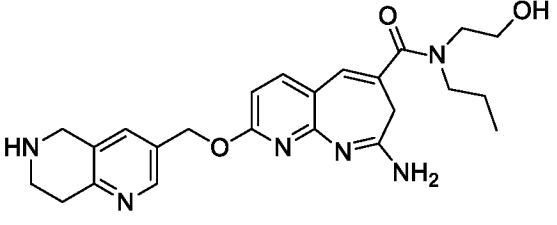
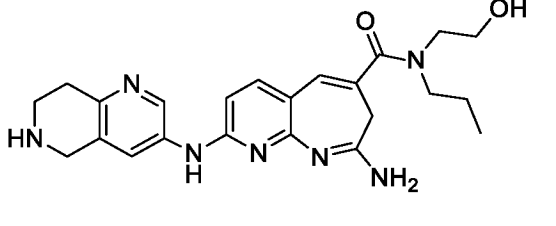
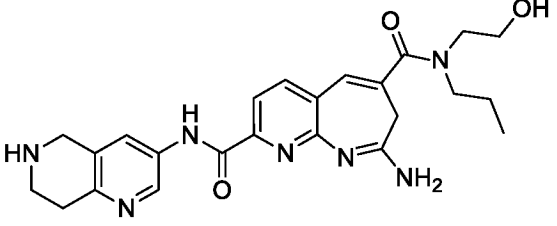
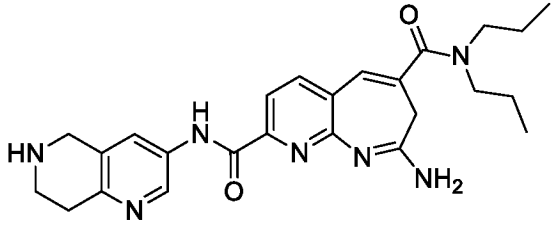
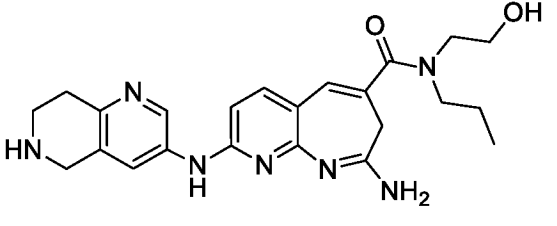
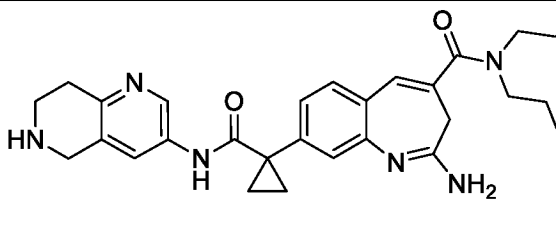
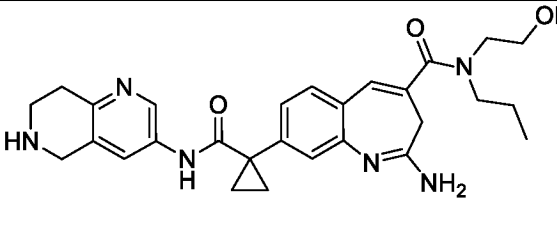
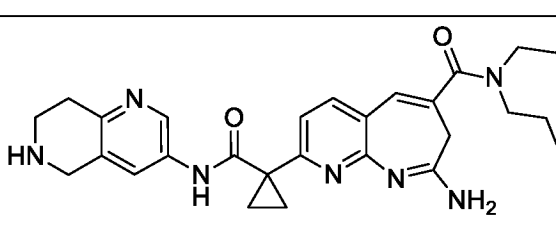
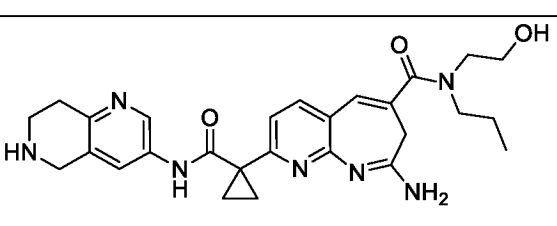
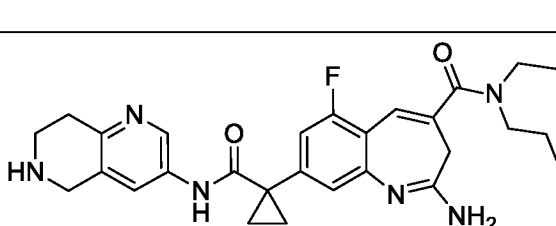
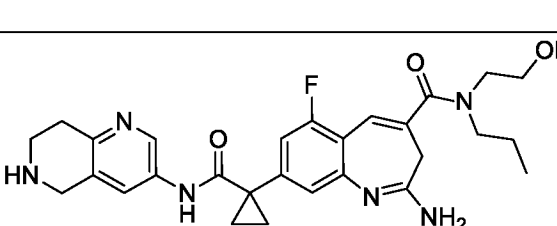
или .

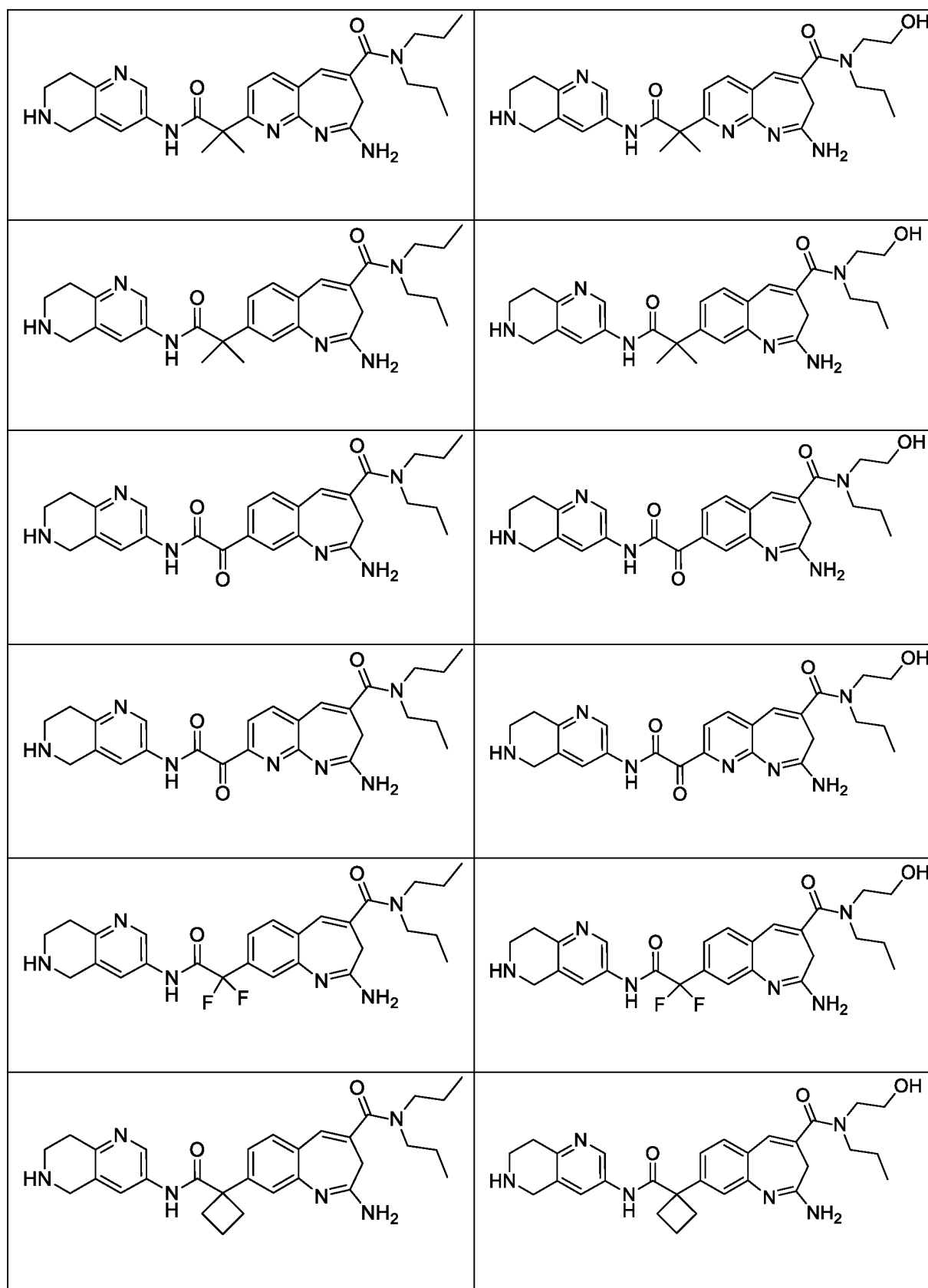
[0177] В некоторых вариантах осуществления R₅ представляет собой -NH₂.

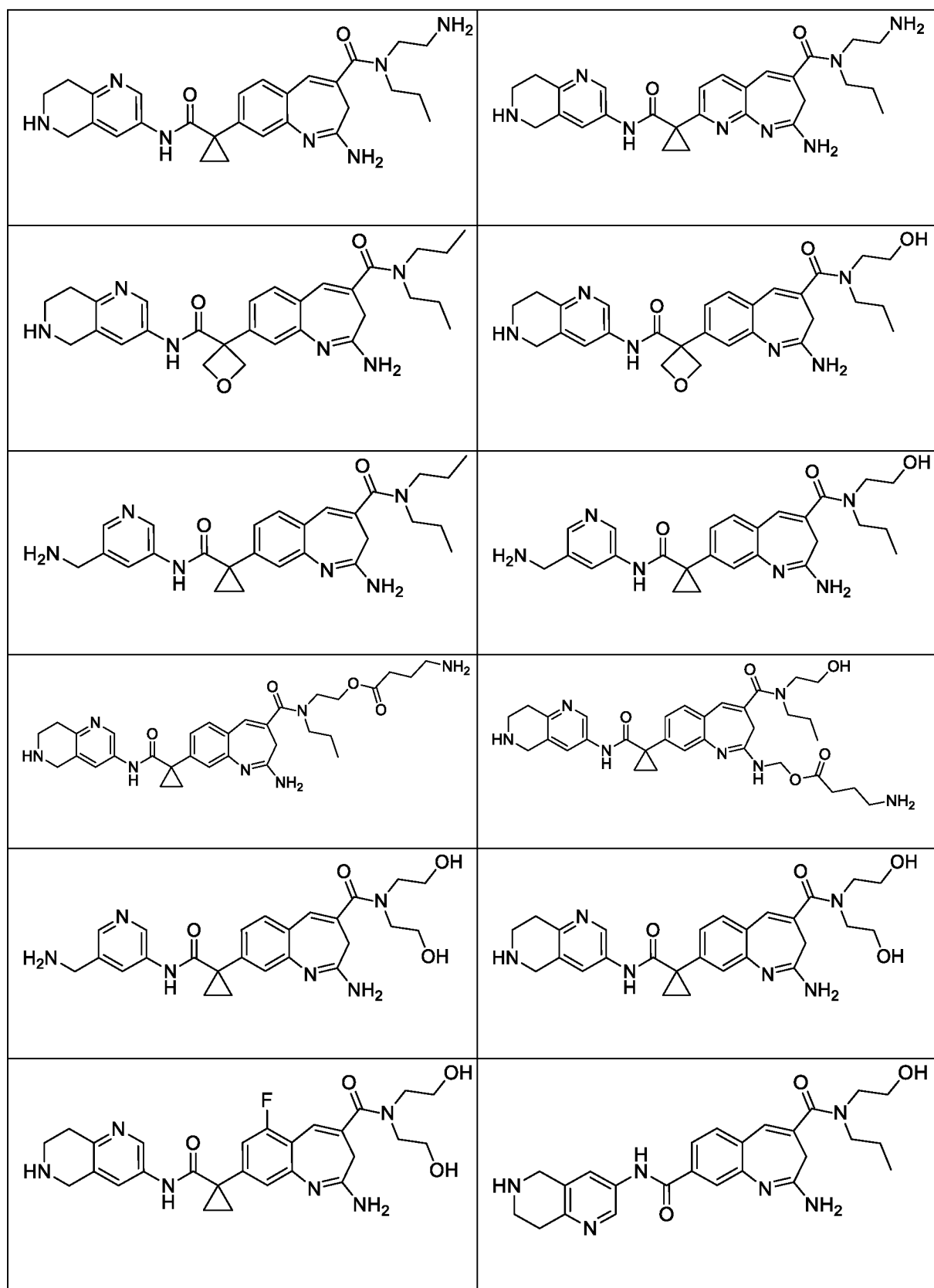
[0178] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет

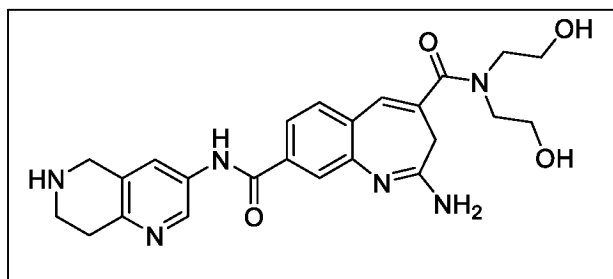
с собой любую из структур в таблице 1:

[0179] Таблица 1.

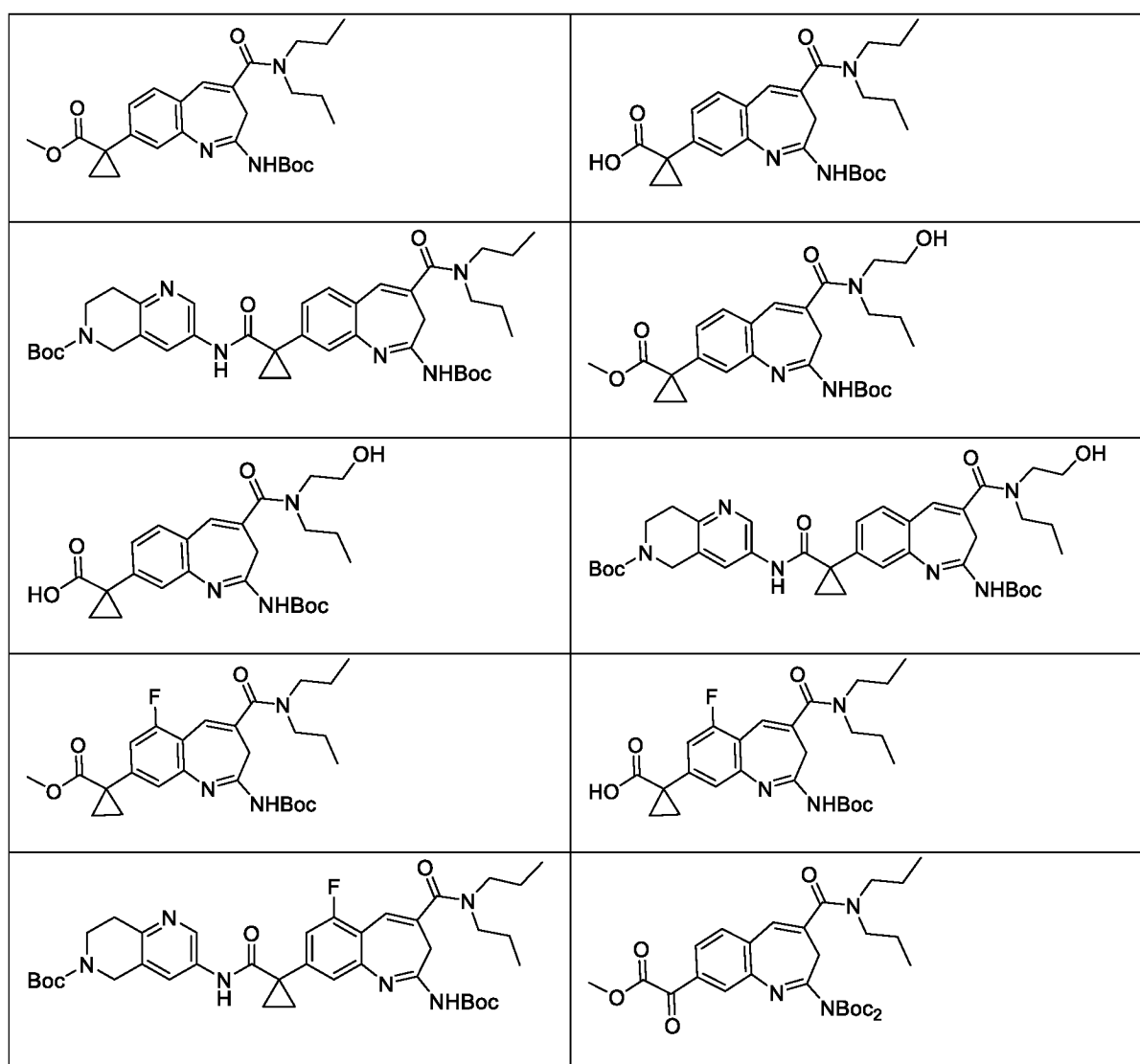


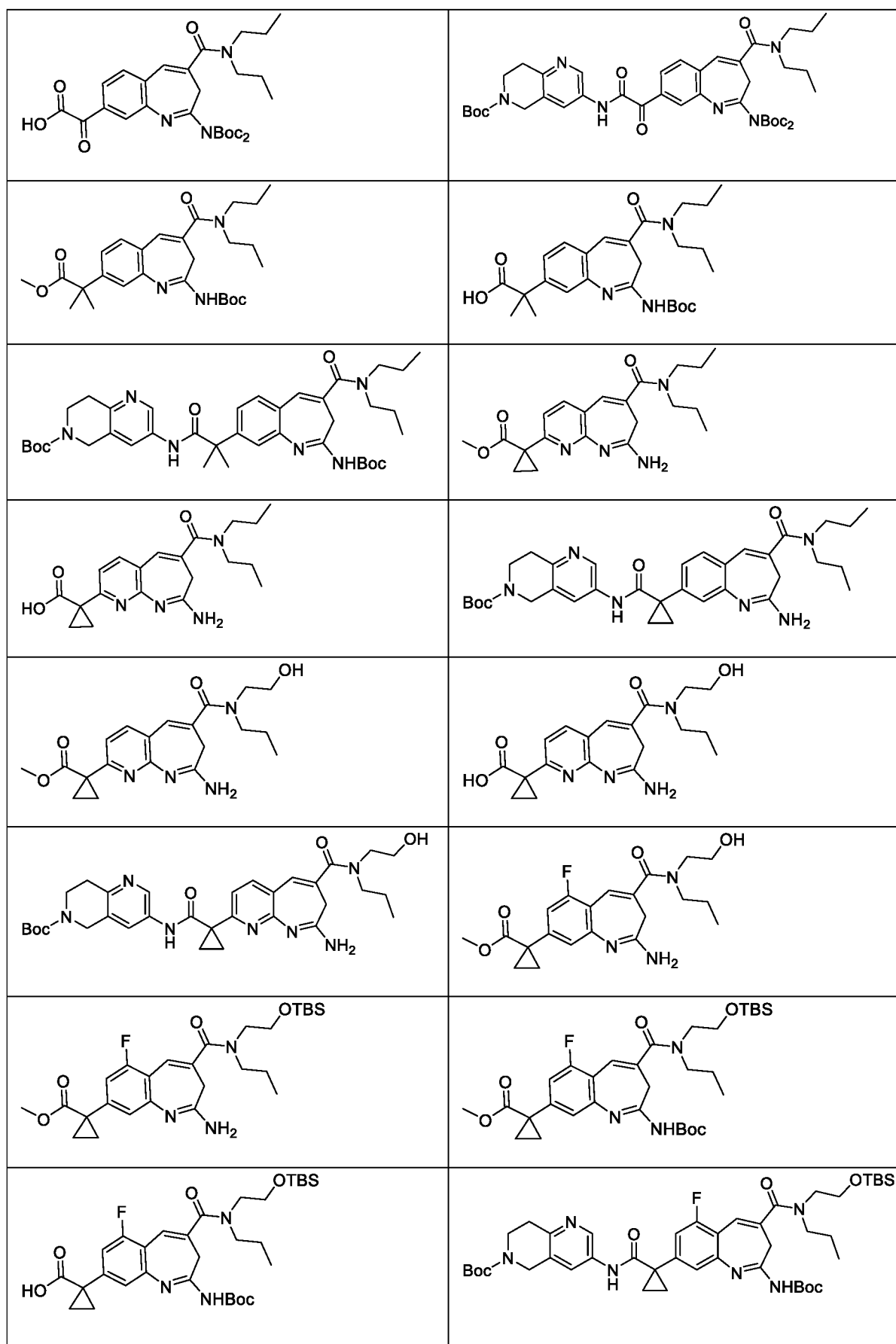


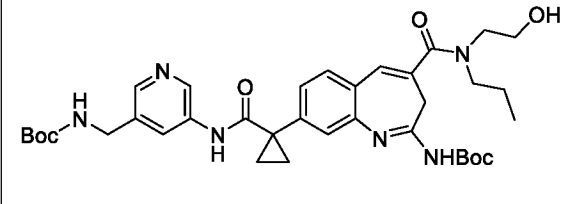
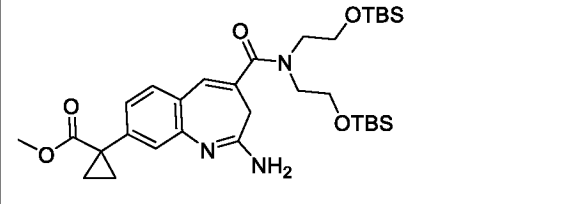
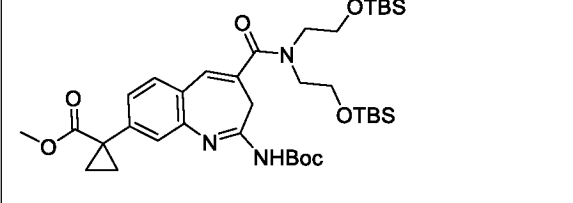
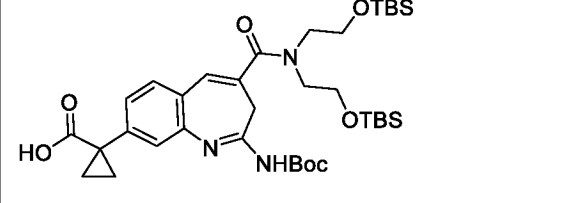
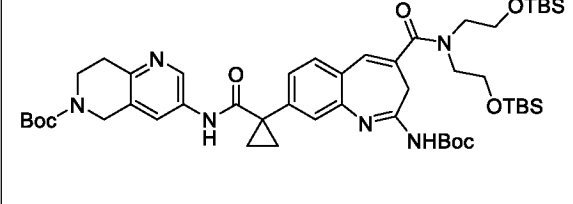
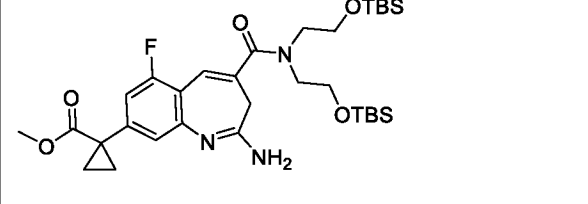
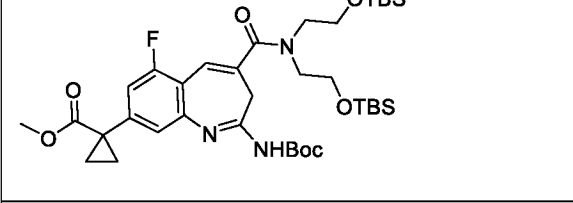
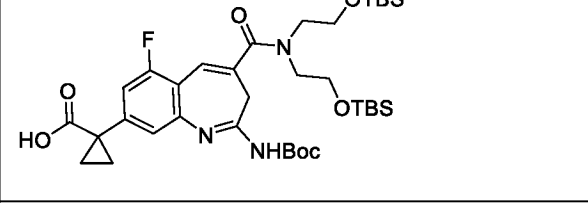
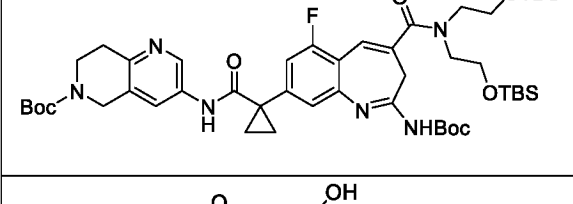
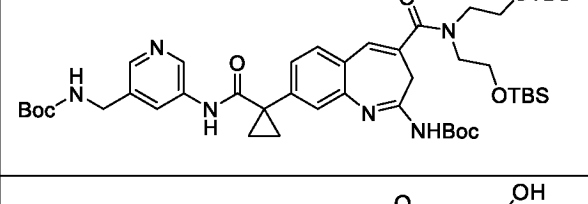
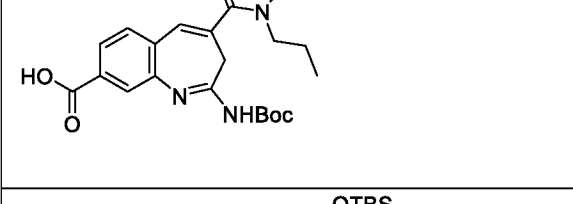
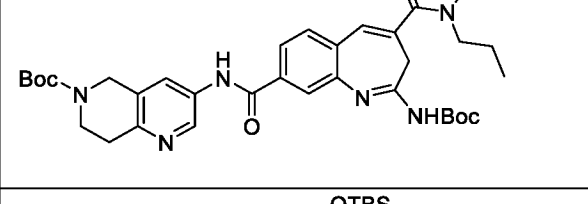
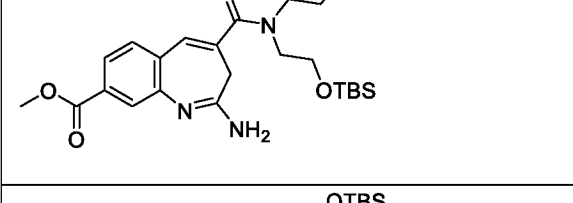
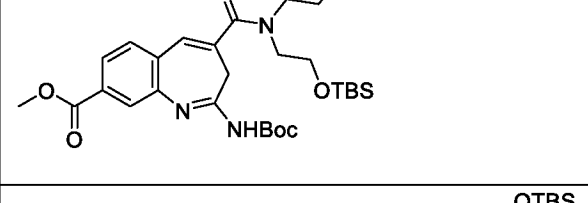
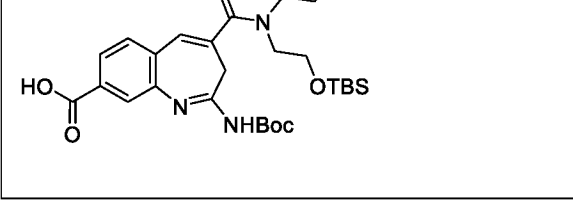
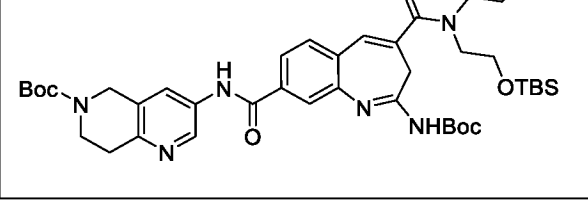


[0180] , и их фармацевтически приемлемую соль.

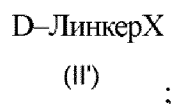
[0181] В настоящем изобретении также предусмотрено любое из следующих азотсодержащих соединений:





[0182] В настоящем изобретении также предусмотрены соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли,



[0183] D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

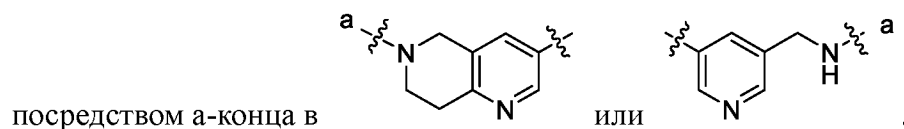
[0184] линкер X представляет собой линкер 2.

[0185] В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II', его сольвате, его фармацевтически приемлемой соли или сольвате его фармацевтически приемлемой соли некоторые из групп определены, как указано далее, и остальные группы определены, как описано в любом другом варианте осуществления (далее в данном документе называется «в некоторых вариантах осуществления»):

[0186] D может представлять собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I.

[0187] В некоторых вариантах осуществления D может представлять собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода во вторичном или первичном амине в R₇ соединения формулы I, т. е. она присоединена к линкеру X посредством атома N.

[0188] В некоторых вариантах осуществления D может быть присоединен к линкеру X



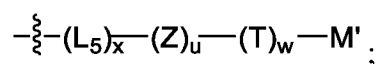
[0189] В соединении формулы II', его сольвате, его фармацевтически приемлемой соли или сольвате его фармацевтически приемлемой соли линкер 2 представляет собой одновалентную группу, присоединенную к D посредством одного участка.

[0190] В соединении формулы II', его сольвате, его фармацевтически приемлемой соли или сольвате его фармацевтически приемлемой соли линкер 2 представляет собой традиционное в области ISAC линкерное звено.

[0191] В некоторых вариантах осуществления линкер X может представлять собой разлагаемый линкер или неразлагаемый линкер.

[0192] В некоторых вариантах осуществления линкер X может представлять собой линкер, который может быть подвержен разложению лизосомными ферментами.

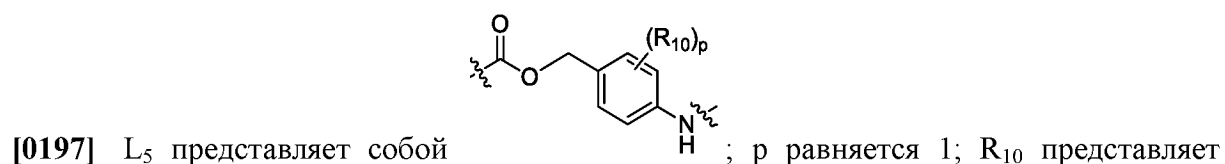
[0193] В некоторых вариантах осуществления линкер X может представлять собой



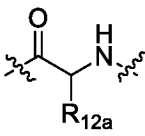
[0194] x равняется 1;

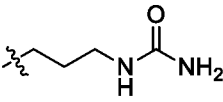
[0195] u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

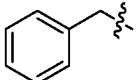
[0196] w равняется 1;

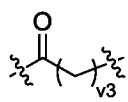


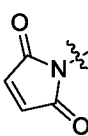
собой водород; карбонильный конец в L₅ присоединен к D;

[0198] каждый Z независимо представляет собой  ; каждый R_{12a} независимо

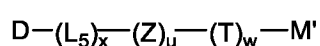
представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,  или

 ; карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L₅;

[0199] T представляет собой  ; v₃ равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;

[0200] M' представляет собой  , аминоконец в M' присоединен к отличному от карбонильного концу в T.

[0201] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II' может



представлять собой (II) ;

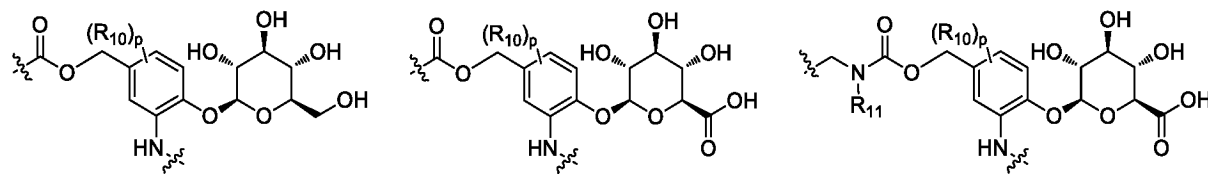
[0202] D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

[0203] x равняется 0, 1, 2 или 3;

[0204] u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

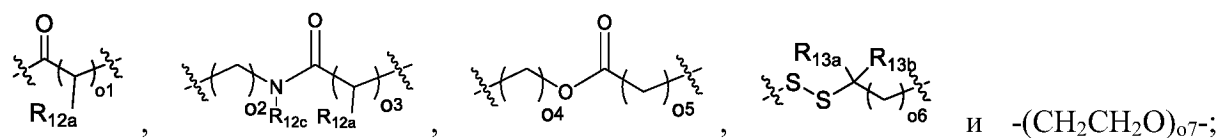
[0205] w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0206] каждый L_5 независимо представляет собой

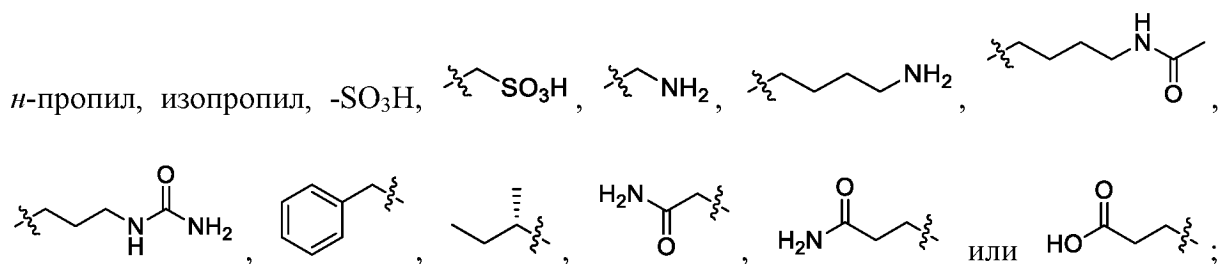


или ; p равняется 1, 2 или 3; каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

[0207] каждый Z независимо представляет собой

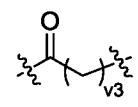


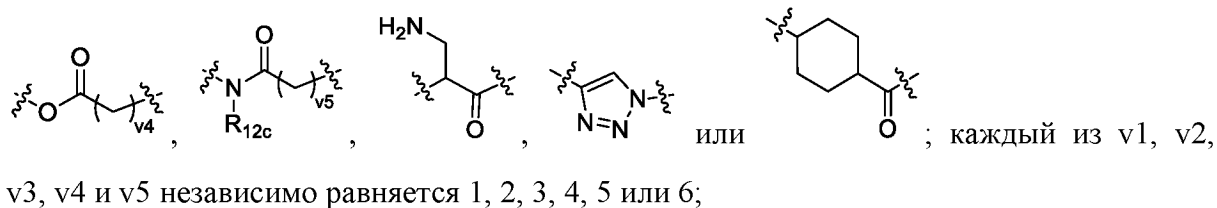
каждый из $o_1, o_2, o_3, o_4, o_5, o_6, o_7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; каждый из R_{12a}, R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,



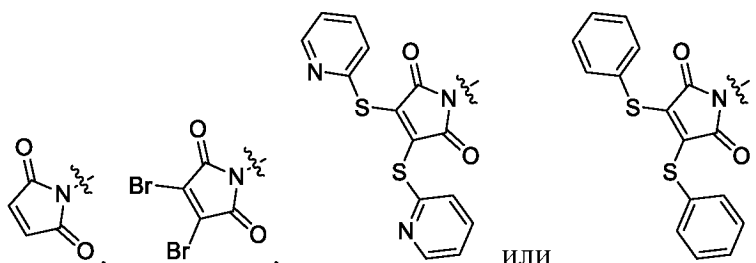
каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

[0208] каждый T независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1}-$, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-$,





[0209] M' представляет собой



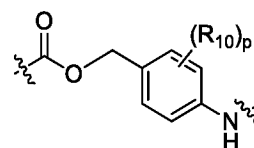
[0210] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I;

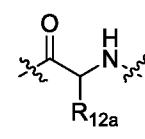
[0211] линкер X представляет собой $-\frac{z}{2}-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M'$;

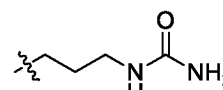
[0212] x равняется 1;

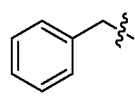
[0213] u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

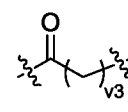
[0214] w равняется 1;

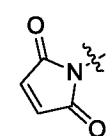
[0215] L₅ представляет собой ; p равняется 1; R₁₀ представляет собой водород; карбонильный конец в L₅ присоединен к D;

[0216] каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

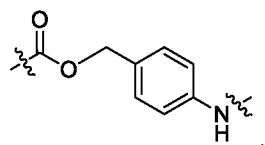
представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,  или

 ; карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;

[0217] Т представляет собой  ; v_3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный конец в Т присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;

[0218] M' представляет собой , аминоконец в M' присоединен к отличному от карбонильного концу в Т.

[0219] В некоторых вариантах осуществления L_5 может представлять собой



[0220] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в L_5 может быть присоединен к D.

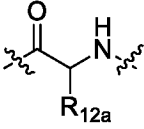
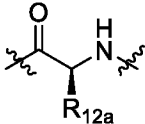
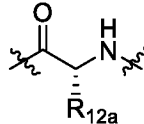
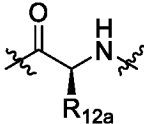
[0221] В некоторых вариантах осуществления Z может представлять собой аминокислоту.

[0222] В некоторых вариантах осуществления $-\text{Z}-$ может представлять собой пептидную цепь.

[0223] В некоторых вариантах осуществления $-\text{Z}-$ может представлять собой дипептидное, трипептидное или тетрапептидное линкерное звено.

[0224] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в $-\text{Z}-$ может

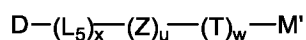
быть присоединен к аминоконцу в L₅.

[0225] В некоторых вариантах осуществления  может представлять собой  или , а также может представлять собой .

[0226] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в Т может быть присоединен к аминоконцу в $-\overset{\xi}{\underset{\xi}{\text{Z}}}_u-$.

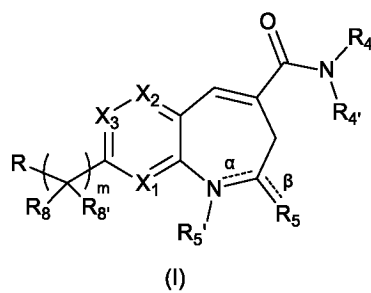
[0227] В некоторых вариантах осуществления аминоконец в М' может быть присоединен к отличному от карбонильного концу в Т.

[0228] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II' может



представлять собой (II) ;

[0229] где D представляет собой соединение формулы I,



[0230] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0231] m равняется 0 или 1;

[0232] X₁ представляет собой N или CR₂, X₂ представляет собой N или CR₃, и X₃

представляет собой N или CR₁; в случае если X₁ представляет собой CR₂, X₂ представляет собой CR₃, и X₃ представляет собой CR₁, m равняется 1;

[0233] R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇, -C(S)-NR₉-L₁-R₇, -NR₉-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇, -O-L₁-R₇, -S(O)₂-NR₉-L₁-R₇, -CH=CH-L₁-R₇ или -S(O)₂-L₁-R₇;

[0234] каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, amino, циано, алкил, галогеналкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b;

[0235] каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R₄ или R₄' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-OC(O)R_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b; или R₄ и R₄' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-OC(O)R_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b;

[0236] R₅ представляет собой =O, =NR_a, -OR_a или -NR_aR_b;

[0237] R₅' отсутствует или R₅' представляет собой -R_c, -L₂-OR_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b или -L₂-C(O)OR_b;

[0238] R₇ представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный

гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0239] каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тию, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0240] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0241] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

[0242] Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

при этом Cu^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-\text{R}_c$, $-\text{L}_4\text{-SR}_d$, $-\text{L}_4\text{-OC(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)OR}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-OR}_d$ и $-\text{L}_4\text{-NR}_e\text{R}_{e'}$;

[0243] каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амино, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0244] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $\text{R}_{e'}$ независимо представляет собой $-\text{R}_c$, амино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $\text{R}_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-\text{OR}_f$, $-\text{OC(O)-L}_4\text{-R}_f$, $-\text{NR}_f\text{R}_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

[0245] каждый из R_f и $\text{R}_{f'}$ независимо представляет собой $-\text{R}_c$, $-\text{NHR}_c$ или C_{1-6} алкил;

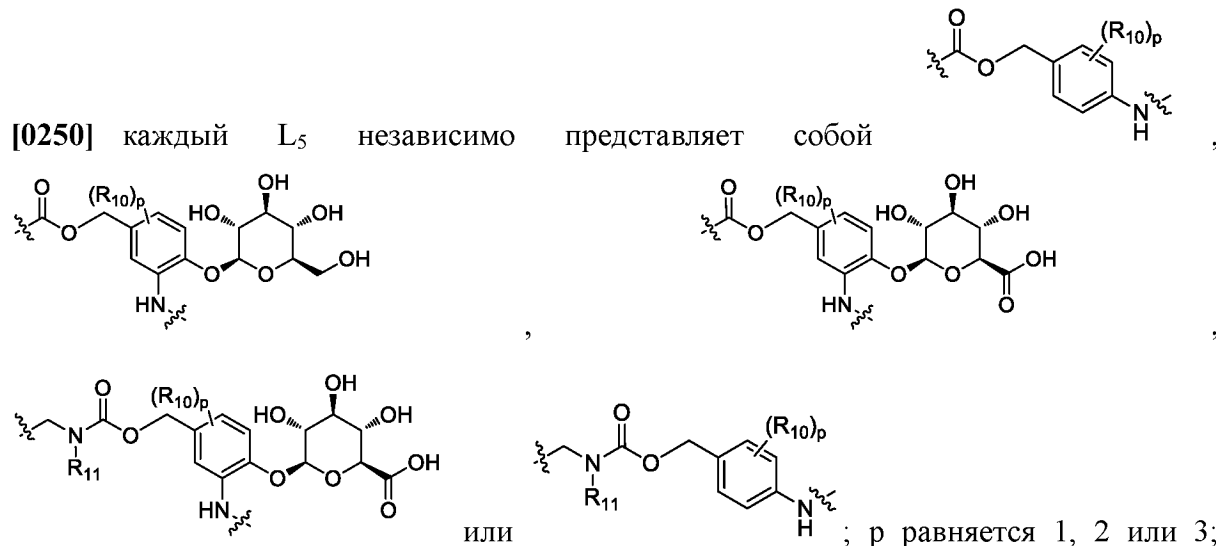
[0246] каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь;

[0247] x равняется 0, 1, 2 или 3;

[0248] u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0249] w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0250] каждый L_5 независимо представляет собой



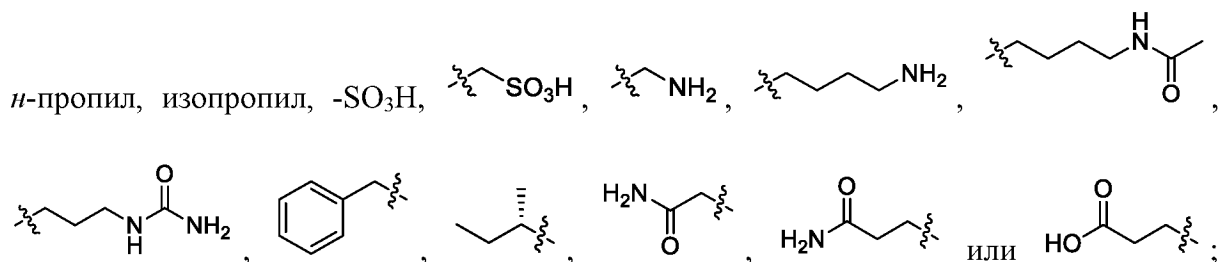
каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

[0251] каждый Z независимо представляет собой

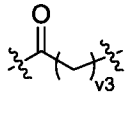
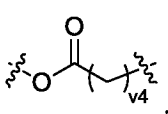
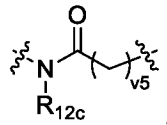
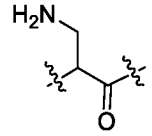
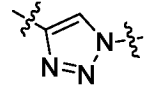
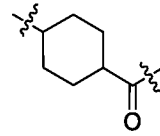


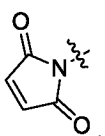
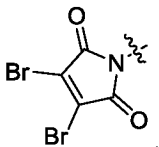
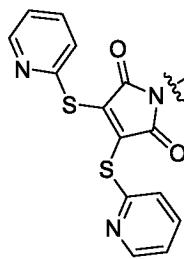
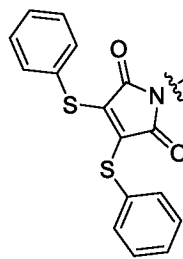
каждый из $o1, o2, o3, o4, o5, o6, o7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a}, R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,

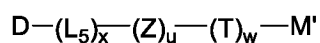


каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

[0252] каждый T независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1}-$, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-$, , , , ,  или ; каждый из v1, v2, v3, v4 и v5 независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

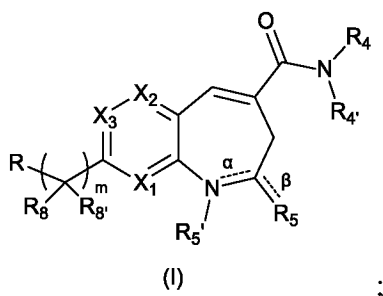
M' представляет собой , ,  или .

[0253] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II' может



представлять собой (II) ;

[0254] где D представляет собой соединение формулы I,



[0255] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0256] m равняется 0 или 1;

[0257] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3

представляет собой N или CR₁; в случае если X₁ представляет собой CR₂, X₂ представляет собой CR₃, и X₃ представляет собой CR₁, m равняется 1;

[0258] R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇, -C(S)-NR₉-L₁-R₇, -NR₉-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇, -O-L₁-R₇, -S(O)₂-NR₉-L₁-R₇, -CH=CH-L₁-R₇ или -S(O)₂-L₁-R₇;

[0259] каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амино, циано, алкил, галогеналкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b;

[0260] каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R₄ или R₄' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b; или R₄ и R₄' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b;

[0261] R₅ представляет собой =O, =NR_a, -OR_a или -NR_aR_b;

[0262] R₅' отсутствует или R₅' представляет собой -R_c, -L₂-OR_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b или -L₂-C(O)OR_b;

[0263] R₇ представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный

гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0264] каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тию, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0265] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0266] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

[0267] Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

при этом Cu^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-\text{R}_c$, $-\text{L}_4\text{-SR}_d$, $-\text{L}_4\text{-OC(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)OR}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-OR}_d$ и $-\text{L}_4\text{-NR}_e\text{R}_{e'}$;

[0268] каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амина, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0269] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $\text{R}_{e'}$ независимо представляет собой $-\text{R}_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $\text{R}_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-\text{OR}_f$, $-\text{NR}_f\text{R}_f$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

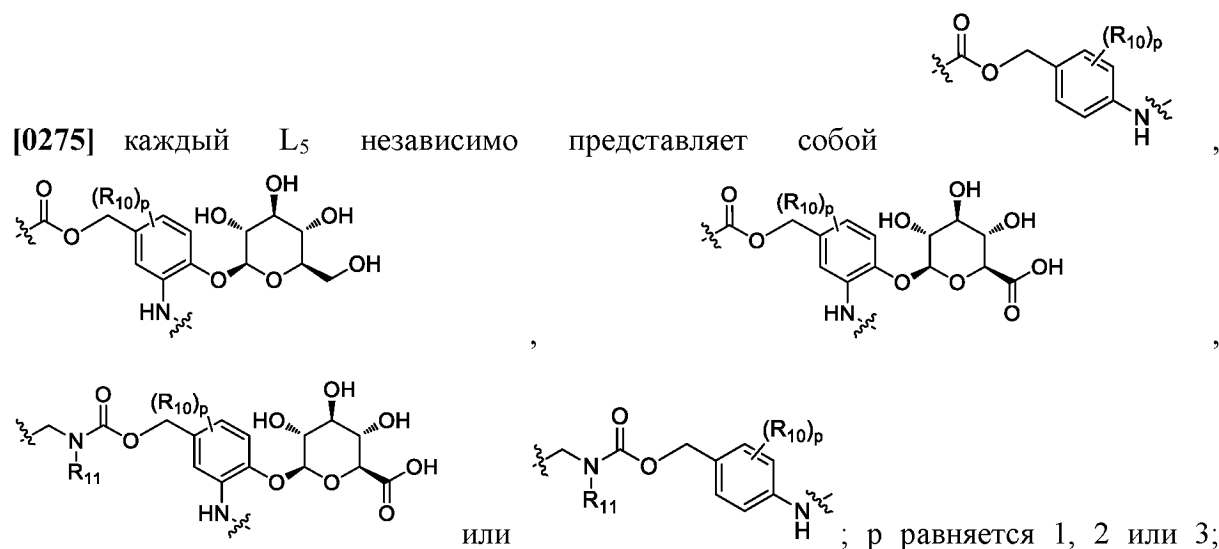
[0270] каждый из R_f и R_f независимо представляет собой $-\text{R}_c$, $-\text{NHR}_c$ или C_{1-6} алкил;

[0271] каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь;

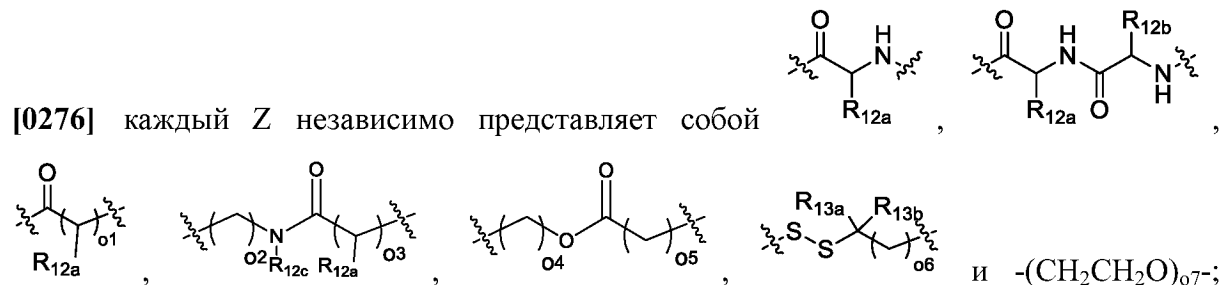
[0272] x равняется 0, 1, 2 или 3;

[0273] u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0274] w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

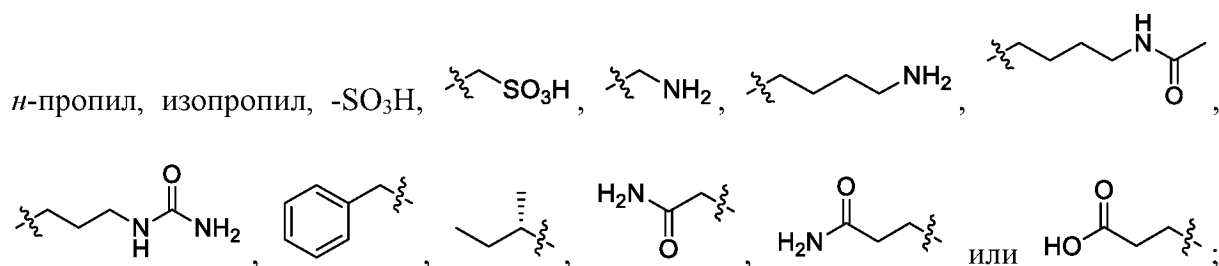


каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

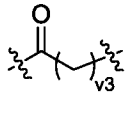
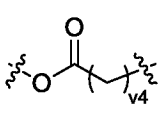
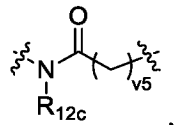
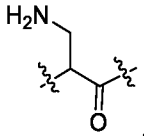
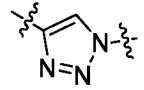
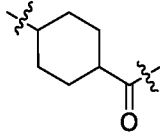


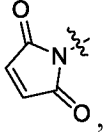
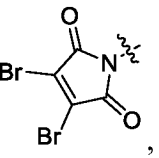
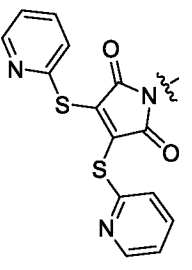
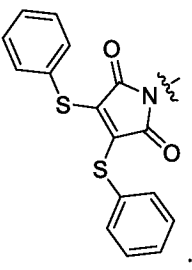
каждый из o_1 , o_2 , o_3 , o_4 , o_5 , o_6 , o_7 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a} , R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,

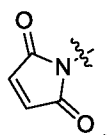


каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

[0277] каждый T независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1}-$, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-$, , , , ,  или ; каждый из $v1$, $v2$, $v3$, $v4$ и $v5$ независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

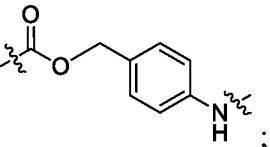
[0278] M' представляет собой , ,  или .

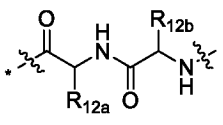
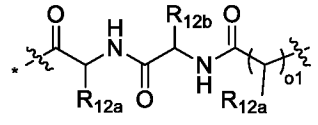
[0279] Все варианты осуществления формулы II, описанные ниже, и комбинации переменных включены в объем структурной формулы для формулы II по настоящему изобретению.

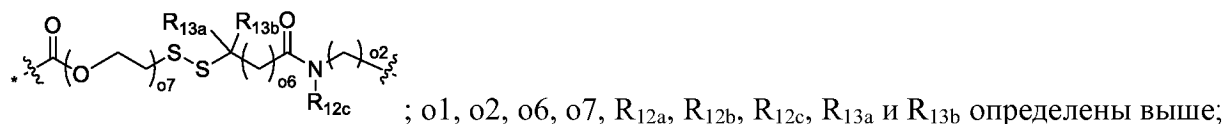
[0280] В некоторых вариантах осуществления M' представляет собой .

[0281] В некоторых вариантах осуществления x равняется 0 или 1.

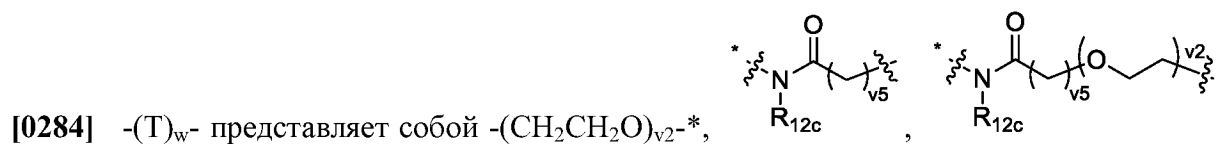
[0282] В некоторых вариантах осуществления x равняется 0 или 1, $-L_5-$ представляет

собой ;

[0283] $-(Z)_u-$ представляет собой ,  или



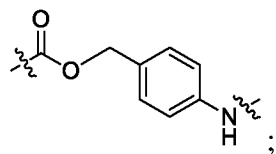
отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L₅;



или

; v1, v2, v5 и R_{12c} определены выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к Z.

[0285] В некоторых вариантах осуществления x равняется 1, -L₅- представляет собой



[0286] -(Z)_u- представляет собой

; o1, R_{12a} и R_{12b} определены выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L₅;

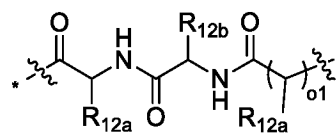
[0287] -(T)_w- представляет собой линкерную связь, -(CH₂CH₂O)_{v2}*,

или

или

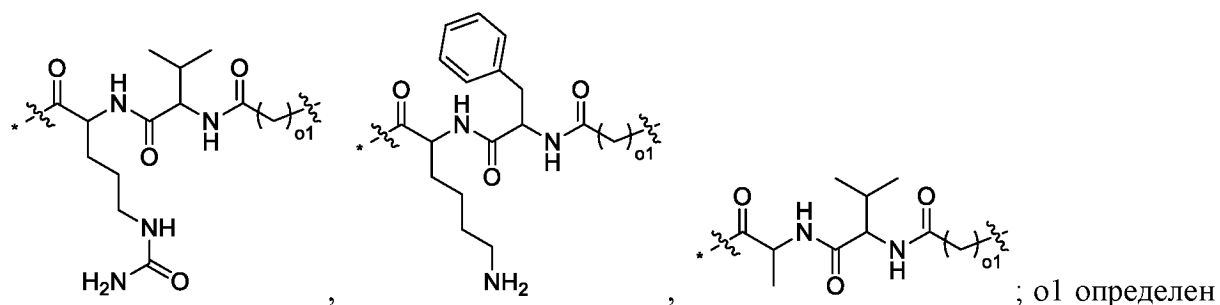
; v1, v2, v5 и R_{12c} определены выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к Z.

[0288] В некоторых вариантах осуществления -(Z)_u- представляет собой



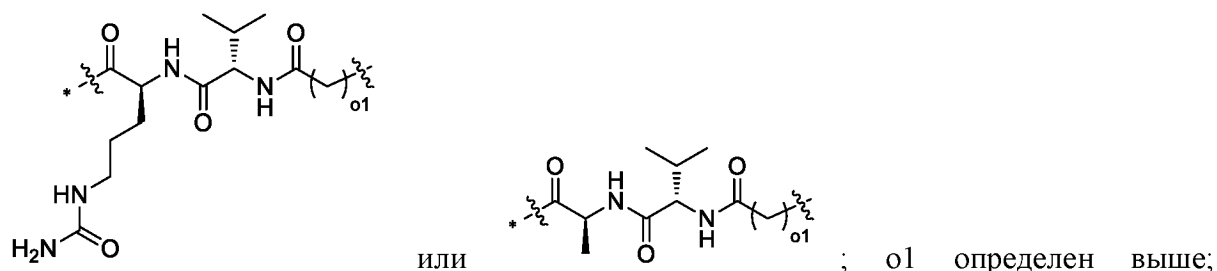
; o1, R_{12a} и R_{12b} определены выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L₅.

[0289] В некоторых вариантах осуществления -(Z)_u- представляет собой



выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L₅.

[0290] В некоторых вариантах осуществления -(Z)_u- представляет собой



отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L₅.

[0291] В некоторых вариантах осуществления в D X₃ представляет собой CR₁; X₁ представляет собой N; X₂ представляет собой CR₃.

[0292] В некоторых вариантах осуществления в D X₃ представляет собой CR₁; X₁ представляет собой CR₂; X₂ представляет собой CR₃.

[0293] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_a, R_b, R_d, R_e и R_e' независимо представляет собой -R_c, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил,

C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или R_e' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-(CH_2)_{1-5}-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси.

[0294] В некоторых вариантах осуществления в D R представляет собой $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$.

[0295] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, amino, циано, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$.

[0296] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо предпочтительно представляет собой H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$ или $-(CH_2)_{0-5}-NH_2$.

[0297] В некоторых вариантах осуществления в D R_1 представляет собой H; R_2 представляет собой H.

[0298] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_4 или R_4' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$,

$-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

[0299] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-C(O)OR_b$.

[0300] В некоторых вариантах осуществления в D R_4 представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-C(O)OR_b$; $R_{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил; при этом $R_{4'}$ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0301] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним заместителем, выбранным из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0302] В некоторых вариантах осуществления в D R_4 представляет собой $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_3$; $R_{4'}$ представляет собой $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2CHF_2$.

[0303] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, R_5 отсутствует, и R_5 представляет собой $-NR_aR_b$.

[0304] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, R_5 отсутствует, и R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0305] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, R_5 представляет собой H, и R_5 представляет собой $=O$.

[0306] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; при этом R_8 или R_8' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0307] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой C_{1-6} алкил, и C_{1-6} алкил предпочтительно представляет собой метил.

[0308] В некоторых вариантах осуществления в D R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0309] В некоторых вариантах осуществления в D R₈ и R_{8'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную, циклобутильную, азетидинильную или оксетанильную группу; циклопропильная, циклобутильная, азетидинильная или оксетанильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амино, циано, оксо, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0310] В некоторых вариантах осуществления в D R₈ и R_{8'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную или циклобутильную группу.

[0311] В некоторых вариантах осуществления в D R₉ представляет собой водород, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b.

[0312] В некоторых вариантах осуществления в D R₉ представляет собой водород.

[0313] В некоторых вариантах осуществления в D Cy¹ представляет собой C₃₋₈циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил; при этом Cy¹ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -L₄-SR_d, -L₄-OC(O)R_e, -L₄-C(O)OR_e, -L₄-C(O)R_e, -L₄-C(O)NR_eR_{e'}, -L₄-NR_dC(O)R_e, -L₄-NR_dS(O)₂R_e, -L₄-S(O)₁₋₂R_e, -L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}, -L₄-OR_d или -L₄-NR_eR_{e'}.

[0314] В некоторых вариантах осуществления в D L₁ представляет собой линкерную связь или C₁₋₆алкилен; при этом L₁ является незамещенным или необязательно

замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галоген-C₁₋₆алкокси.

[0315] В некоторых вариантах осуществления в D L₁ представляет собой линкерную связь или -CH₂-.

[0316] В некоторых вариантах осуществления в D L₂ представляет собой линкерную связь или C₁₋₆алкилен; при этом L₂ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галоген-C₁₋₆алкокси.

[0317] В некоторых вариантах осуществления в D L₃ представляет собой линкерную связь или C₁₋₆алкилен; при этом L₃ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галоген-C₁₋₆алкокси.

[0318] В некоторых вариантах осуществления в D L₃ представляет собой линкерную связь, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- или -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

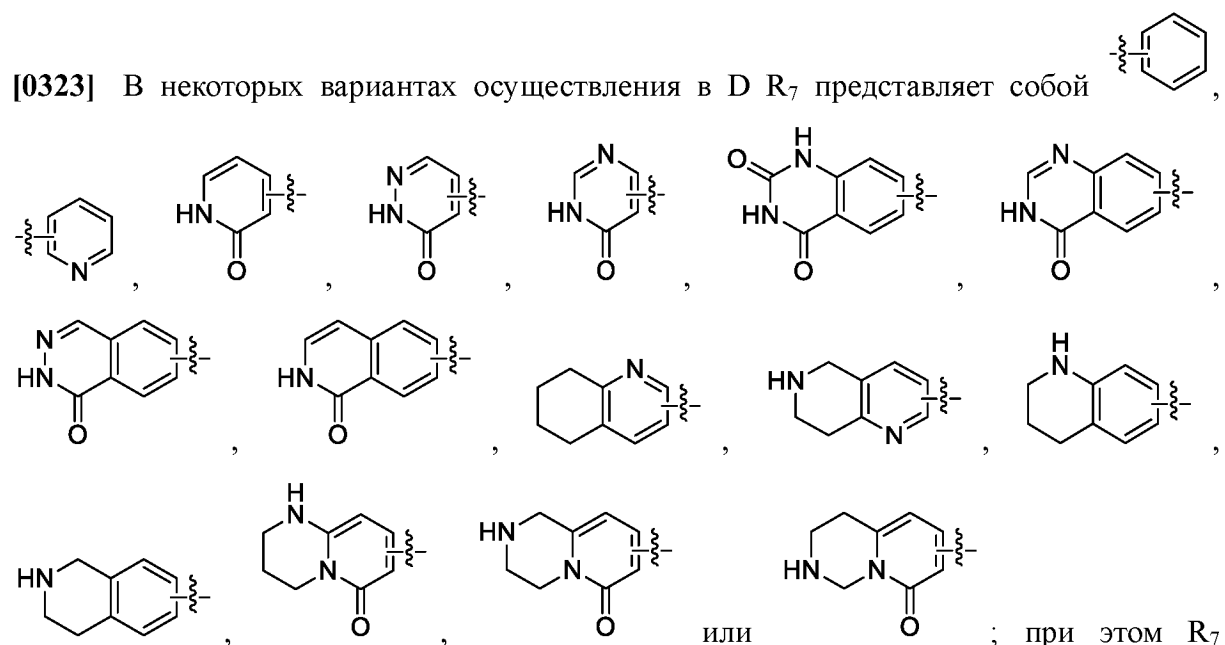
[0319] В некоторых вариантах осуществления в D L₃ представляет собой -CH₂-.

[0320] В некоторых вариантах осуществления в D L₄ представляет собой линкерную связь или C₁₋₆алкилен; при этом L₄ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена,

гидроксила, амина, циано, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или галоген-C₁₋₆алкокси.

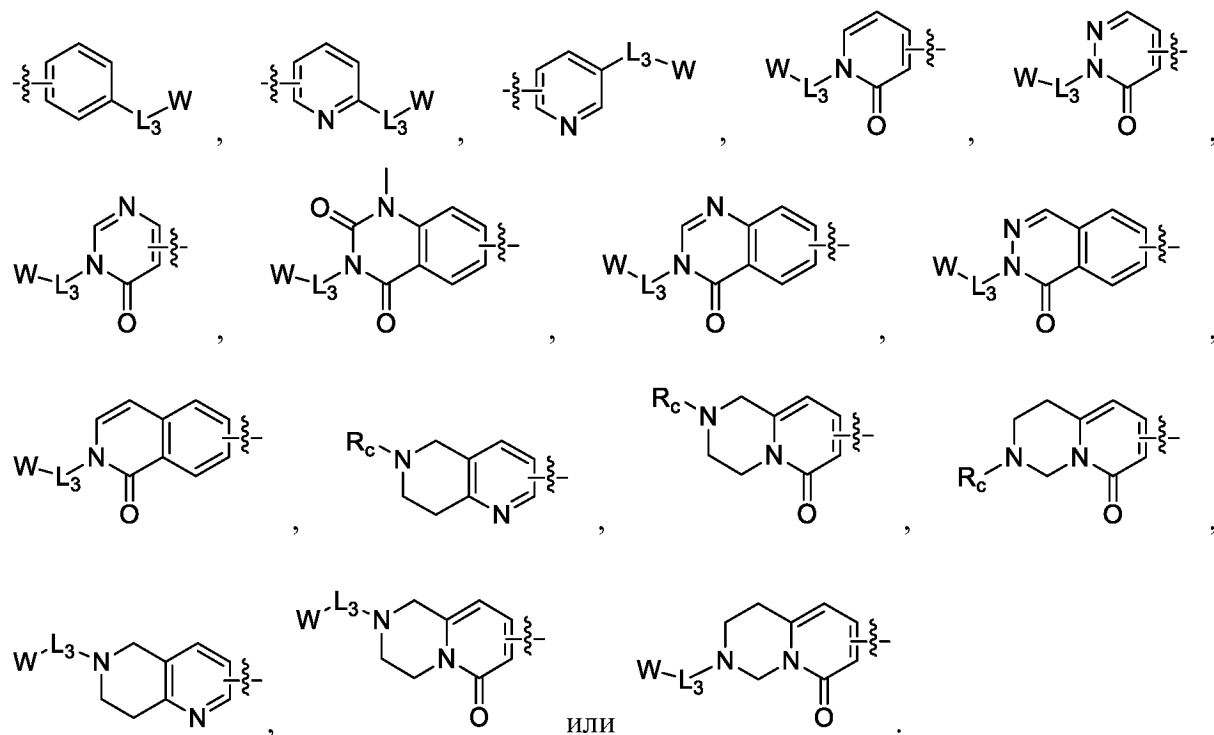
[0321] В некоторых вариантах осуществления в D R₇ представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R₇ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₃-W, -R_c, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино.

[0322] В некоторых вариантах осуществления в D R₇ представляет собой группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R₇ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₃-W, -R_c, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино.

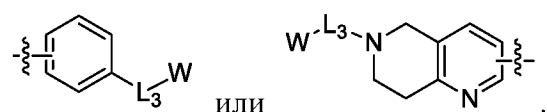


является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -L₃-W, -R_c, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкиламино.

[0324] В некоторых вариантах осуществления в $D R_7$ представляет собой



[0325] В некоторых вариантах осуществления в D R₇ представляет собой



[0326] В некоторых вариантах осуществления в D X_1 представляет собой N или CR₂, X_2 представляет собой N или CR₃, и X_3 представляет собой N или CR₁; в случае если X_1 представляет собой CR₂, X_2 представляет собой CR₃, и X_3 представляет собой CR₁, то равносильно 1.

[0327] В некоторых вариантах осуществления в D m равняется 0 или 1;

[0328] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

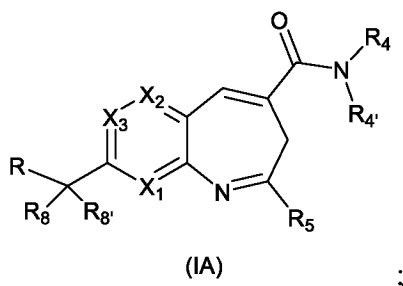
[0329] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

[0330] В некоторых вариантах осуществления в D m равняется 1;

[0331] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ;

[0332] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

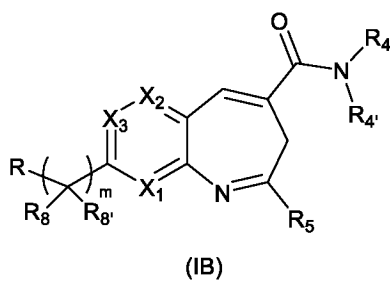
[0333] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение формулы IA,



[0334] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$;

[0335] X_1 , X_2 , X_3 , R, R_4 , R_4' , R_5 , R_8 и R_8' определены выше.

[0336] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение формулы IB,



[0337] R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇ или -C(S)-NR₉-L₁-R₇;

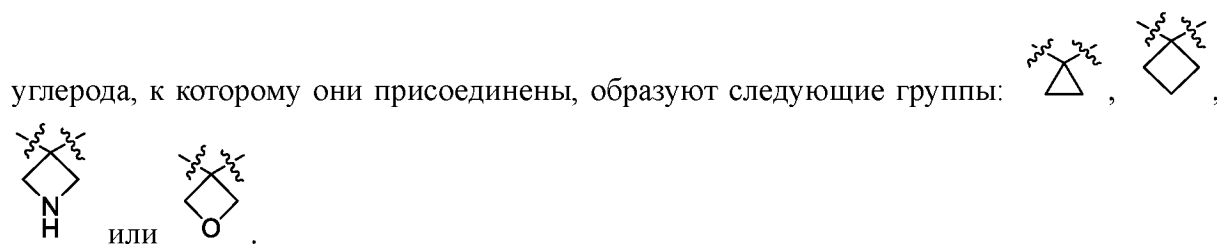
[0338] R₄ представляет собой C₁₋₆алкил; при этом R₄ необязательно замещен в любом положении одним -OR_a;

[0339] X₁, X₂, X₃, R, R₄', R₅, R₈, R₈', R_a и m определены выше.

[0340] В некоторых вариантах осуществления в D в IA L₁ представляет собой линкерную связь.

[0341] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R₈ и R₈' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амино, циано, оксо, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0342] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R₈ и R₈' вместе с атомом



[0343] В некоторых вариантах осуществления в D в IA X₁ представляет собой CH, X₂

представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CH ; m равняется 1; R_3 представляет собой H или галоген.

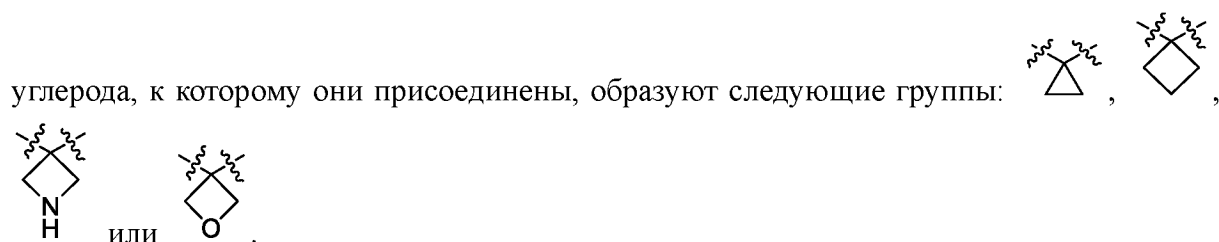
[0344] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0345] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_a представляет собой H .

[0346] В некоторых вариантах осуществления в D в IB X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; m равняется 1; L_1 представляет собой линкерную связь.

[0347] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0348] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют следующие группы:  ,

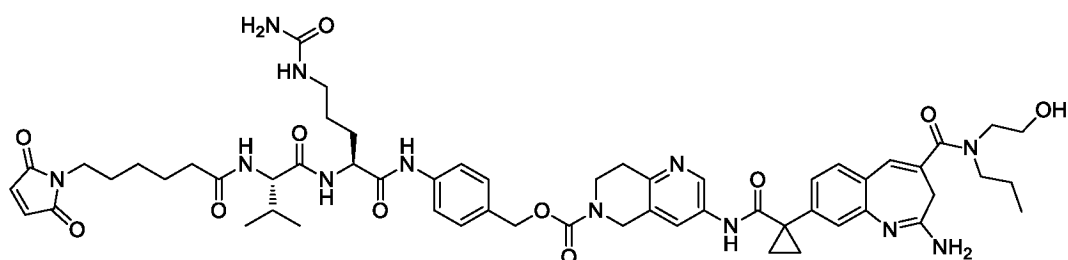
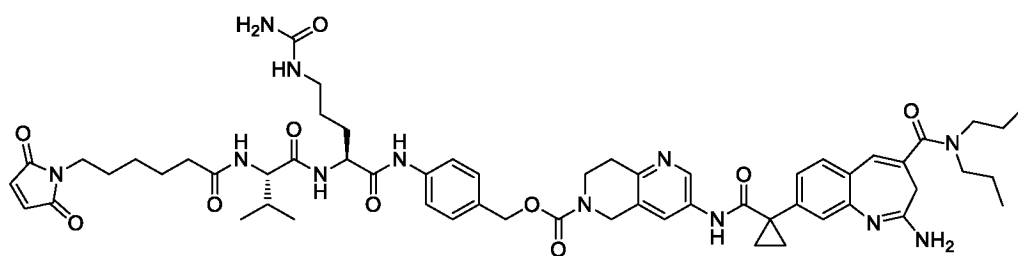
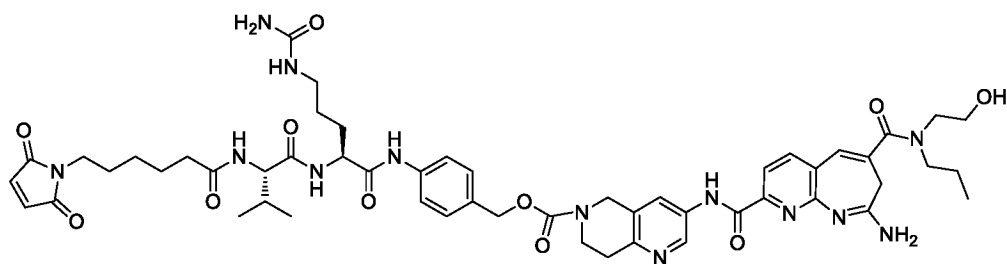
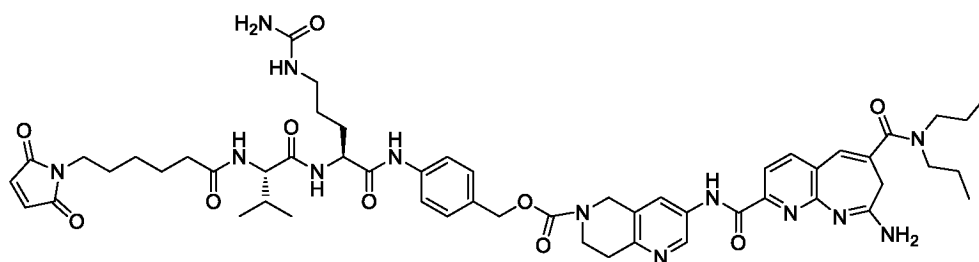
[0349] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_5 представляет собой $-NH_2$.

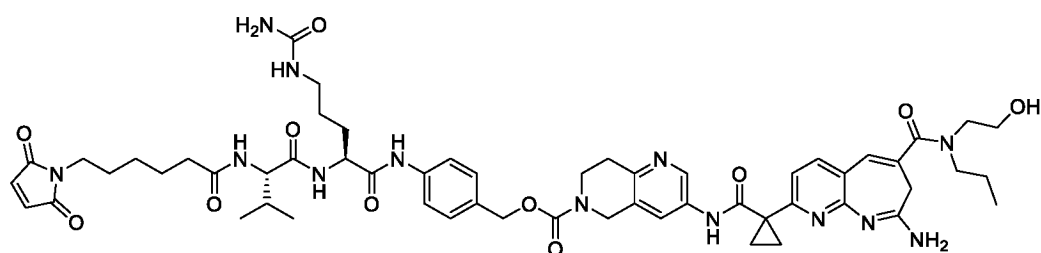
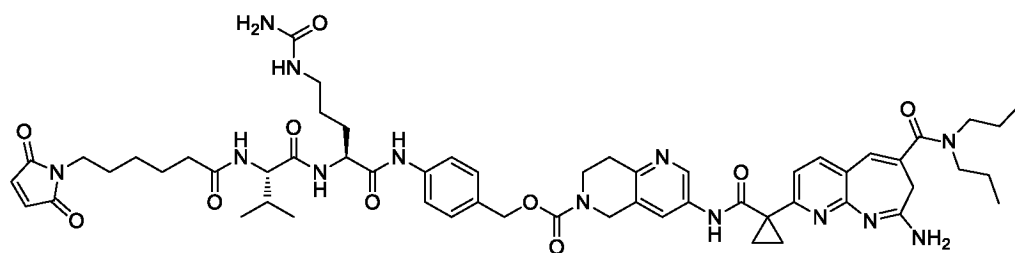
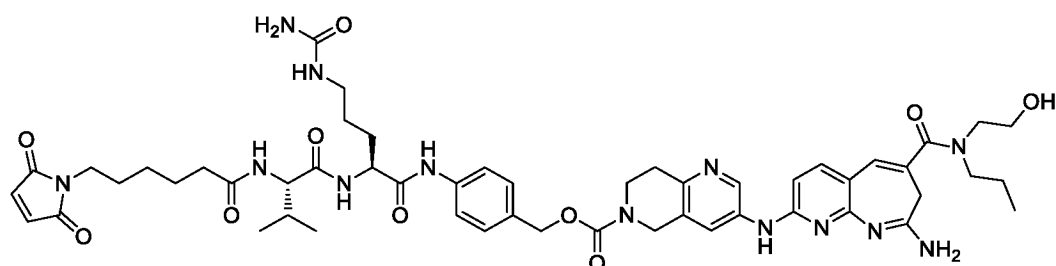
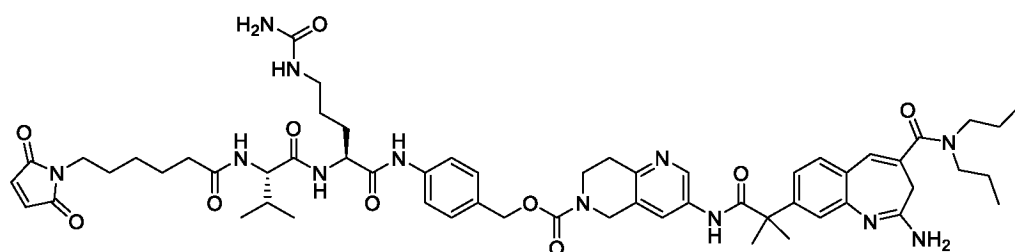
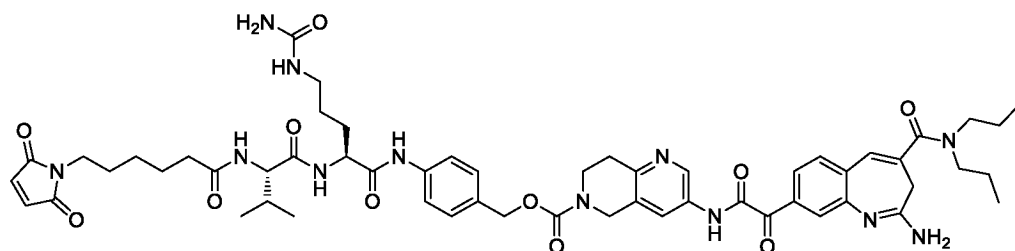
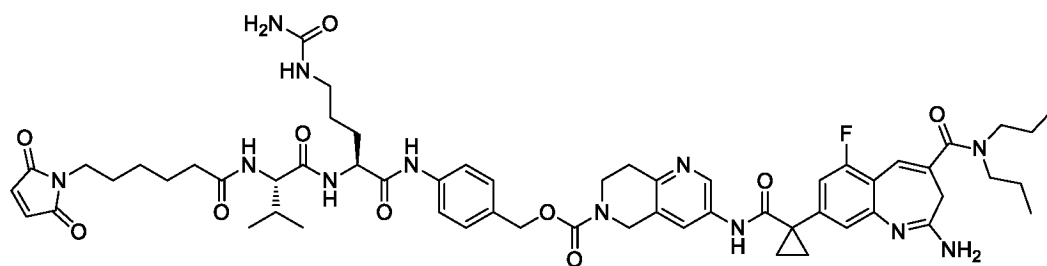
[0350] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение, показанное в таблице 1, и ковалентно присоединен к L_5 .

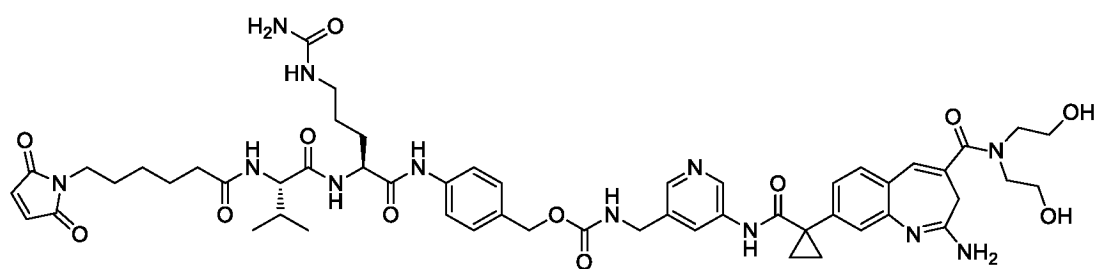
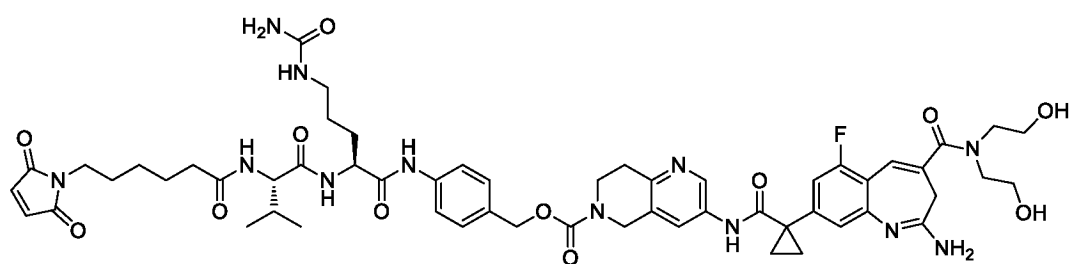
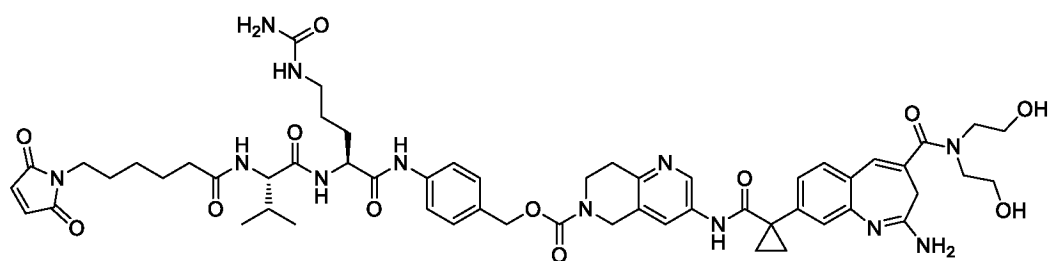
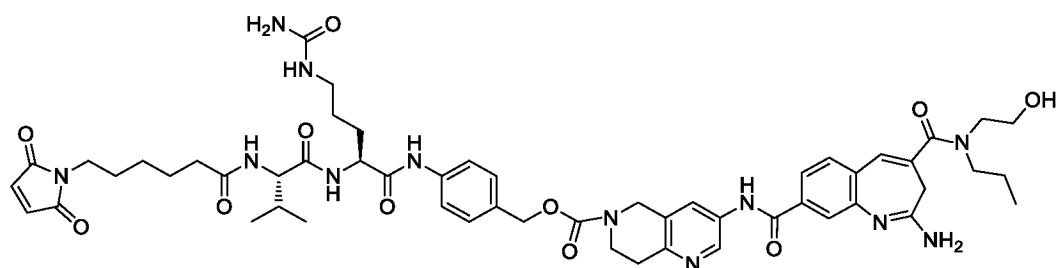
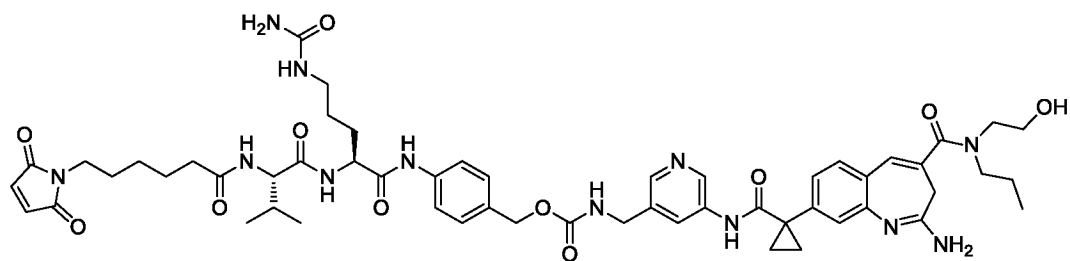
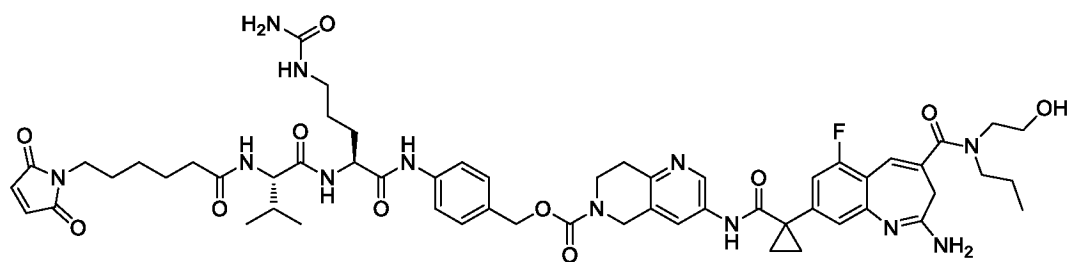
[0351] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение,

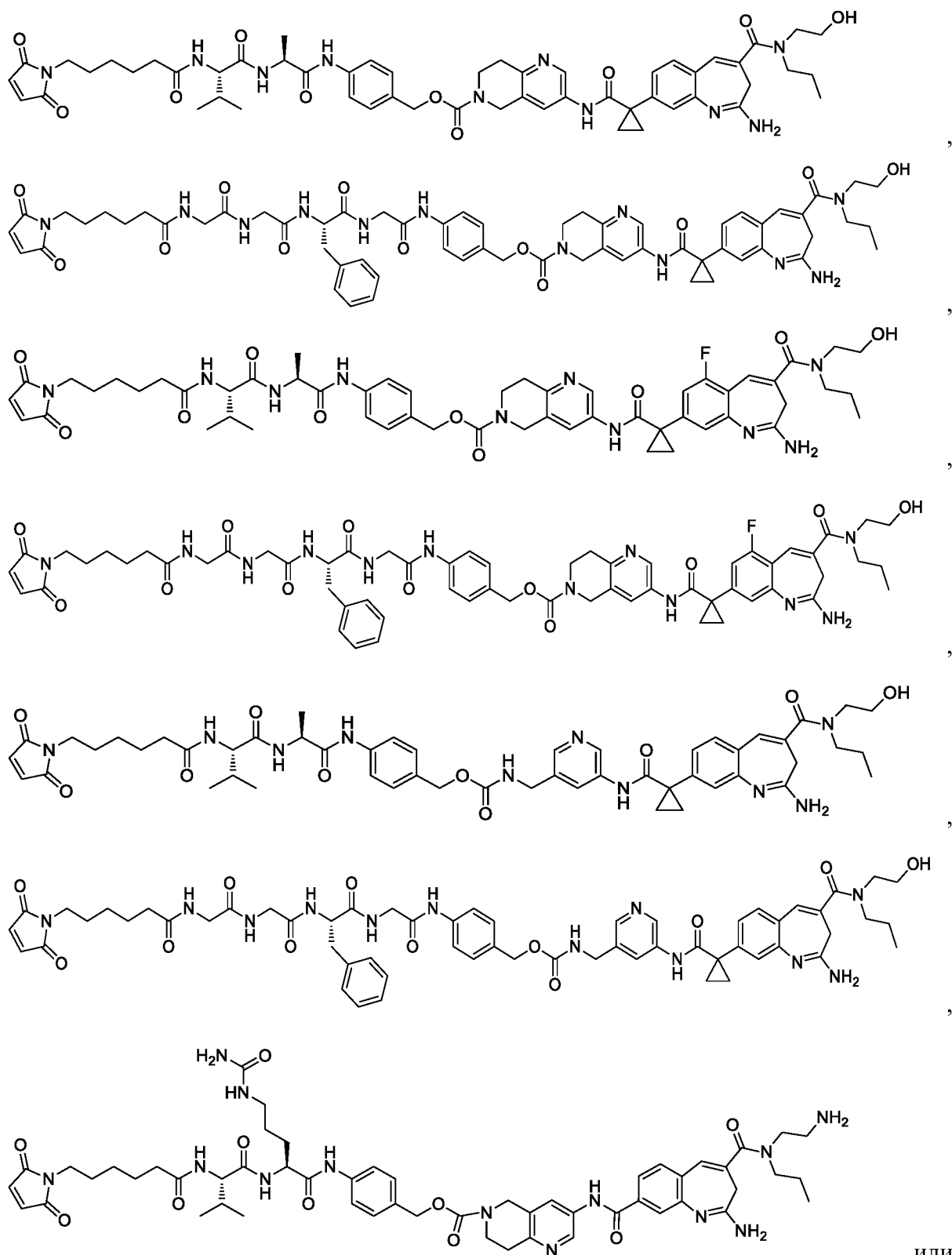
показанное в таблице 1, и ковалентно присоединен к L₅ посредством атома азота в молекуле.

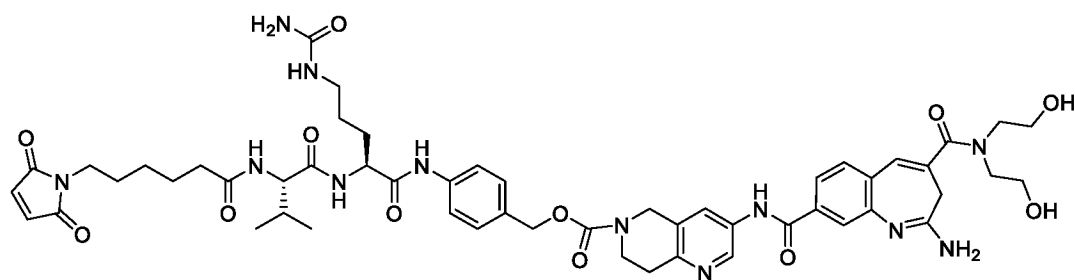
[0352] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II' характеризуется любой из следующих структур:



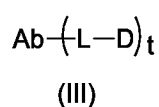








[0353] В настоящем изобретении также предусмотрены иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль,



[0354] где Ab представляет собой антитело;

[0355] L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

[0356] D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

[0357] t принимает любое значение от 1 до 8.

[0358] В некоторых вариантах осуществления в иммуностимулирующем конъюгате на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемой соли некоторые из групп определены, как указано далее, и остальные группы определены, как описано в любом другом варианте осуществления (далее в данном документе называется «в некоторых вариантах осуществления»): антитело может содержать один или более антигенсвязывающих доменов, которые могут связываться с антигеном.

[0359] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать один или два антигенсвязывающих домена, которые могут связываться с антигеном.

[0360] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать один антигенсвязывающий домен, который может связываться с антигеном.

[0361] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать только один антигенсвязывающий домен, который может связываться с антигеном.

[0362] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать одну Fc-область.

[0363] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать только одну Fc-область.

[0364] В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать только один антигенсвязывающий домен, который может связываться с антигеном, и одну Fc-область.

[0365] В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой моноклональное антитело.

[0366] В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой антитело к HER2.

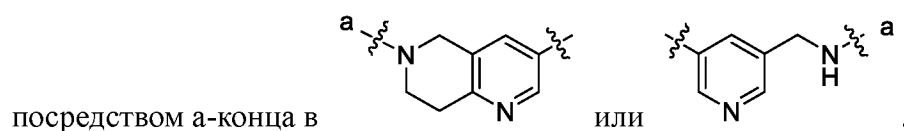
[0367] В некоторых вариантах осуществления антитело может представлять собой трастузумаб.

[0368] В некоторых вариантах осуществления D может представлять собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I.

[0369] В некоторых вариантах осуществления D может представлять собой группу,

образованную за счет потери одного атома водорода во вторичном или первичном амине в R₇ соединения формулы I, т. е. она присоединена к линкеру посредством атома N.

[0370] В некоторых вариантах осуществления D может быть присоединена к линкеру



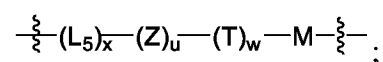
[0371] В иммуностимулирующем конъюгате на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемой соли линкер представляет собой двухвалентную группу, присоединенную к D посредством одного участка и присоединенную к Ab посредством другого участка.

[0372] В иммуностимулирующем конъюгате на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемой соли линкер представляет собой традиционный в области ISAC линкер.

[0373] В некоторых вариантах осуществления L может представлять собой разлагаемый линкер или неразлагаемый линкер.

[0374] В некоторых вариантах осуществления L может представлять собой линкер, который может быть подвержен разложению лизосомными ферментами.

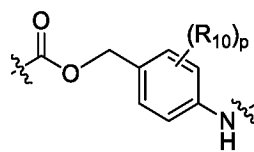
[0375] В некоторых вариантах осуществления L может представлять собой



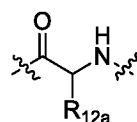
[0376] x равняется 1;

[0377] u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0378] w равняется 1;

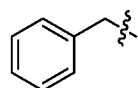


[0379] L_5 представляет собой ; p равняется 1; R_{10} представляет собой водород; карбонильный конец в L_5 присоединен к D ;

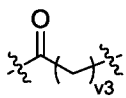


[0380] каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, или

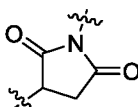


; карбонильный конец в $-\xi-(Z)_u-\xi-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;



[0381] T представляет собой ; v_3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный

конец в T присоединен к аминоконцу в $-\xi-(Z)_u-\xi-$;



[0382] M представляет собой , аминоконец в M присоединен к отличному от карбонильного концу в T .

[0383] В некоторых вариантах осуществления Ab представляет собой антитело;

[0384] L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D ;

[0385] D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

[0386] t принимает любое значение от 1 до 8.

[0387] В некоторых вариантах осуществления

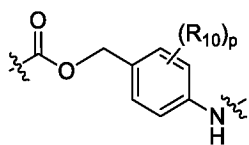
[0388] Ab представляет собой моноклональное антитело к HER2;

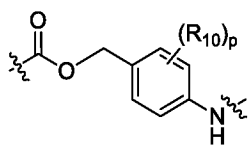
[0389] L представляет собой $-\xi-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M-\xi-$;

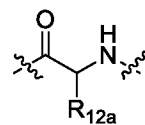
[0390] x равняется 1;

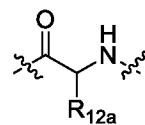
[0391] u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

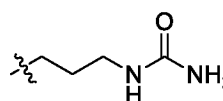
[0392] w равняется 1;

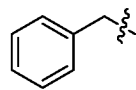


[0393] L_5 представляет собой ; p равняется 1; R_{10} представляет собой водород; карбонильный конец в L_5 присоединен к D;

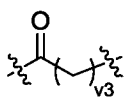


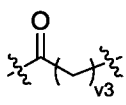
[0394] каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,  или

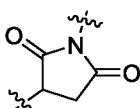


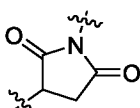
; карбонильный конец в $-\xi-(Z)_u-\xi-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;



[0395] T представляет собой ; v_3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный

конец в T присоединен к аминоконцу в $-\xi-(Z)_u-\xi-$;



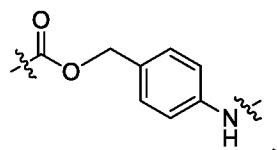
[0396] M представляет собой , аминоконец в M присоединен к отличному

от карбонильного конца в T;

[0397] D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I;

[0398] t принимает любое значение от 1 до 8.

[0399] В некоторых вариантах осуществления L₅ может представлять собой



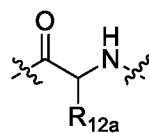
[0400] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в L₅ может быть присоединен к D.

[0401] В некоторых вариантах осуществления Z может представлять собой аминокислоту.

[0402] В некоторых вариантах осуществления $-\text{Z}-(\text{Z})_n-\text{Z}-$ может представлять собой пептидную цепь.

[0403] В некоторых вариантах осуществления $-\text{Z}-(\text{Z})_n-\text{Z}-$ может представлять собой дипептидный, трипептидный или тетрапептидный линкер.

[0404] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в $-\text{Z}-(\text{Z})_n-\text{Z}-$ может быть присоединен к аминоконцу в L₅.



[0405] В некоторых вариантах осуществления $-\text{Z}-(\text{Z})_n-\text{Z}-$ может представлять собой



[0406] В некоторых вариантах осуществления карбонильный конец в Т может быть присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$.

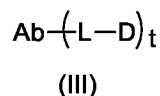
[0407] В некоторых вариантах осуществления аминоконец в М может быть присоединен к отличному от карбонильного концу в Т.

[0408] В иммуностимулирующем конъюгате на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемой соли t представляет собой целое число или нецелое число. Если оно представляет собой нецелое число, то это означает, что иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III представляет собой смесь иммуностимулирующих конъюгатов на основе антитела с разными соотношениями лекарственного средства и антитела; если оно представляет собой целое число, то это может означать, что иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III представляет собой отдельный иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела с фиксированным соотношением лекарственного средства и антитела, или это может означать, что иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III представляет собой смесь иммуностимулирующих конъюгатов на основе антитела с разными соотношениями лекарственного средства и антитела.

[0409] В некоторых вариантах осуществления t может принимать любое значение от 2 до 5.

[0410] В некоторых вариантах осуществления t может принимать любое значение от 3 до 5.

[0411] В некоторых вариантах осуществления,

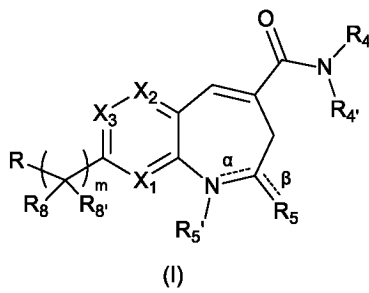


[0412] где Ab представляет собой антитело;

[0413] L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

[0414] t принимает любое значение от 1 до 8;

[0415] D представляет собой соединение формулы I;



[0416] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0417] m равняется 0 или 1;

[0418] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

[0419] R представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{S})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{NR}_9-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{O}-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_9-\text{L}_1-\text{R}_7$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{L}_1-\text{R}_7$ или $-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_1-\text{R}_7$;

[0420] каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, amino, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0421] каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

[0422] R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

[0423] $R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

[0424] R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0425] каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или R_8' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и R_8' представлены независимыми заместителями, или R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тию, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

[0426] R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0427] W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_e'$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_e'$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_e'$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_e'$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_e'$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_e'$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_e'$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

[0428] Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_e'$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_e'$;

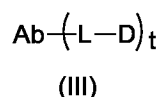
[0429] каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амина, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0430] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-L_4-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

[0431] каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

[0432] каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь, присоединенную к L ; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь, присоединенную к L .

[0433] В некоторых вариантах осуществления,

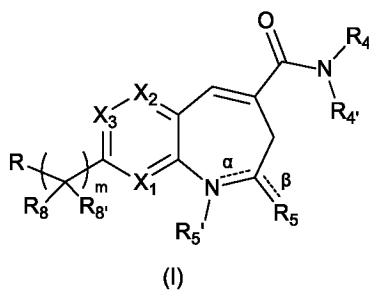


[0434] где Ab представляет собой антитело;

[0435] L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D ;

[0436] t принимает любое значение от 1 до 8;

[0437] D представляет собой соединение формулы I, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль:



[0438] α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

[0439] m равняется 0 или 1;

[0440] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

[0441] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

[0442] каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амино, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

[0443] каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются

незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

[0444] R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

[0445] R_5' отсутствует или R_5' представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

[0446] R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

[0447] каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или R_8' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и R_8' представлены независимыми заместителями, или R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио,

C₁₋₆алкилен, C₃₋₁₀циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C₁₋₆алкилен, C₃₋₁₀циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b;

[0448] R₉ представляет собой водород, алкил, галогеналкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b;

[0449] W представляет собой Cy¹, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_e, -OC(O)NR_eR_e', -C(O)OR_e, -C(O)R_e, -C(O)NR_eR_e', -C(O)NR_eS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_eR_e', -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_eR_e', -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_eR_e', -S(O)(=NR_d)R_e, -S(O)₂N(R_e)C(O)R_e', -P(O)(OR_e)₂, -P(O)(OR_e)R_e', -OP(O)(OR_e)₂ или -B(OR_e)₂;

[0450] Cy¹ представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy¹ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, -R_c, -L₄-SR_d, -L₄-OC(O)R_e, -L₄-C(O)OR_e, -L₄-C(O)R_e, -L₄-C(O)NR_eR_e', -L₄-NR_dC(O)R_e, -L₄-NR_dS(O)₂R_e, -L₄-S(O)₁₋₂R_e, -L₄-S(O)₂NR_eR_e', -L₄-OR_d и -L₄-NR_eR_e';

[0451] каждый из L₁, L₂, L₃ и L₄ независимо представляет собой линкерную связь, C₁₋₆алкилен, C₂₋₆алкенилен или C₂₋₆алкинилен; L₁, L₂, L₃ или L₄ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

[0452] каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

[0453] каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

[0454] каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь, присоединенную к L; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь, присоединенную к L.

[0455] Все варианты осуществления формулы III, описанные ниже, и комбинации переменных включены в объем структурной формулы для формулы III по настоящему изобретению.

[0456] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой разлагаемый линкер.

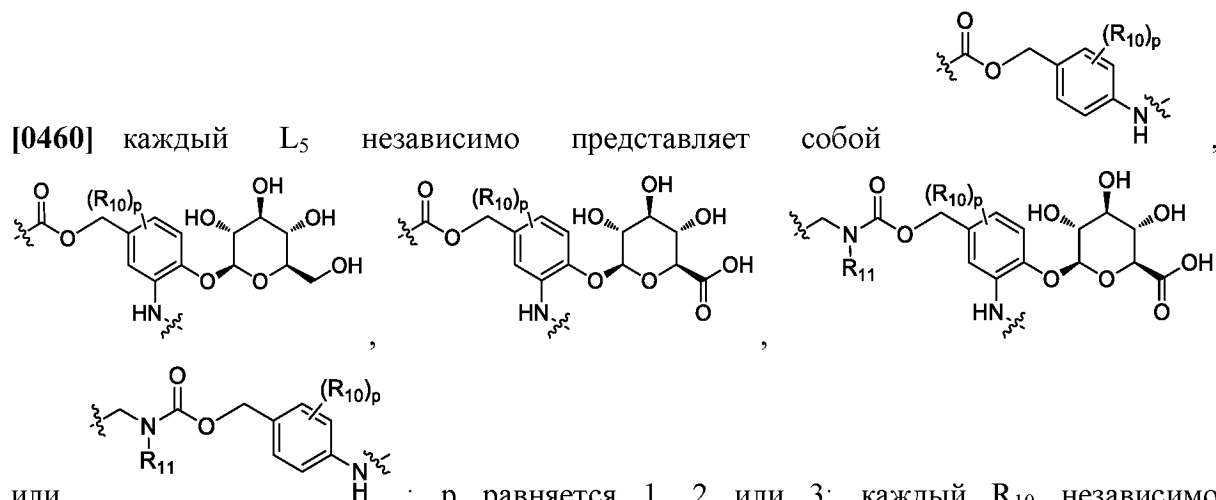
[0457] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой неразлагаемый линкер.

[0458] В некоторых вариантах осуществления линкер может быть подвержен разложению лизосомными ферментами.

[0459] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой

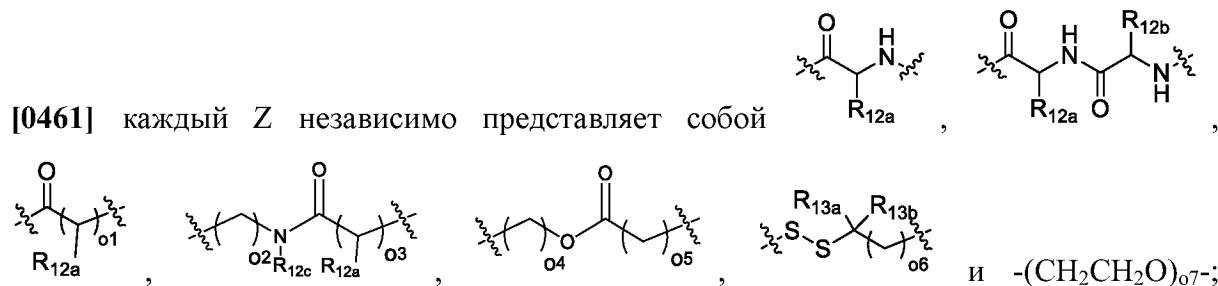
равняется 0, 1, 2 или 3; u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; y равняется 1, 2 или 3;

[0460] каждый L_5 независимо представляет собой



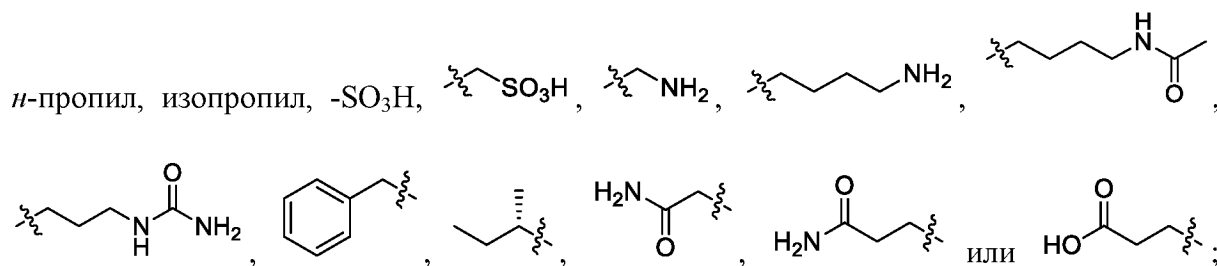
или N^{H} ; р равняется 1, 2 или 3; каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

[0461] каждый Z независимо представляет собой

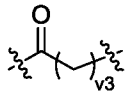
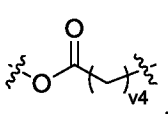
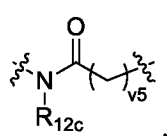
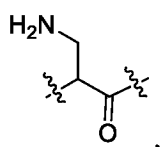
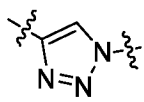
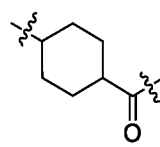


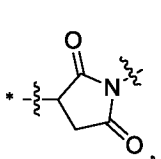
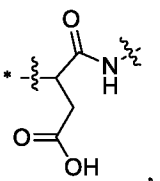
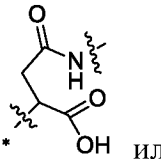
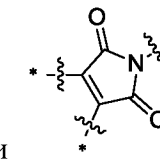
каждый из $o_1, o_2, o_3, o_4, o_5, o_6, o_7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a} , R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,



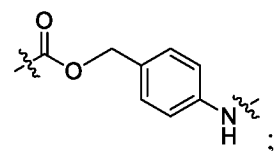
каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

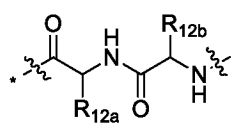
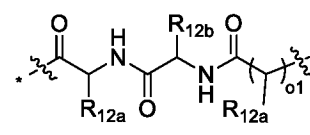
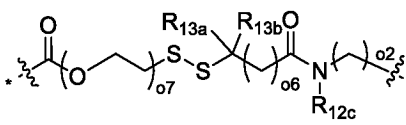
[0462] каждый T независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1}-$, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-$, , , , ,  или ; каждый из v1, v2, v3, v4 и v5 независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

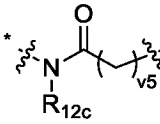
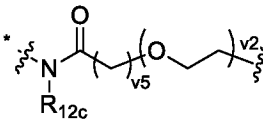
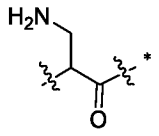
[0463] M представляет собой линкерную связь или головную часть линкера (такую как , ,  или , отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к Ab).

[0464] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой $-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M-$; x равняется 0, 1 или 2; u равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и w равняется 1, 2 или 3.

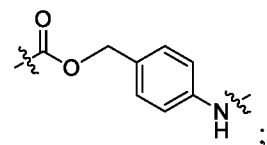
[0465] В некоторых вариантах осуществления $-L_5-$ представляет собой

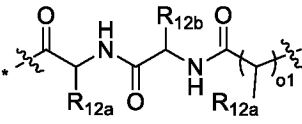


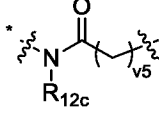
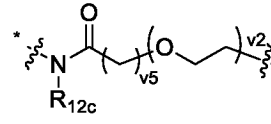
[0466] $-(Z)_u-$ представляет собой ,  или ; o1, o2, o7, R12a, R12b, R12c, R13a и R13b определены выше; отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к L5;

[0467] $-(T)_w-$ представляет собой $-(CH_2CH_2O)_{v2}-^*$, , ,
или  ; $v1$, $v2$, $v5$ и R_{12c} определены выше; отмеченный участок $*$ представляет собой участок, присоединенный к Z .

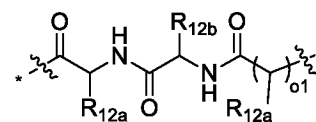
[0468] В некоторых вариантах осуществления $-L_5-$ представляет собой



[0469] $-(Z)_u-$ представляет собой  ; $o1$, R_{12a} и R_{12b} определены выше; отмеченный участок $*$ представляет собой участок, присоединенный к L_5 ;

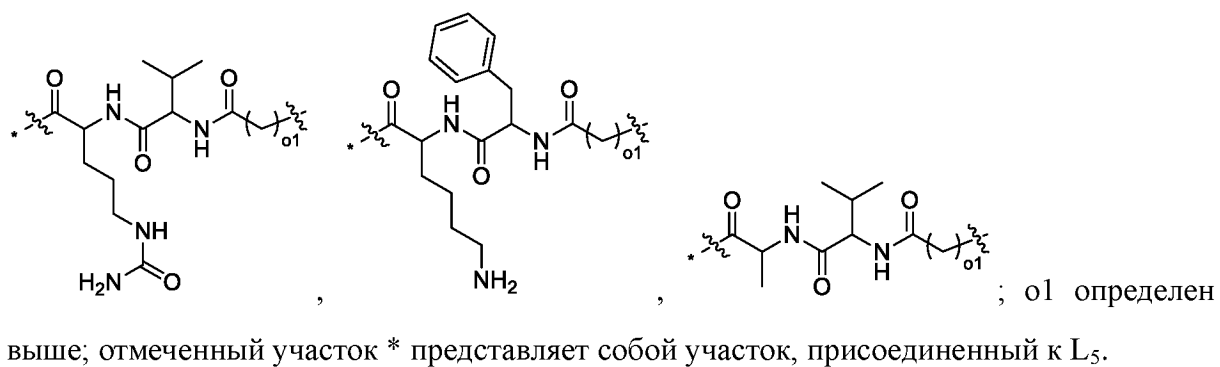
[0470] $-(T)_w-$ представляет собой линкерную связь, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-^*$,  или  ; $v1$, $v2$, $v5$ и R_{12c} определены выше; отмеченный участок $*$ представляет собой участок, присоединенный к Z .

[0471] В некоторых вариантах осуществления $-(Z)_u-$ представляет собой

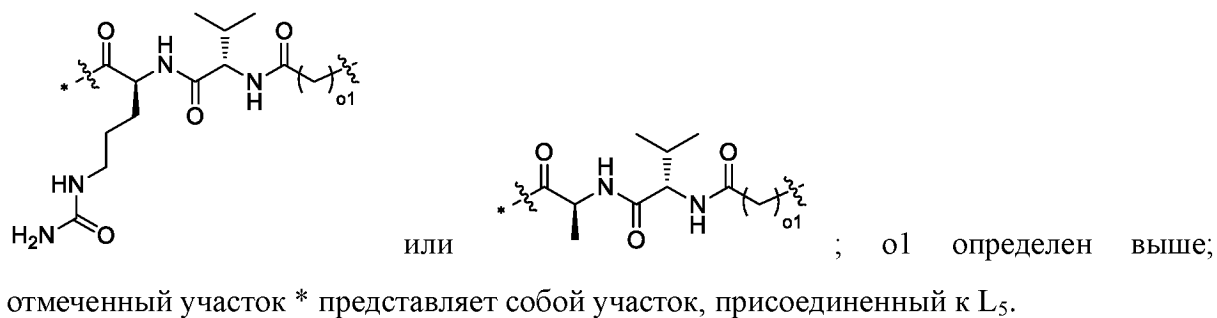


представляет собой участок, присоединенный к L_5 .

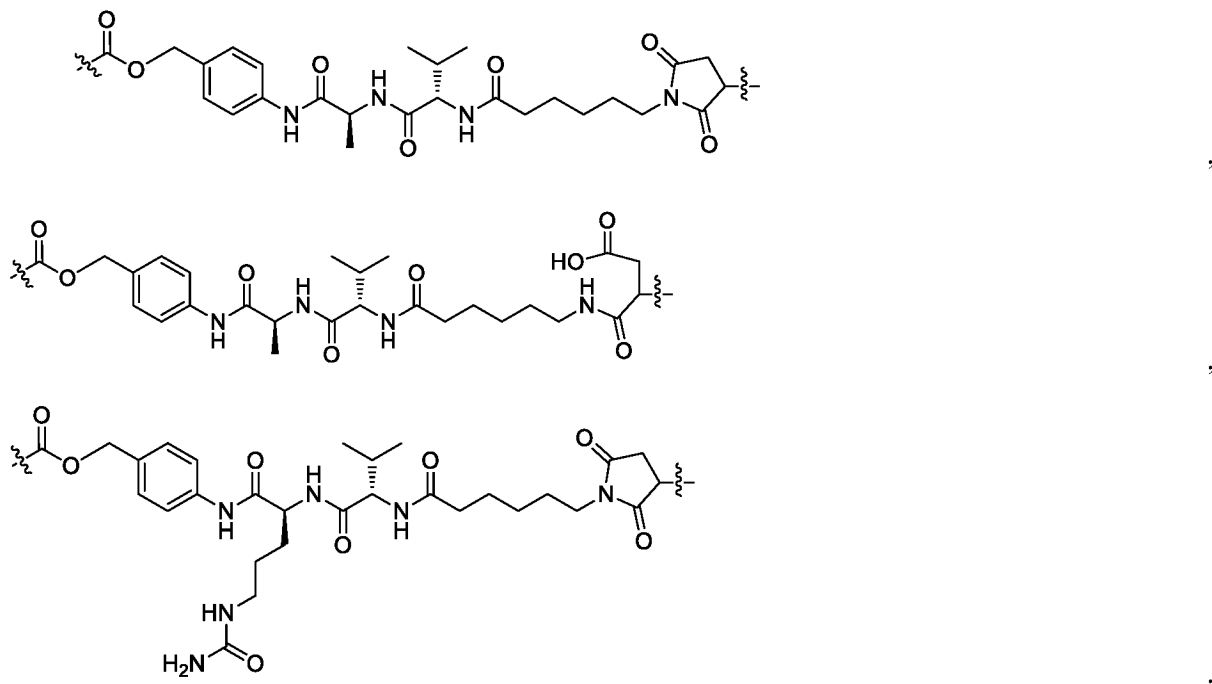
[0472] В некоторых вариантах осуществления $-(Z)_u-$ представляет собой

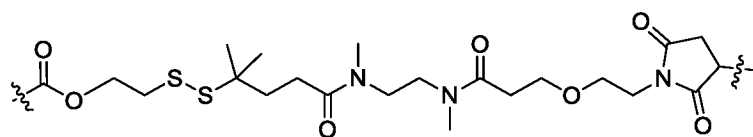
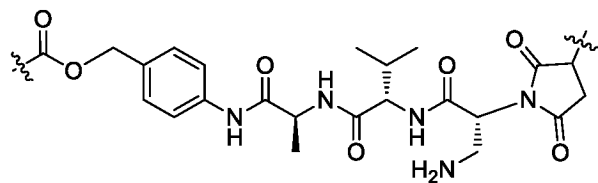
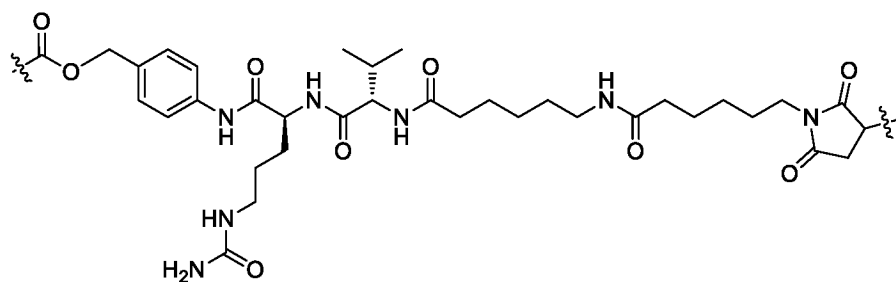
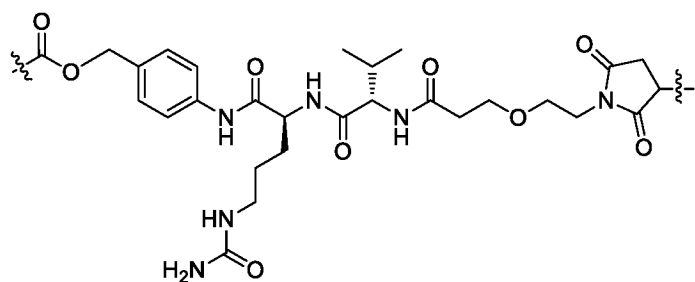
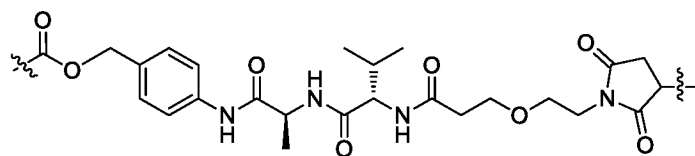
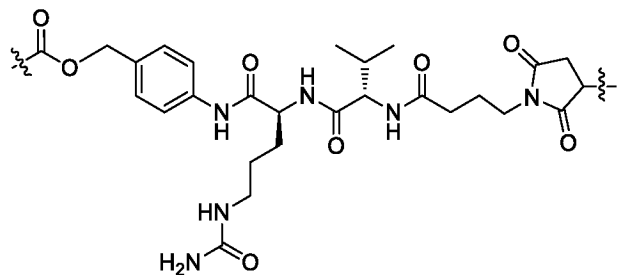
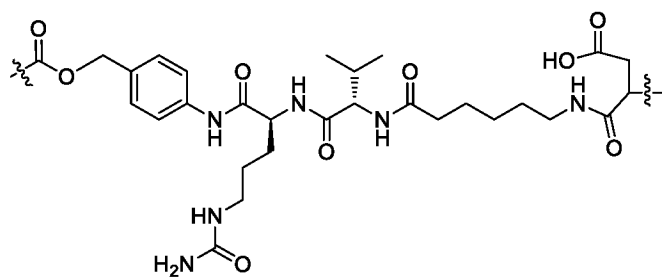


[0473] В некоторых вариантах осуществления -(Z)_u- представляет собой

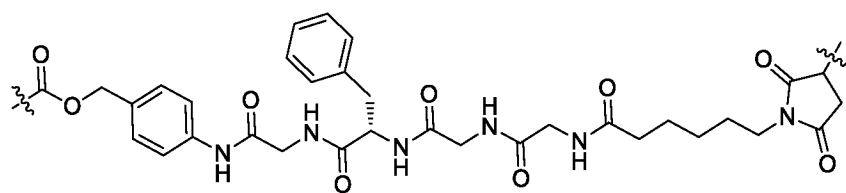


[0474] В некоторых вариантах осуществления линкер характеризуется любой из следующих структур:

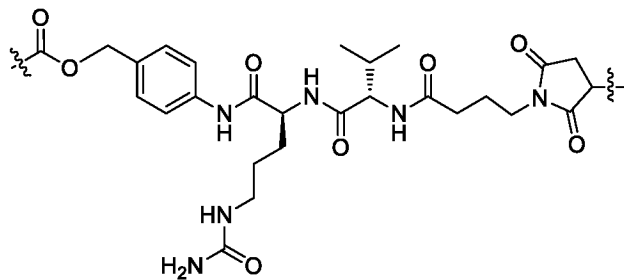
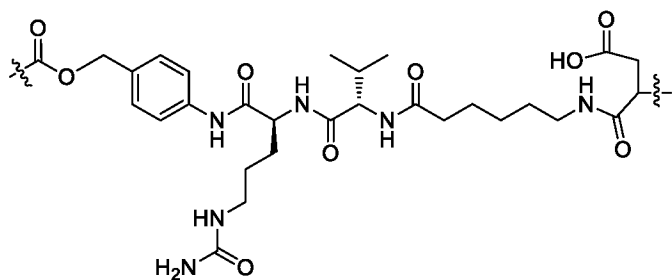
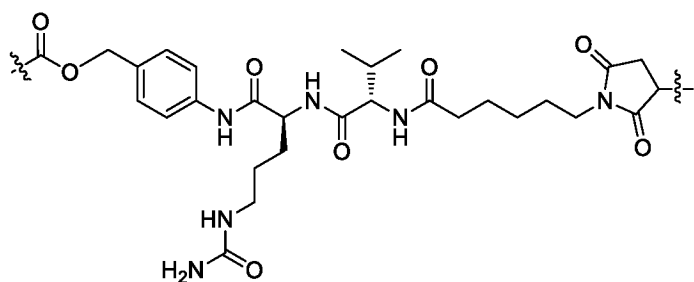
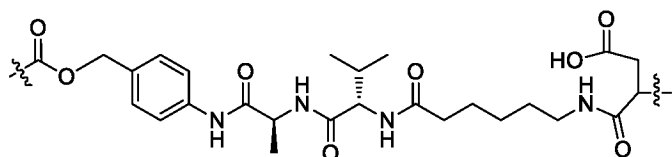
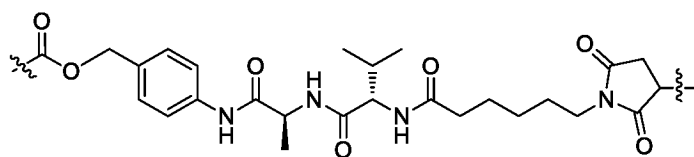


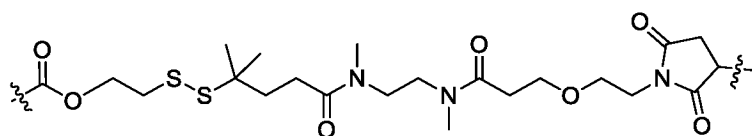
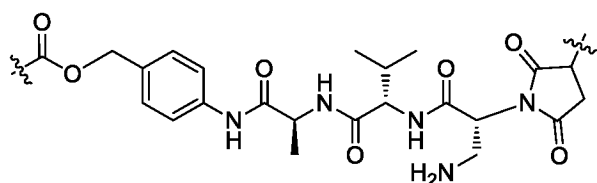
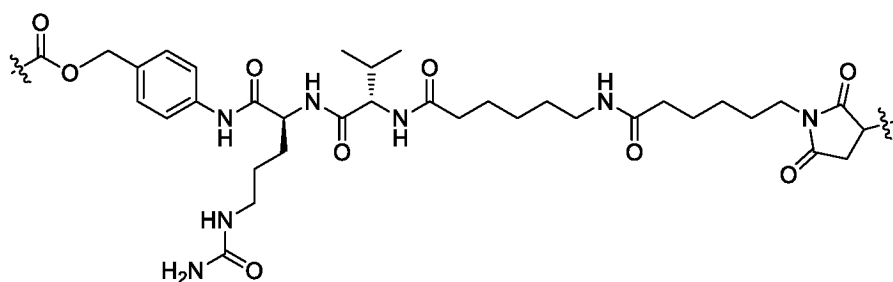
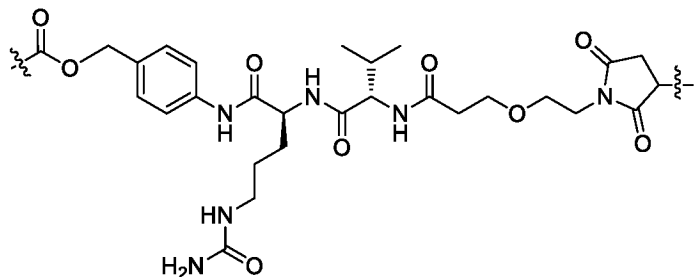
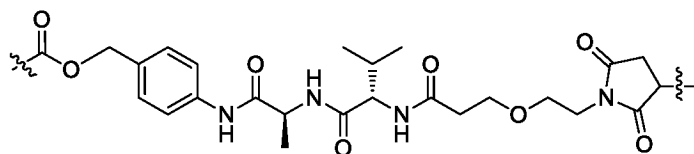


или

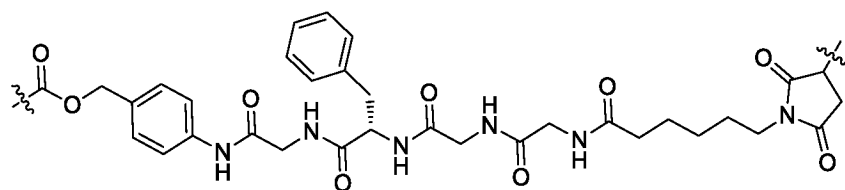


[0475] В некоторых вариантах осуществления линкер характеризуется любой из следующих структур:





или



; его карбонильный конец

присоединен к D.

[0476] В некоторых вариантах осуществления Ab представляет собой антитело, и антитело содержит один антигенсвязывающий домен, который может связываться с антигеном.

[0477] В некоторых вариантах осуществления Ab представляет собой антитело, и

антитело содержит один антигенсвязывающий домен, который может связываться с антигеном, и одну Fc-область.

[0478] В некоторых вариантах осуществления Ab представляет собой антитело, и антитело содержит один антигенсвязывающий домен, который может связываться с HER2.

[0479] В некоторых вариантах осуществления Ab представляет собой моноклональное антитело к HER2 или фрагмент этого антитела.

[0480] В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к HER2 включает без ограничения трастузумаб, биоаналог трастузумаба, пертузумаб, биоаналог пертузумаба, маргетуксимаб, HT-19 и т. д.

[0481] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой трастузумаб, пертузумаб, маргетуксимаб или HT-19.

[0482] В некоторых вариантах осуществления t принимает любое значение от 1 до 6 или от 1 до 5.

[0483] В некоторых вариантах осуществления t принимает любое значение от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 5.

[0484] В некоторых вариантах осуществления t принимает любое значение от 3 до 6 или от 3 до 5.

[0485] В некоторых вариантах осуществления в D X_3 представляет собой CR₁; X_1 представляет собой N; X_2 представляет собой CR₃.

[0486] В некоторых вариантах осуществления в D X_3 представляет собой CR_1 ; X_1 представляет собой CR_2 ; X_2 представляет собой CR_3 .

[0487] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и R_e' независимо представляет собой $-R_c$, амино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или R_e' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-(CH_2)_{1-5}-R_f$, $-NR_fR_f$, галогена, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси.

[0488] В некоторых вариантах осуществления в D R представляет собой $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$.

[0489] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амино, циано, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$.

[0490] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо предпочтительно представляет собой H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-CN$ или $-(CH_2)_{0-5}-NH_2$.

[0491] В некоторых вариантах осуществления в D R_1 представляет собой H; R_2 представляет собой H.

[0492] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил,

3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

[0493] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-C(O)OR_b$.

[0494] В некоторых вариантах осуществления в D R_4 представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним $-OR_a$, $-OC(O)R_a$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-C(O)OR_b$; $R_{4'}$ представляет собой C_{1-6} алкил; при этом $R_{4'}$ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0495] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или

необязательно замещенными в любом положении одним заместителем, выбранным из галогена, $-OR_a$ и $-NR_aR_b$.

[0496] В некоторых вариантах осуществления в D R_4 представляет собой $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_3$; R_4' представляет собой $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2CHF_2$.

[0497] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, R_5' отсутствует, и R_5 представляет собой $-NR_aR_b$.

[0498] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой двойную связь, β представляет собой одинарную связь, R_5' отсутствует, и R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0499] В некоторых вариантах осуществления в D α представляет собой одинарную связь, β представляет собой двойную связь, R_5' представляет собой H, и R_5 представляет собой $=O$.

[0500] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил; при этом R_8 или R_8' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0501] В некоторых вариантах осуществления в D каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой C_{1-6} алкил, и C_{1-6} алкил предпочтительно представляет собой метил.

[0502] В некоторых вариантах осуществления в $D R_8$ и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0503] В некоторых вариантах осуществления в $D R_8$ и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную, циклобутильную, азетидинильную или оксетанильную группу; циклопропильная, циклобутильная, азетидинильная или оксетанильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0504] В некоторых вариантах осуществления в $D R_8$ и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, циклопропильную или циклобутильную группу.

[0505] В некоторых вариантах осуществления в $D R_9$ представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$.

[0506] В некоторых вариантах осуществления в $D R_9$ представляет собой водород.

[0507] В некоторых вариантах осуществления в $D Cy^1$ представляет собой C_{3-8} циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом

положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_e'$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_e'$, $-L_4-OR_d$ или $-L_4-NR_eR_e'$.

[0508] В некоторых вариантах осуществления в D L_1 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0509] В некоторых вариантах осуществления в D L_1 представляет собой линкерную связь или $-CH_2-$.

[0510] В некоторых вариантах осуществления в D L_2 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_2 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0511] В некоторых вариантах осуществления в D L_3 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_3 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, amino, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0512] В некоторых вариантах осуществления в D L_3 представляет собой линкерную

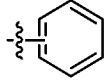
связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

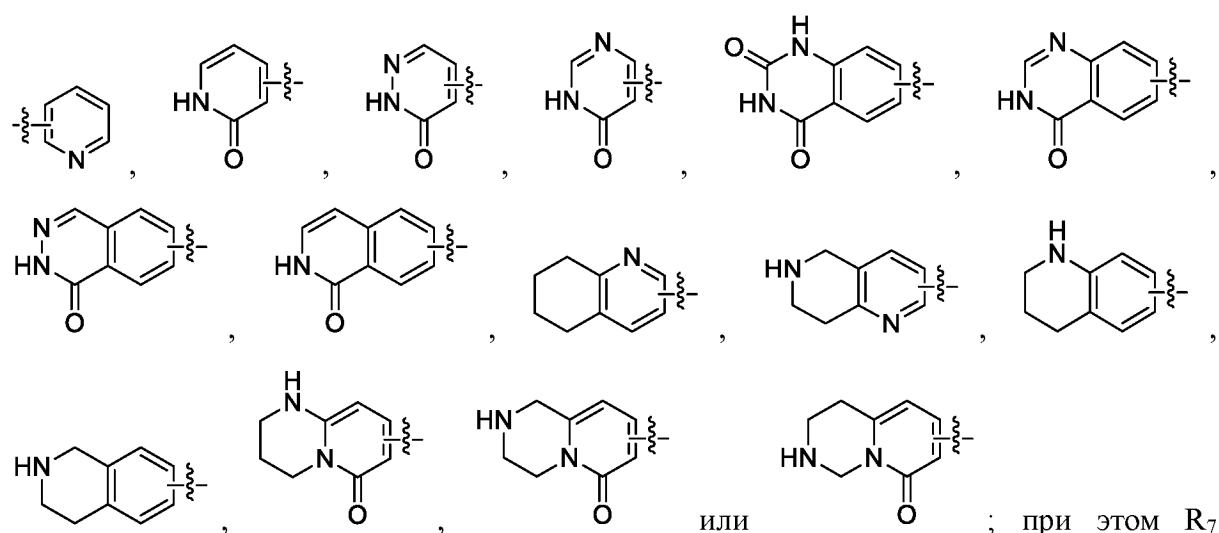
[0513] В некоторых вариантах осуществления в D L_3 представляет собой $-\text{CH}_2-$.

[0514] В некоторых вариантах осуществления в D L_4 представляет собой линкерную связь или C_{1-6} алкилен; при этом L_4 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из оксо, галогена, гидроксила, амина, циано, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или галоген- C_{1-6} алкокси.

[0515] В некоторых вариантах осуществления в D R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-\text{L}_3-\text{W}$, $-\text{R}_c$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

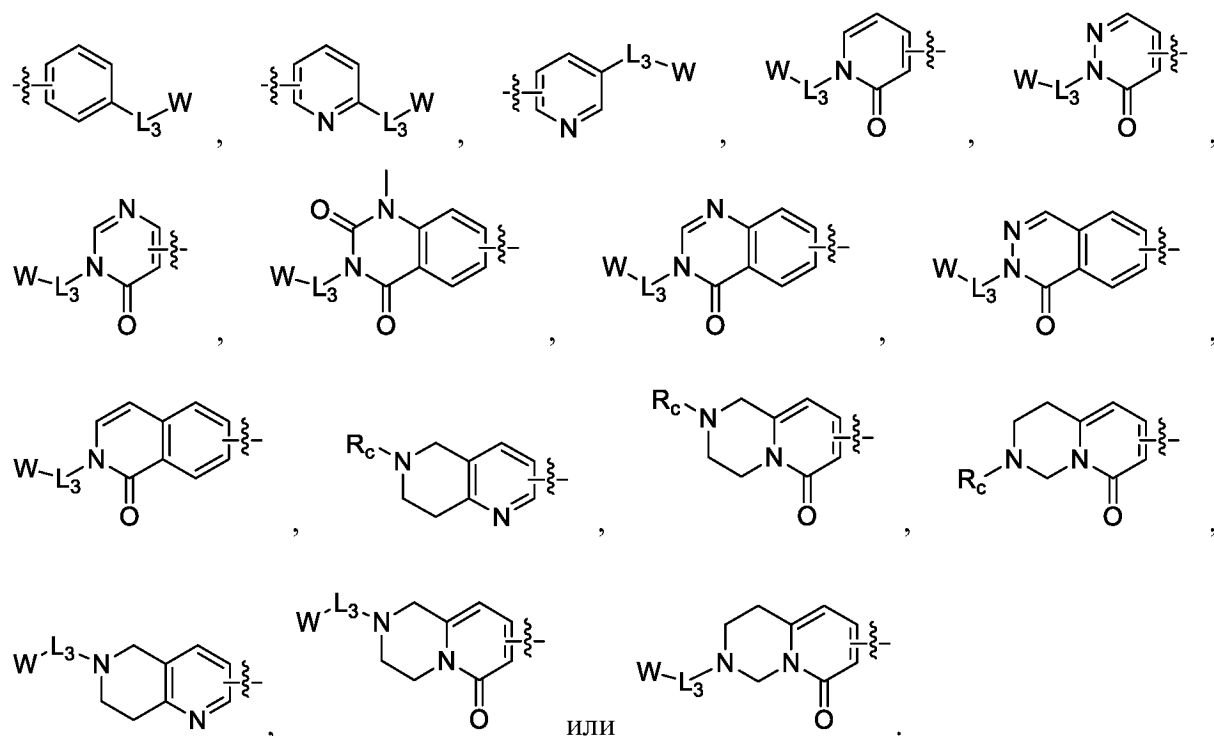
[0516] В некоторых вариантах осуществления в D R_7 представляет собой группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-\text{L}_3-\text{W}$, $-\text{R}_c$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0517] В некоторых вариантах осуществления в D R_7 представляет собой ,

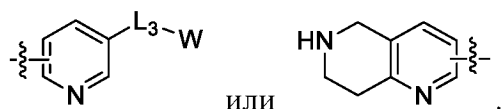


является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкиламино.

[0518] В некоторых вариантах осуществления в D R_7 представляет собой



[0519] В некоторых вариантах осуществления в D R_7 представляет собой



[0520] В некоторых вариантах осуществления в D X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1.

[0521] В некоторых вариантах осуществления в D m равняется 0 или 1;

[0522] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

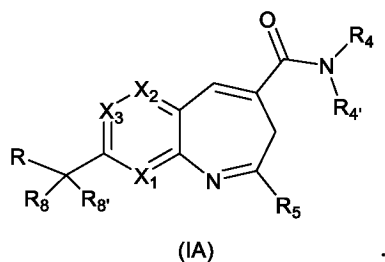
[0523] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

[0524] В некоторых вариантах осуществления в D m равняется 1;

[0525] X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ;

[0526] R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$ или $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$.

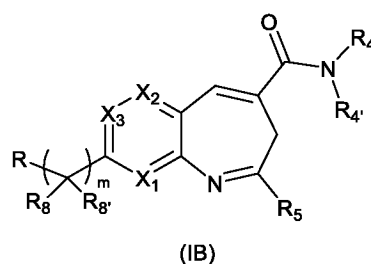
[0527] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение формулы IA,



[0528] R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇ или -C(S)-NR₉-L₁-R₇;

[0529] X₁, X₂, X₃, R, R₄, R_{4'}, R₅, R₈ и R_{8'} определены выше.

[0530] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение формулы IB,



[0531] R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇ или -C(S)-NR₉-L₁-R₇;

[0532] R₄ представляет собой C₁₋₆алкил; при этом R₄ необязательно замещен в любом положении одним -OR_a;

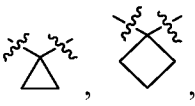
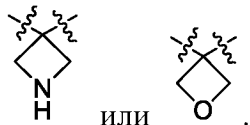
[0533] X₁, X₂, X₃, R, R_{4'}, R₅, R₈, R_{8'}, R_a и m определены выше.

[0534] В некоторых вариантах осуществления в D в IA L₁ представляет собой линкерную связь.

[0535] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R₈ и R_{8'} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членную

гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амино, циано, оксо, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

[0536] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R_8 и R_8' вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют следующие группы: , .

[0537] В некоторых вариантах осуществления в D в IA X_1 представляет собой CH, X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CH; m равняется 1; R_3 представляет собой H или галоген.

[0538] В некоторых вариантах осуществления в D в IA R_5 представляет собой $-NH_2$.

[0539] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_a представляет собой H.

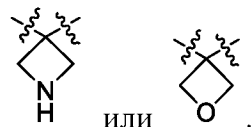
[0540] В некоторых вариантах осуществления в D в IB X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; m равняется 1; L_1 представляет собой линкерную связь.

[0541] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членную гетероциклоалкильную группу; C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амино, циано, оксо,

C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b.

[0542] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R₈ и R₈' вместе с атомом

углерода, к которому они присоединены, образуют следующие группы:

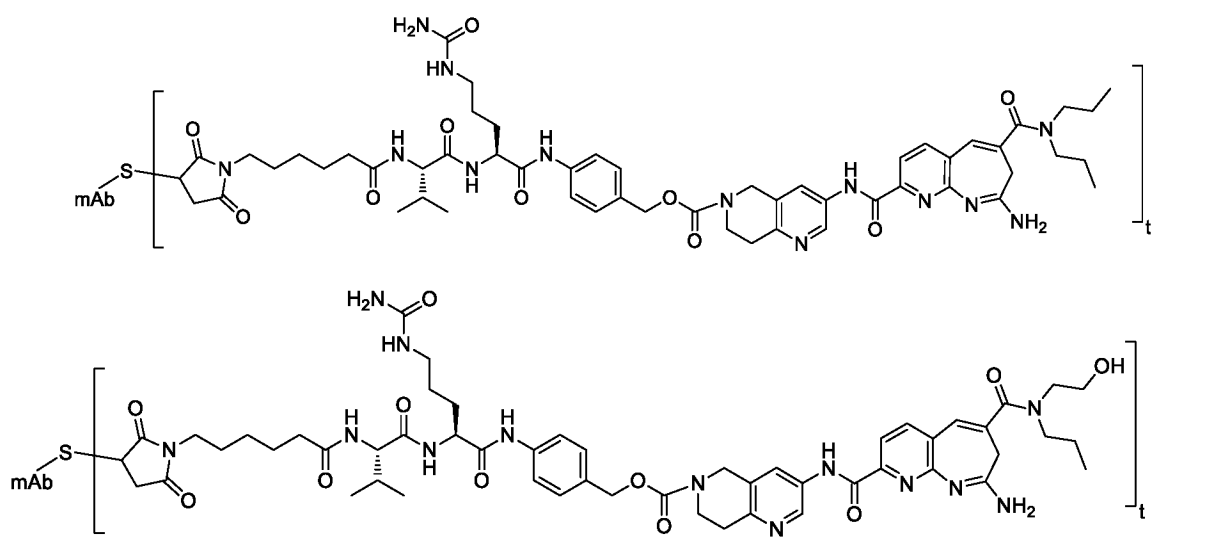


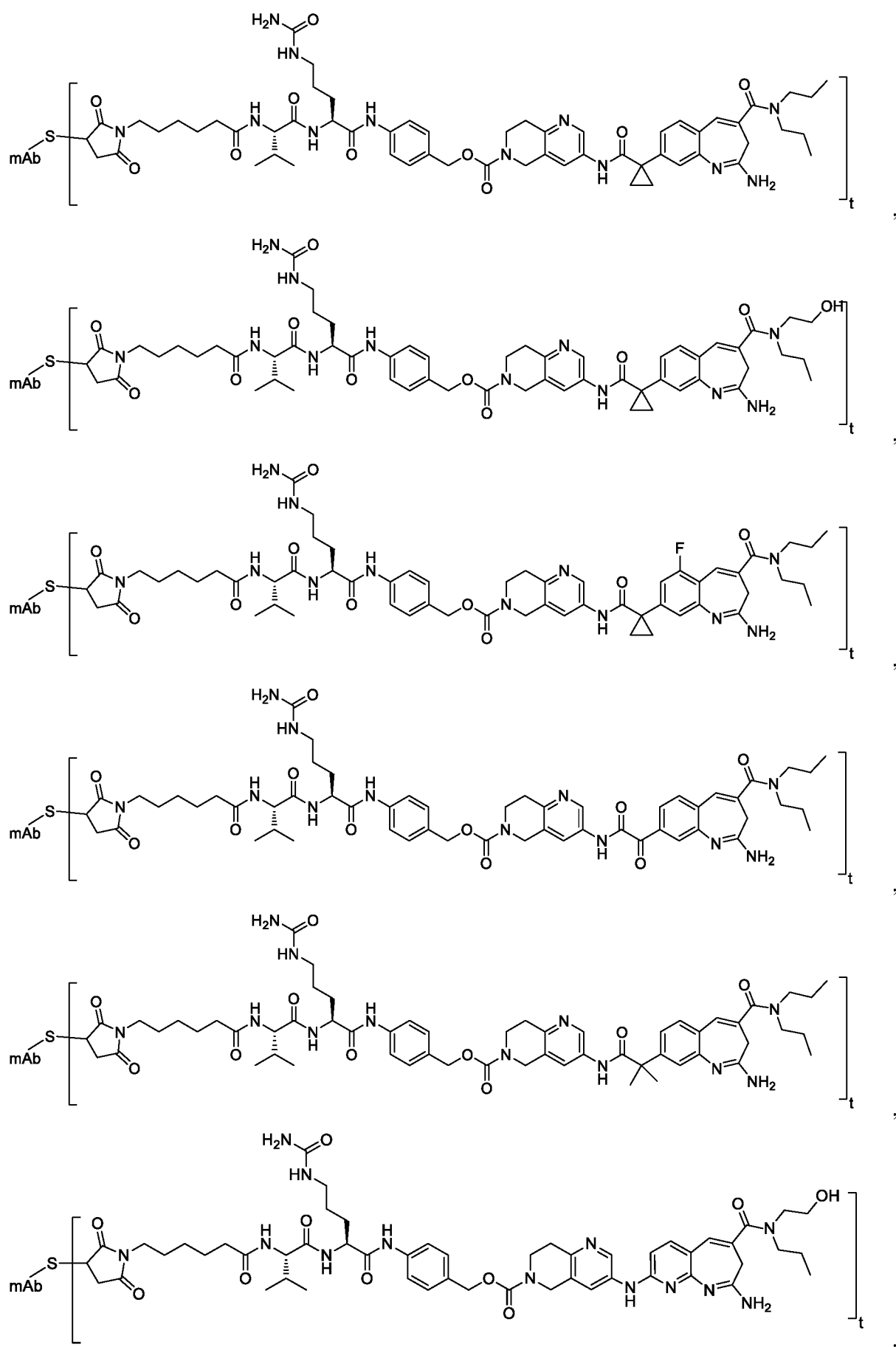
[0543] В некоторых вариантах осуществления в D в IB R₅ представляет собой -NH₂.

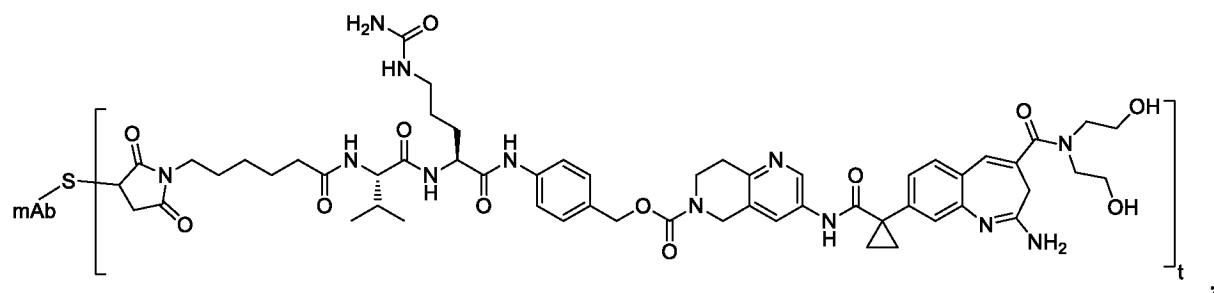
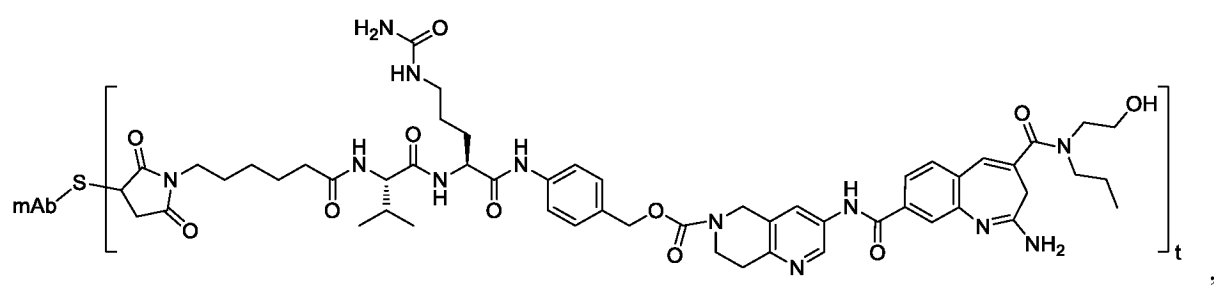
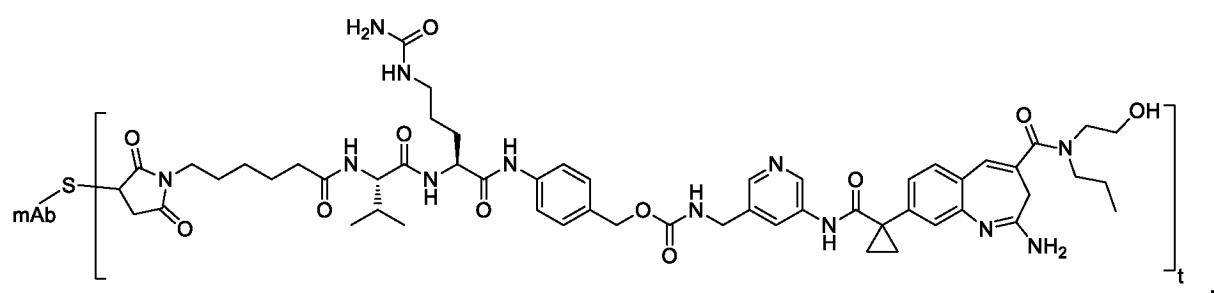
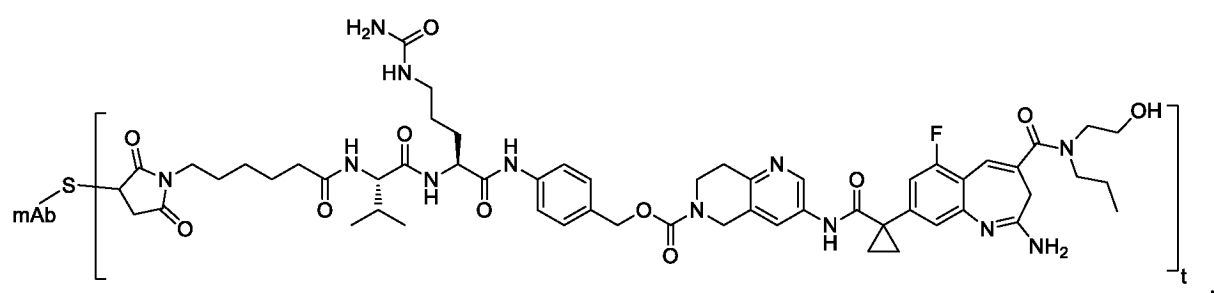
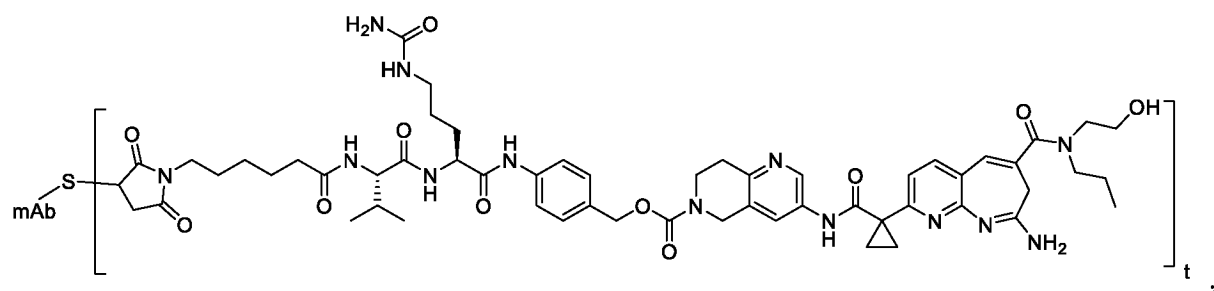
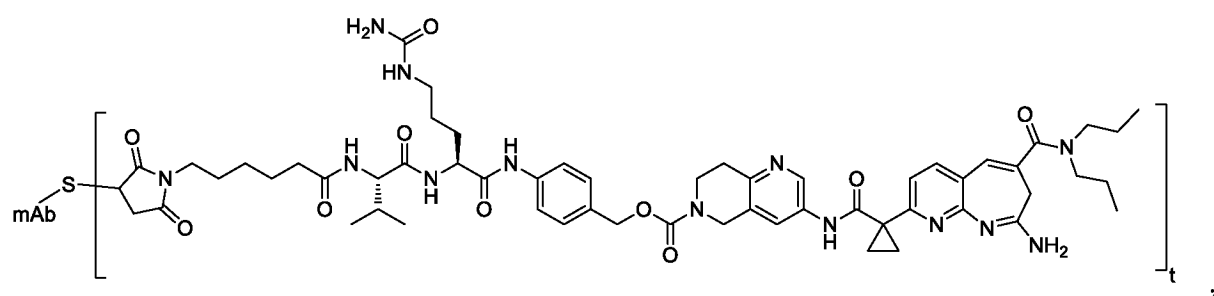
[0544] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение, показанное в таблице 1, и ковалентно присоединен к линкеру.

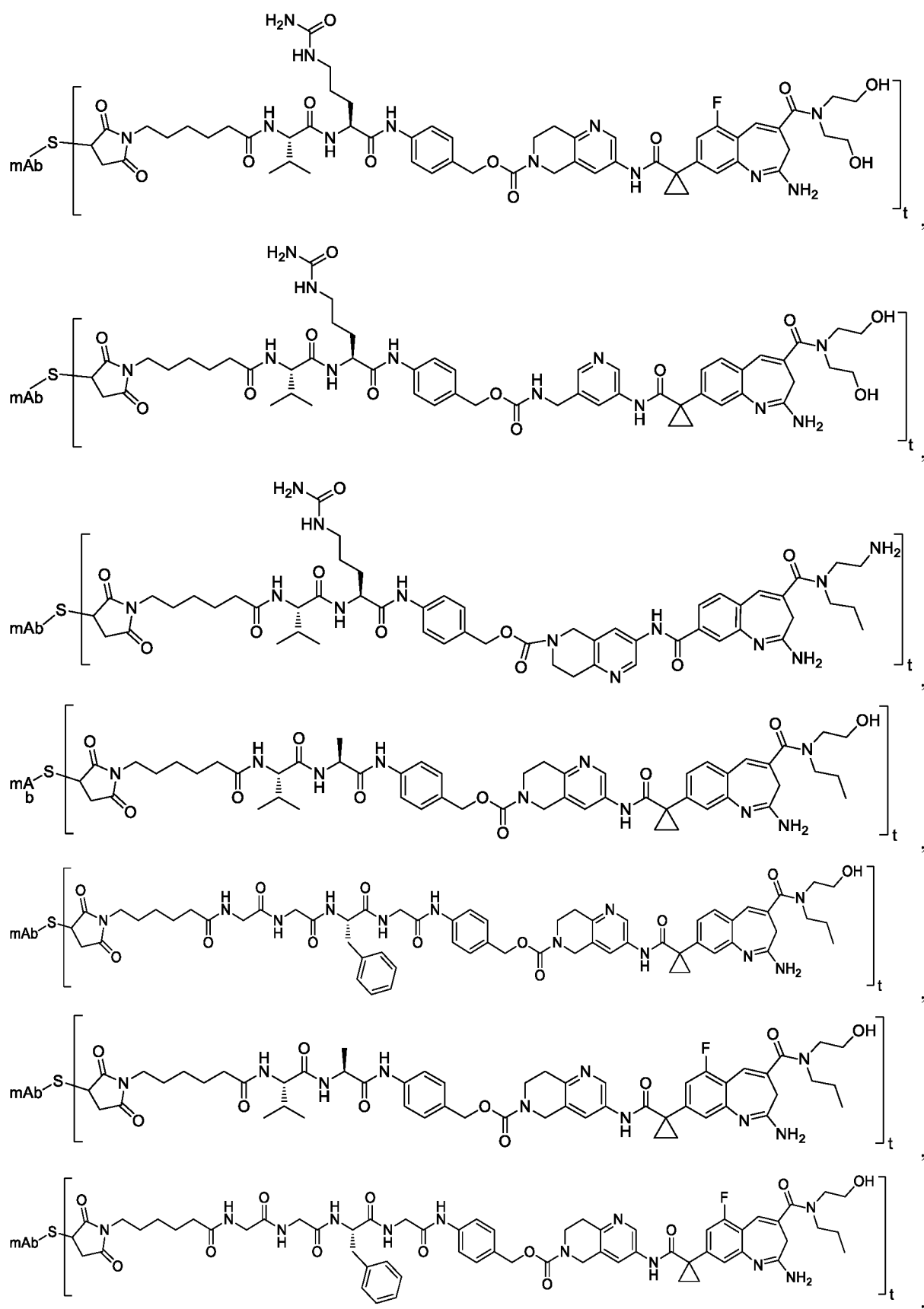
[0545] В некоторых вариантах осуществления D представляет собой соединение, показанное в таблице 1, и ковалентно присоединен к линкеру посредством атома азота в молекуле.

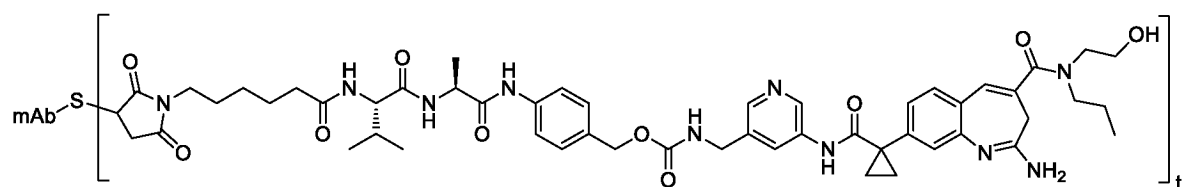
[0546] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III характеризуется любой из следующих структур:



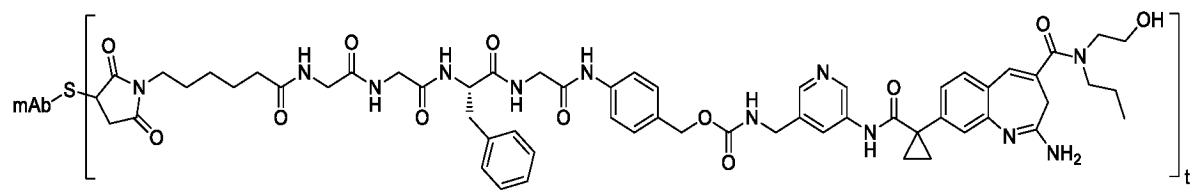








ИЛИ



[0547] В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III характеризуется любой из следующих структур:

Структура	t
	4,27
	4,39
	4,14
	4,57

Структура	t
	4,14
	4,23
	4,29
	4,04
	4,16
	4,28

Структура	t
	3,93
	4,72
	4,61
	4,45
	4,39
	4,35

Структура	t
	3,21
	4,03
	3,86
	3,98
	4,03
	4,12
	4,06

[0548] В настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция,

содержащая вещество К и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

[0549] при этом вещество К представляет собой вещество К-1, вещество К-2 или вещество К-3;

[0550] вещество К-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0551] вещество К-2 представляет собой соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0552] вещество К-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0553] В некоторых вариантах осуществления вещество К представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0554] В некоторых вариантах осуществления количество вещества К может представлять собой терапевтически эффективное количество.

[0555] В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемой соли может представлять

собой терапевтически эффективное количество.

[0556] Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в фармацевтической композиции может предусматривать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или средство для составления.

[0557] Фармацевтическую композицию можно вводить традиционными путями, включающими (без ограничения) внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, местное введение (как, например, внутриопухолевая инъекция) и т. д.

[0558] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вещества К или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для регулирования Т-клеток и других иммунных клеток, и при этом вещество К представляет собой вещество К-1, вещество К-2 или вещество К-3;

[0559] вещество К-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0560] вещество К-2 представляет собой соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0561] вещество К-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0562] В некоторых вариантах осуществления вещество К представляет собой

соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0563] В некоторых вариантах осуществления количество вещества K может представлять собой терапевтически эффективное количество.

[0564] В настоящем изобретении предусмотрено применение вещества K или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения и/или облегчения проявлений опухолей или вирусных инфекционных заболеваний, и при этом вещество K представляет собой вещество K-1, вещество K-2 или вещество K-3;

[0565] вещество K-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0566] вещество K-2 представляет собой соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0567] вещество K-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0568] В некоторых вариантах осуществления вещество K представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0569] В некоторых вариантах осуществления количество вещества К может представлять собой терапевтически эффективное количество.

[0570] В настоящем изобретении предусмотрено применение вещества К или фармацевтической композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения, облегчения проявлений и/или предупреждения TLR8-опосредованных связанных заболеваний, и вещество К представляет собой вещество К-1, вещество К-2 или вещество К-3;

[0571] вещество К-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0572] вещество К-2 представляет собой соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;

[0573] вещество К-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0574] В некоторых вариантах осуществления вещество К представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль.

[0575] В некоторых вариантах осуществления TLR8-опосредованные связанные заболевания относятся к опухолям или вирусным инфекционным заболеваниям.

[0576] В некоторых вариантах осуществления количество вещества К может представлять собой терапевтически эффективное количество.

[0577] Опухоль может представлять собой злокачественную опухоль, включая метастатический и неметастатический рак, а также наследственный врожденный и спорадический рак, а также может включать солидные опухоли и несолидные опухоли. В настоящем изобретении опухоль предпочтительно представляет собой опухоль с экспрессией HER2 (либо опухоль с высокой экспрессией HER2, либо опухоль с низкой экспрессией HER2). В настоящем изобретении опухоль предпочтительно представляет собой опухоль с высокой экспрессией HER2.

[0578] В настоящем изобретении термины «опухоль» и «рак» имеют одинаковое значение.

[0579] В настоящем изобретении, если не указано иное, термин «необязательно замещенный в любом положении одним или более заместителями» означает, что любой один или более атомов водорода одного или более атомов, обозначенных при группе, заменены на обозначенный заместитель при условии, что не превышает нормальная валентность обозначенного атома и что замещение в любом положении представляет собой обычное и рациональное замещение согласно уровню техники.

[0580] В настоящем изобретении, если показано, что связь с заместителем пересекает связь между двумя атомами в связывающем кольце, то такой заместитель может быть связан с любым связываемым атомом в кольце.

[0581] В настоящем изобретении любая комбинация переменных является допустимой, только если такая комбинация приводит к образованию стабильного соединения.

[0582] В настоящем изобретении, если любая переменная встречается в составе или структуре соединения более чем один раз, то определение переменной в каждом случае является независимым. Например, если R замещен одной или более группами, то каждый заместитель представляет собой независимый заместитель, и они могут быть одинаковыми или разными.

[0583] Если не указано иное, следующие термины при нахождении в описании и формуле настоящего изобретения имеют значения, указанные ниже.

[0584] Термин «антитело» означает любую форму антитела, которая проявляет требуемую биологическую активность (такую как ингибирование связывания лиганда с его рецептором или ингибирование индуцированной лигандом передачи сигнала рецептором). Следовательно, «антитело» используется в его самом широком смысле и четко включает, но без ограничения, моноклональные антитела (в том числе полноразмерные моноклональные антитела), поликлональные антитела и полиспецифические антитела (в том числе биспецифические антитела). Встречающиеся в природе «антитела» представляют собой гликопротеины, содержащие по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь состоит из переменной области тяжелой цепи и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов (CH1, CH2 и CH3). Каждая легкая цепь состоит из переменной области легкой цепи и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит структурный домен CL. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающие домены (антигенсвязывающие домены), которые взаимодействуют с антигеном. Антигенсвязывающий домен может быть обеспечен

одной или более переменными областями антитела. Если конкретно, антигенсвязывающий домен содержит переменный домен легкой цепи (VL) и переменный домен тяжелой цепи (VH) антитела. Антитело может представлять собой моноклональное антитело, антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело. Такие антитела могут относиться к любому классу (IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY) или подтипу (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2). Настоящее изобретение включает не только полные антитела, а также иммунологически активные фрагменты антител (в том числе Fab-, F(ab')₂-, scFv- или Fv-фрагменты) или слитые белки, образованные антителами и другими последовательностями. Следовательно, термин «антитела», используемый в настоящем изобретении, также включает фрагменты, производные и аналоги антител.

[0585] Термин «mAb», также известный как «моноклональное антитело», относится к полипептидам (в том числе антителам, биспецифическим антителам и т. д.), которые характеризуются фактически одинаковой аминокислотной последовательностью или получены из одного и того же генетического источника. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и могут нацеливаться на отдельный антигенный сайт. Кроме того, в отличие от препаратов на основе традиционных (поликлональных) антител, которые, как правило, включают несколько разных антител, направленных на несколько разных кластеров детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено только на один кластер детерминант на антигене. В некоторых конкретных вариантах осуществления моноклональное антитело связывается с необязательными антигенами, включая без ограничения следующий: HER2.

[0586] Термин «HER2» (также известный как ERBB2, NEU, NGL, TKR1, CD340, p185,

MLN19, HER-2/neu) относится к трансмембранной рецепторной тирозинкиназе из семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF). HER2 содержит внеклеточный связывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен. HER2 не содержит собственного лигандсвязывающего домена и, следовательно, не может связывать факторы роста. Однако HER2 крепко связывается с другими лигандсвязывающими представителями семейства рецепторов EGF (такими как HER1 или HER3) с образованием гетеродимеров, что стабилизирует связывание с лигандом и усиливает опосредованную киназой активацию последующих путей передачи сигнала. У людей имеются изоформы молекул HER2: A, B, C, D и E. «HER2», используемый в настоящем изобретении, включает все изоформы HER2.

[0587] Термин «антитело к HER2» относится к антителу, которое нацеливается на белок HER2, и при этом антитело к HER2 может быть получено из организма любого вида, как, например, людей, крыс, мышей и кроликов. Антитело к HER2 предпочтительно представляет собой моноклональное антитело к HER2, и более предпочтительно антитело к HER2 представляет собой гуманизированное антитело к HER2. Антитела к HER2 включают без ограничения пертузумаб, трастузумаб, биоаналог трастузумаба, биоаналог пертузумаба, маргетуксимаб, HT-19 и т. д.;

[0588] где трастузумаб (также известный как герцептин или Herclon) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое может связываться с околочелюстной областью внеклеточной структуры рецептора HER2 (Hudis CA, N Engl J Med. 2007; 357(1):39–51). Аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи трастузумаба раскрыты в патенте США № 5821337. Трастузумаб взаимодействует с трициклической областью, образованной

следующими остатками 557-561, 570-573 и 593-603 HER2 человека (Cho et al., Nature 421: 756–760, 2003). Трастузумаб может препятствовать передаче сигнала HER2 путем предотвращения димеризации рецептора HER2, стимулируя эндоцитоз рецептора HER2, и ингибирования сбрасывания внеклеточного домена. Кроме того, другой важный механизм действия антител к HER2 состоит в том, что они опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). При ADCC антитела к HER2 связываются с опухолевыми клетками, а затем привлекают иммунные клетки, такие как макрофаги, за счет взаимодействия с Fcγ-рецептором (FcγR). Трастузумаб содержит консервативную Fc-область IgG человека и может привлекать иммунные эффекторные клетки, ответственные за антителозависимую цитотоксичность (Hudis CA, N Engl J Med. 2007; 357(1):39–51). Трастузумаб был одобрен US FDA в сентябре 1998 г. для лечения опухолей, сверхэкспрессирующих HER2, и пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые получали одну или более схем химиотерапевтического лечения.

[0589] Пертузумаб (также известный как Perjeta, Omnitarg) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом рецептора HER2 и ингибирует димеризацию HER2 и рецептора HER. Аминокислотные последовательности вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи пертузумаба раскрыты в патенте США № 7560111. Пертузумаб в основном взаимодействует с остатками в области 245-333 HER2 человека, конкретно с остатками His245, Val286, Ser288, Leu295, His296 или Lys311 (Franklin et al., Cancer Cell 5: 317-328, 2004). Исследования показали, что пертузумаб более эффективен, чем трастузумаб в нарушении образования комплексов HER1-HER2 и HER3-HER2 в линиях клеток рака молочной железы и предстательной железы (Agus et al., J Clin Oncol. 2005;

23(11):2534-43. Epub Feb 7, 2005). Пертузумаб был одобрен US FDA в июне 2012 г. и применяется в комбинации с трастузумабом и доцетакселом для лечения пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы, которые не получали терапию, направленную на HER2, или химиотерапию.

[0590] Маргетуксимаб (также известный как MGAH22, Margenza) представляет собой Fc-сконструированное моноклональное антитело, нацеливающееся на белок HER2 и связывающееся с внеклеточной областью HER2. Маргетуксимаб отличается от последовательности вариабельной области трастузумаба на несколько аминокислот. Fc был подвергнут мутации в пяти участках: F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L, что улучшает аффинность к CD16A и усиливает активность ADCC. Модифицированная Fc-область маргетуксимаба повышает связывание с активирующим Fc-рецептором FCGR3A (CD16A) и снижает связывание с ингибирующим Fc-рецептором FCGR2B (CD32B), что приводит к более сильным ADCC-эффектам и активации NK-клеток (Nordstrom J. et al., Breast Cancer Research, 2011; 13: R123). Маргетуксимаб был одобрен US FDA в декабре 2020 г. для лечения взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы (MBC), которые получали два или более двух средств терапии, направленных на HER2, где по меньшей мере одно средство терапии, направленное на HER2, предназначено для лечения метастатического рака молочной железы.

[0591] HT-19 представляет собой другое моноклональное антитело к HER2, которое связывает эпитоп HER2 человека, отличный от эпитопов связывания трастузумаба или пертузумаба, и было показано, что оно характеризуется способностью ингибировать передачу сигнала HER2, сопоставимой с трастузумабом. HT-19 в комбинации с

трастузумабом и пертузумабом может стимулировать разрушение HER2 (Bergstrom D. A. et al., Cancer Res. 2015; 75:LB-231).

[0592] В настоящем изобретении антитело к HER2 не ограничено вышеперечисленными антителами до тех пор, пока оно специфически связывается с HER2 (например, антитело к HER2, которое обладает интернализирующей активностью в HER2-экспрессирующих клетках за счет связывания с HER2).

[0593] В настоящем изобретении изотипы «антитела к HER2» включают IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 и т. д., предпочтительно IgG1, IgG2 или IgG4.

[0594] В настоящем изобретении «антитело к HER2» или его антигенсвязывающий фрагмент могут включать Fc-области, и Fc-область может быть дополнительно модифицирована. В некоторых случаях одна или более одной мутации в Fc-областях приводят к улучшениям в лекарственных средствах, содержащих такие модифицированные Fc-области, таким как сниженная эффекторная функция, изменения регуляции метаболического периода полувыведения лекарственного средства и стабильность лекарственного средства. В некоторых случаях модифицированные Fc-области могут содержать одну или более одной мутации, которые снижают или устраняют взаимодействие между антителом и иммунной системой. Ключевые взаимодействия могут включать взаимодействие Fc антитела с Fcγ-рецептором и взаимодействие с C1q системы комплемента. В случае применения IgG1 в качестве антитела по настоящему изобретению такого же изотипа эффекторная функция может быть отрегулирована путем замены части аминокислотных остатков константной области. Варианты IgG1, которые обеспечивают снижение или ослабление эффекторной функции, включают без ограничения IgG1 LALA (IgG1-L234A, L235A), IgG1 LAGA

(IgG1-L235A, G237A) и т. д., предпочтительно IgG1 LALA. L234A и L235A представляют собой лейцин в положениях 234 и 235, определенных согласно индексу EU (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 63, No. 1 (May 15, 1969), p. 78–85), замененный на аланин, а G237A означает, что глицин в положении 237, определенном согласно индексу EU, заменен на аланин.

[0595] Термин «низкая экспрессия HER2» в общем относится к результату клинического теста на уровень экспрессии HER2, представляющему собой ИHC 1+ или ИHC 2+/FISH-отрицательный (т. е. ИHC 2+ и отрицательный тест FISH одновременно). Термины «высокая экспрессия HER2» и «HER2-положительный» используют взаимозаменяемо и в общем относятся к результату клинического теста на уровень экспрессии HER2, представляющему собой ИHC 2+/FISH-положительный (т. е. ИHC 2+ и положительный тест FISH одновременно) или ИHC 3+. Если интенсивность ИHC-окрашивания приведена в виде диапазона, то термин «низкая экспрессия HER2» в данном документе включает не только ИHC 1+ или ИHC 2+/FISH-отрицательный, но также предусматривает диапазон ИHC от 0 до 1+ и ИHC от 1+ до 2+. Каждый из терминов «высокая экспрессия HER2» и «HER2-положительный» включает не только ИHC 2+/FISH-положительный или ИHC 3+, но также предусматривает диапазон ИHC от 2+ до 3+. В настоящем изобретении FISH-отрицательный означает, что результат теста FISH не показывает амплификацию гена HER2, в то же время FISH-положительный означает, что результат теста FISH показывает амплификацию гена HER2.

[0596] Термины «фрагмент», «производное» и «аналог» относятся к полипептидам, которые по существу сохраняют такую же биологическую функцию или активность антител по настоящему изобретению. Фрагмент, производное или аналог полипептида

по настоящему изобретению могут представлять собой а) полипептид, в котором заменен один или более консервативных или неконсервативных аминокислотных остатков (предпочтительно консервативные аминокислотные остатки), и при этом такие замененные аминокислотные остатки могут кодироваться или могут не кодироваться генетическим кодом, или b) полипептид, содержащий группы-заместители при одном или более аминокислотных остатках, или c) полипептид, образованный путем слияния зрелого полипептида с другим соединением (таким как соединение, которое увеличивает период полувыведения полипептида, такое как полиэтиленгликоль), или d) полипептид, образованный путем слияния дополнительной аминокислотной последовательности с данной полипептидной последовательностью (такой как лидерная последовательность, последовательность секреции, последовательность, применяемая для очистки данного пептида, или протеиногенная последовательность, или слитый белок с 6His-меткой).

[0597] В настоящем изобретении биоаналог моноклонального антитела относится к биоаналогу моноклонального антитела, который несмотря на минорные клинические отличия неактивных компонентов в высокой степени подобен моноклональному антителу и не имеет клинически значимых отличий в безопасности и/или эффективности.

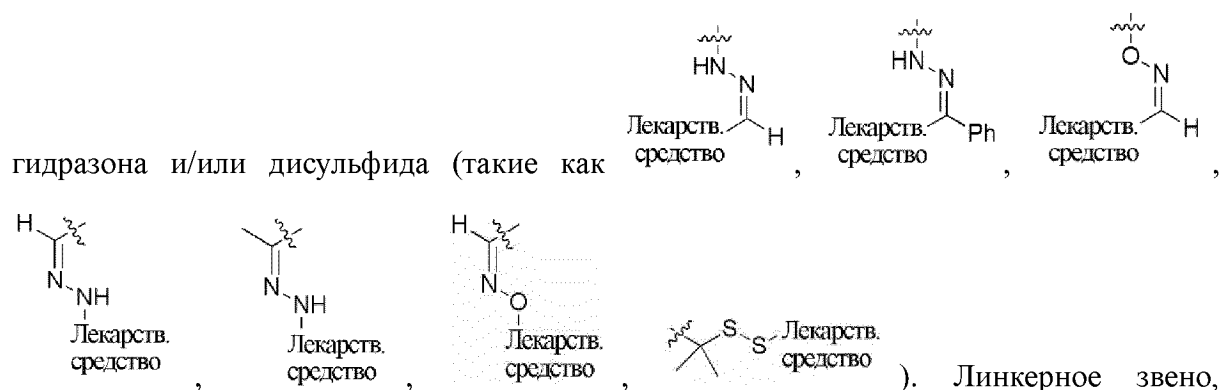
[0598] Термин «линкер» относится к разлагаемому или неразлагаемому связывающему фрагменту, применяемому для присоединения низкомолекулярного лекарственного средства D к антителу. Одна молекула антитела может быть присоединена к нескольким линкерам, несущим низкомолекулярное лекарственное средство D. Обычно каждый линкер может быть присоединен к одному или более

низкомолекулярных лекарственных средств. В настоящем изобретении предпочтительно, чтобы каждый линкер был присоединен к одному низкомолекулярному лекарственному средству D. Обычно каждое антитело может быть присоединено к нескольким линкерам. В настоящем изобретении предпочтительно, чтобы каждое антитело предпочтительно было присоединено к 1-10 линкерам; более предпочтительно каждое антитело присоединено к 1-8 линкерам.

[0599] В настоящем изобретении неразлагаемый линкер означает, что линкер характеризуется стабильностью к ферментам и/или химической стабильностью *in vivo* и *in vitro*, и высвобождение низкомолекулярного лекарственного средства D не может зависеть от различий природы плазмы, опухолевой ткани и уровней внутриклеточных ферментов. Высвобождение низкомолекулярного лекарственного средства D может достигаться за счет антигенопосредованного фагоцитоза путем разрушения антитела до уровня аминокислот после эндоцитоза иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела, что в свою очередь обеспечивает высвобождение производного низкомолекулярного лекарственного средства D. Производное низкомолекулярного лекарственного средства D состоит из низкомолекулярного лекарственного средства D, линкерных звеньев и аминокислотных остатков или представляет собой остаток, состоящий из низкомолекулярного лекарственного средства D, ковалентно присоединенного к линкерным звеньям.

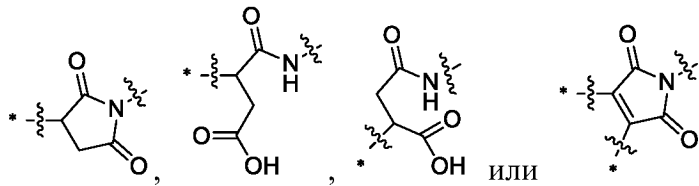
[0600] В настоящем изобретении разлагаемый линкер может быть подвержен разложению *in vivo* или *in vitro*, и он содержит линкерное звено, которое может быть разложено специфическим ферментом *in vivo* или *in vitro*, или химически нестабильное линкерное звено. Разлагаемый линкер может быть подвержен внутриклеточному

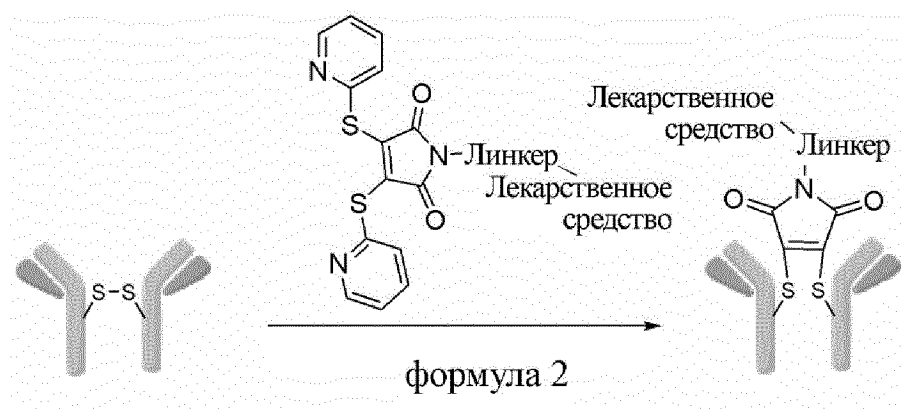
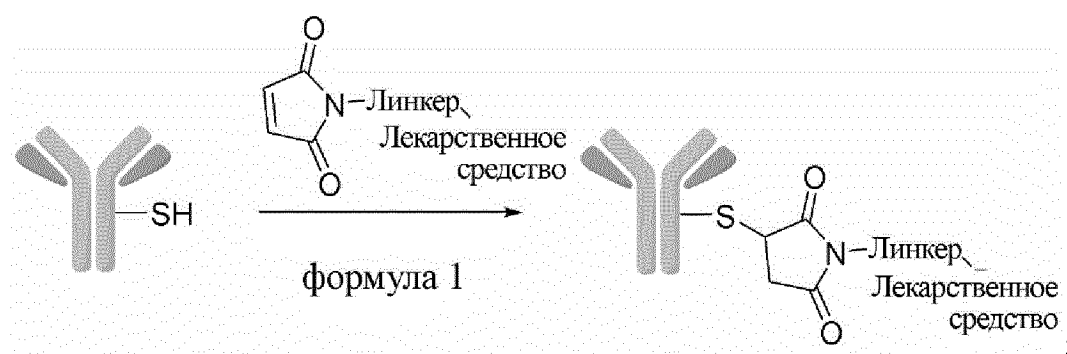
разложению с высвобождением низкомолекулярного лекарственного средства D. Например, линкер может быть восстановлен в цитоплазме, разложен в кислотных условиях лизосом или разложен специфическими протеазами или другими ферментами внутри клетки. Разлагаемый линкер включает одно или более ферментативно разлагаемых линкерных звеньев, химически нестабильных линкерных звеньев или других разлагаемых линкерных звеньев, а другие компоненты могут представлять собой ферментативно неразлагаемые или химически стабильные линкерные звенья. Химически нестабильное линкерное звено включает группы на основе оксима,



специфически разлагаемое ферментом, представляет собой 1) линкерное звено, образованное на основе пептида. Пептидная связь может характеризоваться хорошей стабильностью в сыворотке крови по той причине, что протеазы лизосом намного менее активны в крови, чем в определенных опухолевых тканях. Следовательно, линкерное звено может быть селективно разложено в определенных опухолевых тканях или клетках с высвобождением низкомолекулярного лекарственного средства D. Фермент лизосом может быть выбран из катепсина В, катепсина S, плазмина, эластазы, β -глюкуронидазы, β -галактозидазы и т. д. Линкерное звено на основе образования пептида может представлять собой тетрапептид (например, Gly-Phe-Leu-Gly, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Gly-Phe-Gly), трипептид (Val-Leu-Lys, Ala-Pro-Val), дипептид (такой как Val-Cit, Cit-Val, Val-Ala, Ala-Val, Ala-Cit, Cit-Ala, Asn-Cit, Cit-Asn, Cit-Cit,

Val-Glu, Glu-Val, Ser-Cit, Cit-Ser, Lys-Cit, Cit-Lys, Asp-Cit, Cit-Asp, Ala-Val, Val-Ala, Phe-Lys, Lys-Phe, Val-Lys, Lys-Val, Ala-Lys, Lys-Ala, Phe-Cit, Cit-Phe, Leu-Cit, Cit-Leu, Ile-Cit, Cit-Ile, Phe-Arg, Arg-Phe, Cit-Trp, Trp-Cit) или аминокислотный мономер, и предпочтительно линкерное звено на основе образования пептида представляет собой дипептидное линкерное звено. Другие разлагаемые линкерные звенья могут включать сложноэфирные связи, образованные с помощью реакции PEG-карбоновой кислоты или активированной PEG-карбоновой кислоты с гидроксильными группами на низкомолекулярном лекарственном средстве D, где такие сложноэфирные связи могут быть гидролизваны в физиологических условиях, тем самым высвобождая низкомолекулярное лекарственное средство D. Разлагаемые путем гидролиза соединяющие связи включают без ограничения карбонатные соединяющие связи, иминные соединяющие связи, полученные с помощью реакции аминов и альдегидов, фосфосложноэфирные соединяющие связи, полученные с помощью реакции гидроксильных групп и групп фосфорной кислоты, ацетальные соединяющие связи, полученные с помощью реакции гидроксильных групп и альдегидов, и ортосложноэфирные соединяющие связи, полученные с помощью реакции формиатных групп и гидроксильных групп. Разлагаемые линкерные звенья также могут включать неразлагаемые фрагменты, такие как полиэтиленгликоль (PEG) и родственные ему полимеры. 2) Линкерное звено, образованное с помощью сложных эфиров пиррофосфорной или фосфорной кислоты. Кислотная пиррофосфатаза и кислотная фосфатаза лизосом являются ферментами, которые гидролизуют пиррофосфат и терминальный монофосфат соответственно до их исходных спиртов в лизосомах. Нацеливание таких ферментов может обеспечивать эффективное высвобождение низкомолекулярного лекарственного средства D с алкилспиртом на конце.

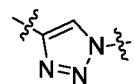
[0601] В настоящем изобретении «линкер» также включает головную часть линкера, которая может быть присоединена к антителу. В настоящем изобретении линкер может быть присоединен посредством головной части линкера к тиольной группе (такой как группа цистеина) в антителе. Головная часть линкера предпочтительно представляет собой малеимидную группу и малеимидную группу с разомкнутым кольцом (например, , отмеченный участок * представляет собой участок, присоединенный к антителу). Присоединение между малеимидной группой и тиольной группой антитела (например, группой цистеина) является специфическим (например, как показано в формуле 1 или 2),



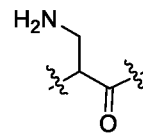
[0602] В настоящем изобретении «линкер» может дополнительно включать спейсер, и

головная часть линкера может быть непосредственно присоединена к линкерному звену в линкере или может быть присоединена к линкерному звену в линкере посредством спейсера. Спейсер может представлять собой полиэтиленгликоль и родственный ему полимер, алкиленовую группу, содержащую 1-10 атомов углерода, циклогексильную

группу, амидную группу, сложноэфирную группу, оксогруппу,

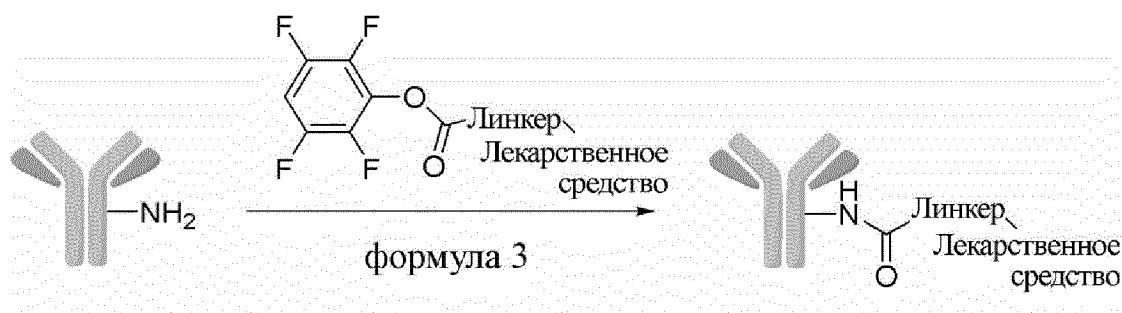


и комбинации любого одного или более спейсеров.

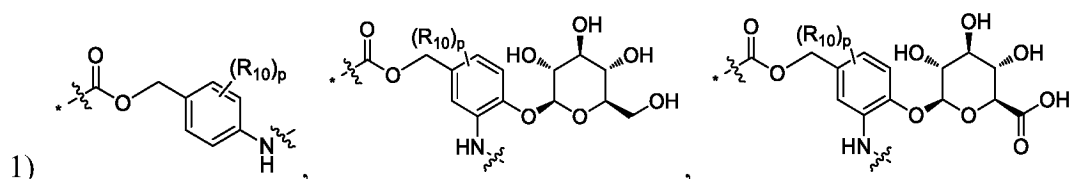


или

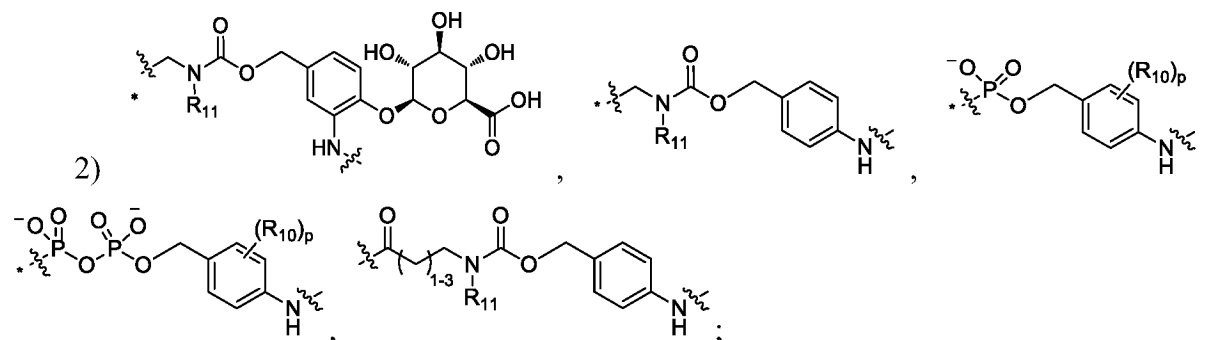
[0603] «Линкер» также может образовывать амидную связь (например, показанную в формуле 3) посредством реакции карбоксильной или сложноэфирной группы в линкерном звене или спейсере с аминогруппой (например, группой лизина) в антителе.



[0604] В настоящем изобретении «линкер» может дополнительно включать саморасщепляющуюся группу, которая в пространственном отношении отделяет низкомолекулярное лекарственное средство D от сайта разложения ферментом. Традиционные саморасщепляющиеся группы обычно содержат следующие основные структуры:



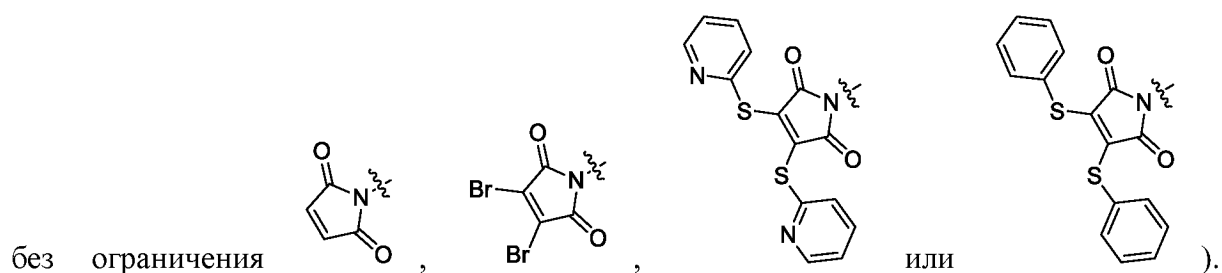
[0605] также саморасщепляющиеся группы могут быть присоединены к гидроксильной группе в низкомолекулярном D посредством аминотиленовой группы, амино-С₃₋₅алканоиловой группы, фосфатной группы или пиррофосфатной группы;



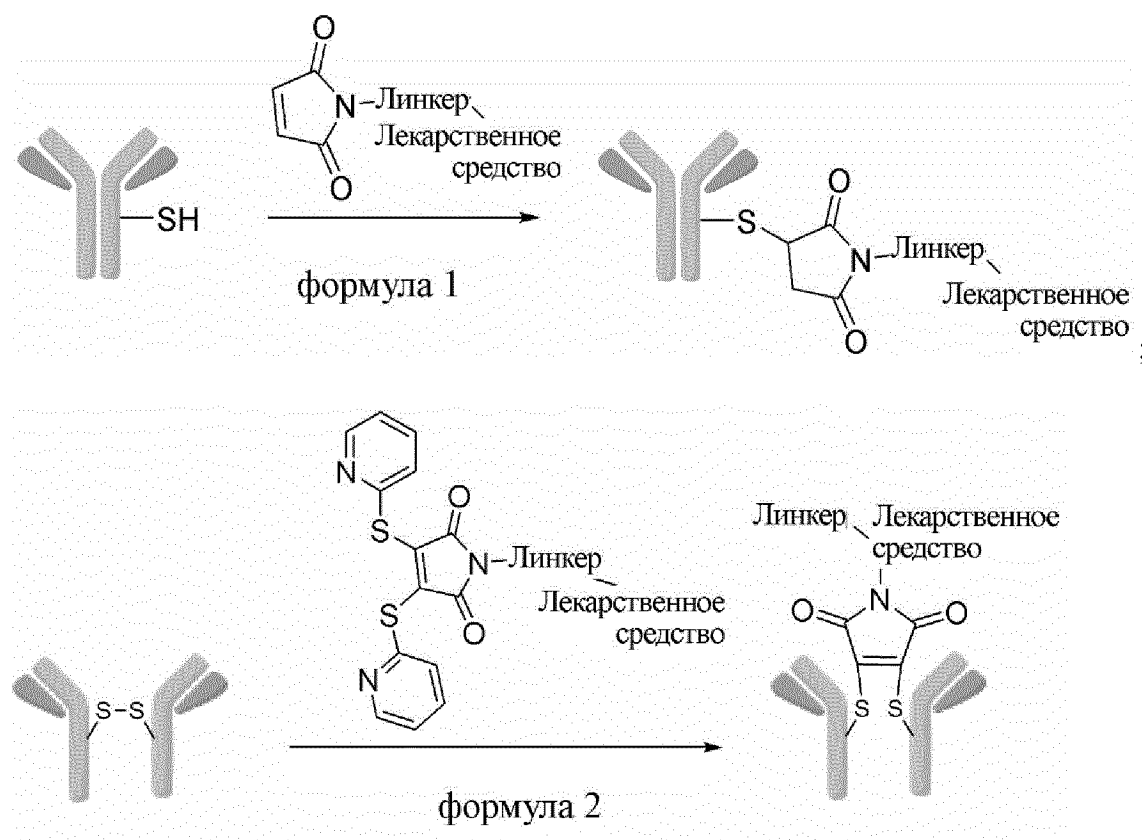
[0606] отмеченный участок * в 1) представляет собой участок, присоединенный к низкомолекулярному лекарственному средству D, предпочтительно присоединенный к аминогруппе в низкомолекулярном лекарственном средстве D; отмеченный участок * в 2) представляет собой участок, присоединенный к низкомолекулярному лекарственному средству D, предпочтительно присоединенный к гидроксильной группе в низкомолекулярном лекарственном средстве D.

[0607] Термины «линкер 2» и «линкер X» означают разлагаемый или неразлагаемый связывающий фрагмент, к которому присоединены низкомолекулярные лекарственные средства D. Они не присоединены к молекуле антитела, но могут быть присоединены к молекуле антитела в результате реакции, таким образом образуя «линкер». Обычно каждый линкер X может быть присоединен к одному или более низкомолекулярным лекарственным средствам. В настоящем изобретении предпочтительно, чтобы каждый линкер X был присоединен к одному низкомолекулярному лекарственному средству D. За исключением того, что линкер 2 не присоединен к молекуле антитела, остальные определения для линкера 2 являются такими же, что и для «линкера».

[0608] В настоящем изобретении «линкер 2» также включает головную часть линкера, которая не была присоединена к антителу. В настоящем изобретении линкер может быть присоединен посредством головной части линкера к тиольной группе (такой как группа цистеина) в антителе. Головная часть линкера предпочтительно представляет собой малеимидную группу и малеимидную группу с разомкнутым кольцом (например, головная часть линкера, которая не была присоединена к антителу, которая включает



Присоединение между малеимидной группой и тиольной группой антитела (например, группой цистеина) является специфическим (например, как показано в формуле 1 или 2),



[0609] Термин «и/или» включает все без исключения комбинации одного или более связанных перечисленных элементов.

[0610] Термин «C_{A-B}» относится к диапазону от начальной точки до конечной точки, где А, В и каждая точка в диапазоне являются целыми числами, указывающими количество атомов углерода, например C₁₋₄ означает, что количество атомов углерода составляет 1, 2, 3 или 4; C₁₋₆ означает, что количество атомов углерода составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; C₃₋₈ означает, что количество атомов углерода составляет 3, 4, 5, 6, 7 или 8; C_{A-B} может использоваться в комбинации с любой группой, содержащей атом углерода, с целью определения числа атомов углерода, как, например, C₁₋₆алкил, C₃₋₈циклоалкил, C₆₋₁₀арил, C₁₋₄алкокси, C₃₋₈циклоалкил-C₁₋₄алкил и т. д.

[0611] Термин «алкил» означает насыщенную линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, октил, нонил, децил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 4,4-диметилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 2,2,4-триметилпентил, ундецил, додецил и их различные изомеры.

[0612] Термин «алкенил» означает линейную, разветвленную или циклическую неароматическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Может иметься от 1 до 3 углерод-углеродных двойных связей, предпочтительно одна углерод-углеродная двойная связь. Термин «C₂₋₄-алкенил» означает алкенильную группу с 2-4 атомами углерода, и термин «C₂₋₆-алкенил» означает алкенильную группу с 2-6 атомами углерода, включая винил, пропенил, бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Алкенил может быть замещенным.

[0613] Термин «алкинил» означает линейную, разветвленную или циклическую углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Может иметься от 1 до 3 углерод-углеродных тройных связей, предпочтительно одна углерод-углеродная тройная связь. Термин «C₂₋₆-алкинил» означает алкинильную группу с 2-6 атомами углерода, включая этинил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил.

[0614] Термин «алкилен» означает насыщенную линейную или разветвленную немостиковую двухвалентную алкильную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, и примеры включают без ограничения -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₂-, =CH₂, =CHCH₃ и =C(CH₃)₂.

[0615] Термин «алкенилен» означает линейную, разветвленную или циклическую неароматическую двухвалентную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, где может иметься от 1 до 3

углерод-углеродных двойных связей и предпочтительно одна углерод-углеродная двойная связь. Алкенилен предпочтительно содержит от 2 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

[0616] Термин «алкинилен» означает линейную, разветвленную или циклическую неароматическую двухвалентную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Может иметься от 1 до 3 углерод-углеродных тройных связей, предпочтительно одна углерод-углеродная тройная связь. Алкинилен предпочтительно содержит от 2 до 8 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

[0617] Термин «циклоалкил» означает насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) моноциклическую или полициклическую группу, содержащую от 3 до 20 атомов углерода. «Моноциклический циклоалкил» предпочтительно представляет собой 3-10-членную моноциклоалкильную группу, более предпочтительно 3-8-членную моноциклоалкильную группу, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил и циклогексенил. «Полициклический циклоалкил» включает «мостиковый циклоалкил», «конденсированный циклоалкил» и «спироциклоалкил». Иллюстративные примеры «мостикового циклоалкила» включают без ограничения борнил, бицикло[2.2.1]гептенил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.2]нонил, бицикло[3.3.1]нонил, бицикло[4.2.1]нонил, адамантил и т. д. «Конденсированный циклоалкил» включает циклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, циклоалкилом или гетероарилем. Конденсированный циклоалкил включает без ограничения бензоциклобутенил, 2,3-дигидроинденил,

декагидронафталинил и т. д. Моноциклический циклоалкил или полициклический циклоалкил может быть присоединен к основной молекуле посредством любого атома углерода в кольце.

[0618] Термин «гетероциклоалкил» означает насыщенную или частично ненасыщенную (содержащую 1 или 2 двойные связи) неароматическую циклическую группу, состоящую из атома углерода и гетероатома, выбранного из азота, кислорода, серы, бора и т. д., и/или серосодержащей группы гетероатомов, которая может быть моноциклической или полициклической, где серосодержащая группа гетероатомов выбрана без ограничения из S(O), S(O)₂ и S(O)(NH). В настоящем изобретении число гетероатомов и/или групп гетероатомов в гетероциклоалкиле предпочтительно составляет 1, 2, 3 или 4, и атом бора, азота или углерода в гетероциклоалкиле может быть необязательно окисленным. Атом азота необязательно может быть дополнительно замещен другими группами с образованием солей третичных аминов или четвертичного аммония. «Моноциклический гетероциклоалкил» предпочтительно представляет собой 3-10-членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу и более предпочтительно 3-8-членную моноциклическую гетероциклоалкильную группу. Например, пирролидинил, дигидропирролидинил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиразинил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, пиперидинил, азиридинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолин-S-оксид-4-ил, пиперидинил, пиперазинил, 1,4-диоксанил, гомопиперазинил, 1-имино-1-оксотетрагидро-2*H*-тиопиранил, 1,1-диоксотетрагидротиофенил, 1-имино-1-оксотетрагидротиофенил, 1,1-диоксо-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранил, 1-имино-1-оксо-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранил,

1,1-диоксо-2,3-дигидротиофенил, 1-имино-1-оксо-2,3-дигидротиофенил и т. д. «Полициклический гетероциклоалкил» включает «конденсированный гетероциклоалкил», «спирогетероциклил» и «мостиковый гетероциклоалкил». «Конденсированный гетероциклоалкил» включает моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или гетероариллом. Конденсированный гетероциклоалкил включает без ограничения 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, дигидроиндолил, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенил, дигидробензопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, 1,2,3,4-тетрагидронафтиридинил, 5,6,7,8-тетрагидронафтиридинил, 1-гидрокси-1,3-дигидробензо[*c*][1,2]оксабороланил и т. д. Моноциклический гетероциклоалкил и полициклический гетероциклоалкил может быть присоединен к основной молекуле посредством любого атома кольца в кольце. Атомы кольца конкретно означают атомы углерода и/или атомы азота, составляющие остов кольца.

[0619] Термин «циклоалкилалкил» означает, что циклоалкил присоединен к основной структуре посредством алкильной группы. Таким образом, «циклоалкилалкил» включает вышеупомянутые определения алкила и циклоалкила.

[0620] Термин «гетероциклоалкилалкил» означает, что гетероциклоалкил присоединен к основной структуре посредством алкильной группы. Таким образом, «гетероциклоалкилалкил» включает вышеупомянутые определения алкила и гетероциклоалкила.

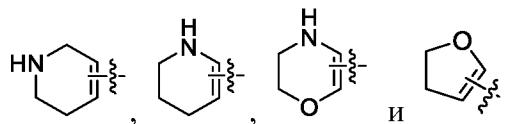
[0621] Термин «алкокси» означает циклическую или нециклическую алкильную группу, содержащую указанное число атомов углерода, присоединенную посредством

кислородного мостика, включающую алкилокси, циклоалкилокси и гетероциклоалкилокси. Таким образом, «алкокси» включает вышеупомянутые определения алкила, гетероциклоалкила и циклоалкила.

[0622] Термин «гидроксиалкил» означает, что любой атом водорода в алкильной группе заменен гидроксильной группой, включая без ограничения $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

[0623] Термин «гетероциклоалкенил» означает циклическую ненасыщенную одновалентную углеводородную группу, содержащую указанное число атомов кольца (например, 5-10-членный), указанное число гетероатомов (например, 1, 2 или 3) и указанный тип гетероатомов (один или более из N, O и S), при этом содержащую одну или более (например, 1, 2 или 3) углерод-углеродных двойных sp^2 -связей, которая является моноциклической и которая не является ароматической. Гетероциклоалкенил присоединен к остальной части молекулы посредством атома углерода или гетероатома.

Гетероциклоалкенил включает без ограничения



[0624] Термин «гетероциклоалкен» удовлетворяет любое из следующих условий и по-другому определен термином «гетероциклоалкенил»: у него и остальной части молекулы имеется два общих атома и одна общая связь.

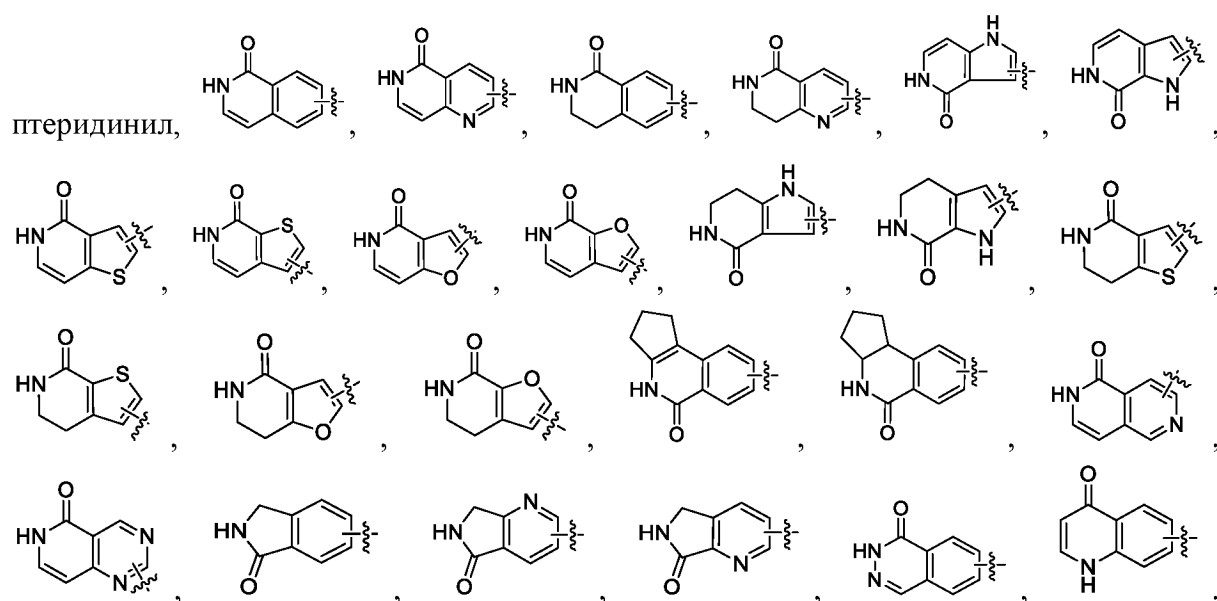
[0625] Термин «арил» означает любую стабильную 6-20-членную моноциклическую или полициклическую ароматическую группу, такую как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидро-1*H*-инденил или бифенил.

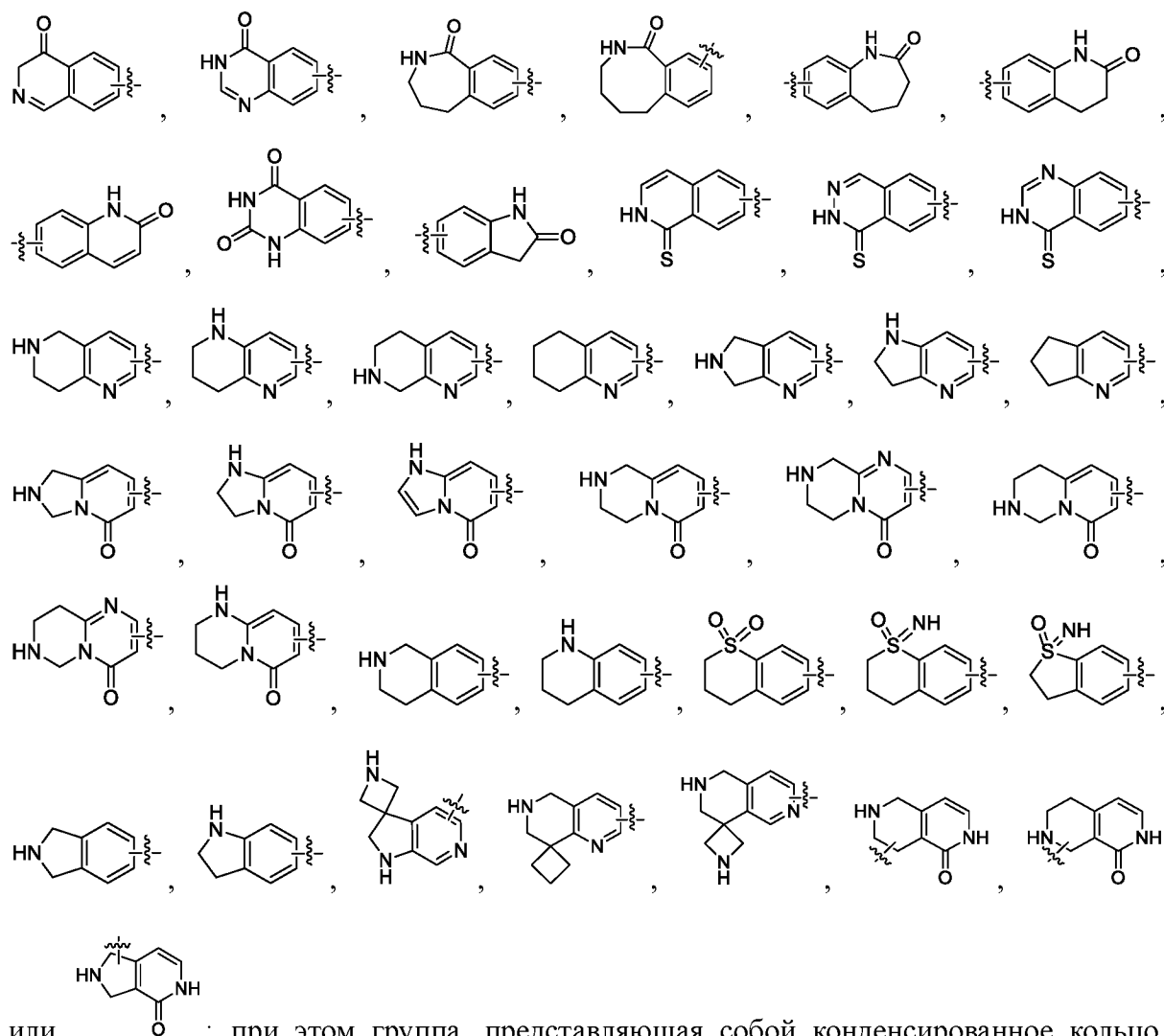
[0626] Термин «гетероарил» означает ароматическую кольцевую группу,

образованную путем замены по меньшей мере одного атома углерода в кольце на гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. Он может представлять собой 5-7-членную моноциклическую структуру или 7-20-членную конденсированную кольцевую структуру, предпочтительно 5-6-членную гетероарильную группу. В настоящем изобретении число гетероатомов предпочтительно составляет 1, 2 или 3, включая пиридинил, пиридонил, пиримидинил, пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, пиримидонил, пиперазинил, пиридазинонил, фуранил, тиофенил, тиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, индазолил, изоиндазолил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиофенил, бензо[*d*][1,3]диоксоланил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиолинил, изохиолинил, изохиолинонил, хиназолинил, 4-гидрокситиено[3,2-*c*]пиридинил, 4,5-дигидро-4-оксофуоро[3,2]пиридинил, 4-гидрокси-5-азаиндолил, фуоро[2,3-*c*]пиридин-7(6*H*)-он, тиено[2,3-*c*]пиридин-7(6*H*)-он и т. д.

[0627] Термин «группа, представляющая собой конденсированное кольцо» относится к конденсированной кольцевой структуре, образованной двумя, тремя или четырьмя циклическими структурами, которые содержат два общих друг с другом смежных атома. Группа, представляющая собой конденсированное кольцо, может дополнительно включать спирокольцо или мостиковое кольцо. В настоящем изобретении группа, представляющая собой конденсированное кольцо, представляет собой насыщенную, ненасыщенную или частично насыщенную конденсированную кольцевую структуру, и предпочтительно по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Более предпочтительно - группы, представляющие собой бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо, и по меньшей мере одно кольцо

представляет собой ароматическое кольцо. В настоящем изобретении группа, представляющая собой конденсированное кольцо, представляет собой группу, представляющую собой 8-20-членное конденсированное кольцо, предпочтительно группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо, и более предпочтительно группу, представляющую собой 8-10-членное конденсированное кольцо. Конкретные примеры группы, представляющей собой конденсированное кольцо, включают без ограничения бензоциклобутенил, 2,3-дигидро-1*H*-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннуленил, 6,9-дигидро-5*H*-бензо[7]аннуленил, 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[8]аннуленил, 2,3-циклопентапиридилил, 5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]тиенил, 5,6-дигидро-4*H*-циклопента[*b*]фурилил, 2,3-дигидробензофурилил, 1,3-дигидроизобензофурилил, дигидроиндолил, 2,3-дигидробензо[*b*]тиенил, дигидробензопирилил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксанил, 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензоксазинил, нафтиридилил, нафтил, бензофурилил, бензотиофенил, бензопирролил, бензотиазолил, бензооксазолил, индазолил, бензопиридазинил, бензимидазолил, индолил, хинолил, изохинолил, пурилил,





может быть присоединена к основной молекуле посредством атома углерода в кольце, предпочтительно посредством атома углерода в ароматическом кольце. Группа, представляющая собой конденсированное кольцо, может быть незамещенной или необязательно замещенной в любом положении одним или более заместителями.

[0628] Термин «арилалкил» означает арильную группу, присоединенную к основной структуре с помощью алкильной группы. Таким образом, «арилалкил» включает вышеупомянутые определения алкила и арила.

[0629] Термин «гетероарилалкил» означает гетероциклоалкильную группу, присоединенную к основной структуре посредством алкильной группы. Таким образом,

«гетероарилалкил» включает вышеупомянутые определения алкила и гетероарила.

[0630] Термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

[0631] Термин «галогеналкил» означает алкильную группу, необязательно замещенную галогеном. Таким образом, «галогеналкил» включает вышеупомянутые определения галогена и алкила.

[0632] Термин «галогеналкокси» означает алкоксигруппу, необязательно замещенную галогеном. Таким образом, «галогеналкокси» включает вышеупомянутые определения галогена и алкокси.

[0633] Термин «амино» означает -NH_2 , и термин «алкиламино» означает, что по меньшей мере один атом водорода в аминогруппе заменен на алкильную группу, включая без ограничения -NHCH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, $\text{-NHCH}_2\text{CH}_3$ и $\text{-N(CH}_2\text{CH}_3)_2$. Таким образом, «алкиламино» включает вышеупомянутые определения алкила и amino.

[0634] Термин «нитро» означает -NO_2 .

[0635] Термин «циано» означает -CN .

[0636] Термин «оксо» означает =O .

[0637] В настоящем изобретении сокращения для аминокислот представляют собой традиционные сокращения, такие как аланин (Ala), аргинин (Arg), аспарагиновая кислота (Asp), цистеин (Cys), аспарагин (Asn), глутаминовая кислота (Glu), глицин (Gly), гистидин (His), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), лизин (Lys), фенилаланин (Phe), серин (Ser), триптофан (Trp), цитруллин (Cit), валин (Val) и пролин (Pro).

[0638] «Комнатная температура» в настоящем изобретении означает от 15 до 30°C.

[0639] В заместителях R, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{4'}, R₅, R₆, R₇, R₈, R_{8'}, R₉, R₁₀, R₁₁, R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_a, R_b, R_d, R_e, R_{e'}, R_f, R_{f'} и L₁₋₅ «иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела», «соединения» и «фармацевтически приемлемой соли» по настоящему изобретению, если существуют таутомеры, то они могут присутствовать в форме отдельного таутомера или их смеси, предпочтительно в форме, в которой преобладает более стабильный таутомер.

[0640] «Фармацевтически приемлемая соль» по настоящему изобретению обсуждается в Berge, et al., «Pharmaceutically acceptable salts», J. Pharm. Sci., 66, 1–19 (1977), и специалисту в области медицинской химии очевидно, что соли являются фактически нетоксичными и могут обеспечивать требуемые фармакокинетические свойства, вкусовые качества, поглощение, распределение, метаболизм или экскрецию и т. д. Соединения по настоящему изобретению могут содержать кислотную группу, основную группу или амфотерную группу. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные путем осуществления реакции соединений по настоящему изобретению с кислотами.

[0641] Термин «сольват» означает вещество, образованное путем объединения соединения с растворителем, который включает без ограничения воду, метанол, этанол и т. д. Сольваты разделяют на стехиометрические сольваты и нестехиометрические сольваты. Сольваты включают без ограничения моногидрат.

[0642] Термин «сольват фармацевтически приемлемой соли» означает вещество, образованное путем объединения соединения с фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием и растворителем, который включает без ограничения воду,

метанол, этанол и т. д. Количество растворителя может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. Сольват фармацевтически приемлемой соли включает без ограничения моногидрохлорида моногидрат.

[0643] Основываясь на недопущении нарушения общеизвестных знаний в данной области техники, вышеупомянутые предпочтительные условия могут быть произвольно объединены для получения предпочтительных примеров настоящего изобретения.

[0644] Все реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0645] Положительным и прогрессивным результатом настоящего изобретения является то, что азотсодержащее соединение обладает хорошим регуляторным эффектом в отношении TLR8 и может обеспечивать эффективное лечение, облегчение проявлений и/или предупреждение различных связанных заболеваний, обусловленных подавлением иммунного ответа, таких как рак или вирусная инфекция.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0646] На фигуре 1 показан график, изображающий противоопухолевые эффекты носителя, иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела по настоящему изобретению и положительного контроля на подкожной ксенотрансплантатной модели опухоли у мышей с использованием клеток рака толстой кишки мыши MC38-HER2, на котором показано, что противоопухолевый эффект иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела по настоящему изобретению является значительно лучшим, чем таковой положительного контроля.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА

ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0647] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже с помощью примеров, но настоящее изобретение не ограничено объемом примеров. Экспериментальные способы, для которых не были проиллюстрированы конкретные условия в следующих примерах, выбраны согласно обычным способам и условиям или согласно инструкциям для продукта.

[0648] Структуры всех соединений по настоящему изобретению можно охарактеризовать с помощью ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) и/или масс-спектрометрического обнаружения (MS).

[0649] Химические сдвиги в ^1H ЯМР (δ) записывали в ppm (10^{-6}). ЯМР осуществляли с помощью спектрометра Bruker AVANCE-400. Подходящие растворители представляли собой дейтерированный хлороформ (CDCl_3), дейтерированный метанол (CD_3OD), дейтерированный диметилсульфоксид ($\text{DMSO}-d_6$), тяжелую воду (D_2O) с тетраметилсилианом в качестве внутреннего стандарта (TMS).

[0650] Измерение с помощью жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LCMS) осуществляли с помощью масс-спектрометра Agilent 1200HPLC/6120 с применением хроматографической колонки Xtimate C18, $3,0 \times 50$ мм, 3 мкм при температуре колонки 40°C ; или с помощью масс-спектрометра Thermo UltiMate 3000HPLC/MSQ PLUS с применением хроматографической колонки Xbridge C18, $3,0 \times 50$ мм, 3,5 мкм при температуре колонки 30°C . Условие I градиентного элюирования при использовании Agilent: от 95% до 5% растворителя A_1 и от 5% до 95% растворителя B_1 (от 0 до 2,0 минуты), затем 95% растворителя B_1 и 5% растворителя A_1 (удерживание в течение 1,1 минуты), доля в процентах представляет собой объемную долю в процентах

конкретного растворителя в общем объеме растворителя. Растворитель A₁: 0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты (TFA); растворитель B₁: 0,01% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле; доля в процентах представляет собой объемную долю в процентах раствора в растворе. Условие II градиентного элюирования при использовании Thermo: от 95% до 5% растворителя A₂ и от 5% до 95% растворителя B₂ (от 0 до 2 минуты), затем 95% растворителя B₂ и 5% растворителя A₂ (удерживание в течение 1,8 минуты), доля в процентах представляет собой объемную долю в процентах конкретного растворителя в общем объеме растворителя. Растворитель A₂: 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония; растворитель B₂: ацетонитрил.

[0651] Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (препаративную HPLC) проводили с использованием устройства для препаративной жидкостной хроматографии Gilson GX-281 или устройства для препаративной жидкостной хроматографии Agela FLEXA-HP. Хроматографическая колонка представляла собой Xtimate 21.2 * 250 мм, 10 мкм. Условие 1 разделения: подвижная фаза A: 0,05% водный раствор хлористоводородной кислоты, подвижная фаза B: ацетонитрил; условие 2 разделения: подвижная фаза A: 10 ммоль/л водный раствор бикарбоната аммония, подвижная фаза B: ацетонитрил; условие 3 разделения: подвижная фаза A: 0,1% водный раствор трифторуксусной кислоты, подвижная фаза B: ацетонитрил. Длина волны обнаружения: 214 нм и 254 нм; скорость потока: 15,0 мл/мин.

[0652] Колоночную флеш-хроматографию (флеш-система Cheetah™) проводили с использованием Agela Technologies MP200, и сопутствующая колонка для разделения с

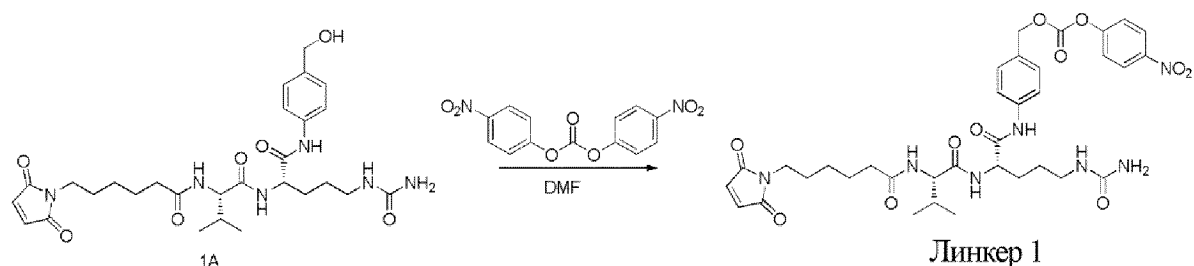
нормальной фазой представляла собой флеш-колонку Silica-CS (25 г, 40 г, 80 г, 120 г или 330 г) от Tianjin Bonna-Agela. Система для элюирования представляла собой этилацетат/петролейный эфир или дихлорметан/метанол; колонка для разделения с обращенной фазой представляла собой колонку с обращенной фазой C18 (Spherical C18, от 40 до 75 мкм, 100 Å, модель SepaFlash®: SW-040), и система для элюирования представляла собой 10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил или 0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты/ацетонитрил.

[0653] Сокращения, используемые в примерах настоящего изобретения, имеют следующие значения:

[0654] (Boc)₂O: ди-*трет*-бутилдикарбонат; BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; DMF: *N,N*-диметилформамид; DMSO: диметилсульфоксид; DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; EDCI: гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида; HATU: гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония; LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития; PdCl₂dppf CH₂Cl₂: комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и дихлорметана; Pd₂(dba)₃: трис(добензилиденацетон)дипалладий; Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий; TBSCl: *трет*-бутил(хлор)диметилсилан; Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; Xphos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

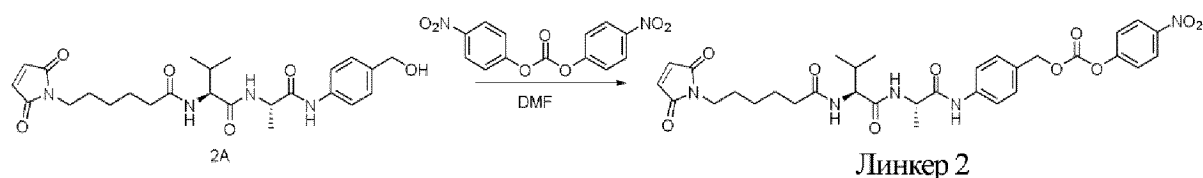
[0655] Синтез промежуточных соединений.

[0656] Синтез линкера 1

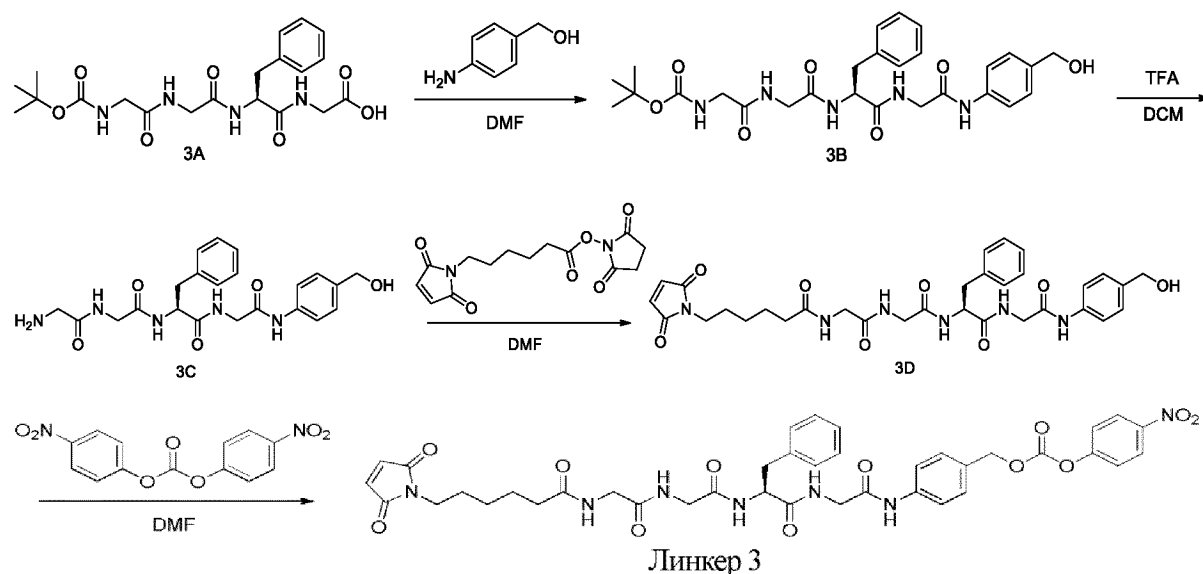


[0657] В раствор соединения 1A (150 мг, 0,26 ммоль) в DMF (4 мл) последовательно добавляли бис(4-нитрофенил)карбонат (158 мг, 0,52 ммоль) и DIPEA (101 мг, 0,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0% до 65%) с получением линкера 1 (125 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 738,1.

[0658] Синтез линкера 2



[0659] В раствор соединения 2A (120 мг, 0,25 ммоль) в DMF (3 мл) последовательно добавляли бис(4-нитрофенил)карбонат (152 мг, 0,50 ммоль) и DIPEA (97 мг, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0% до 85%) с получением линкера 2 (115 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 652,1.

[0660] Синтез линкера 3

[0661] Стадия 1. В раствор соединения 3A (436 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (456 мг, 1,2 ммоль) и DIPEA (258 мг, 2,0 ммоль) и реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем к полученному добавляли (4-аминофенил)метанол (135 мг, 1,1 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 5% до 75%) с получением соединения 3B (350 мг) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 542,1.

[0662] Стадия 2. В раствор соединения 3B (350 мг, 0,65 ммоль) в дихлорметане (3 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) в условиях ледяной бани. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении с удалением большей

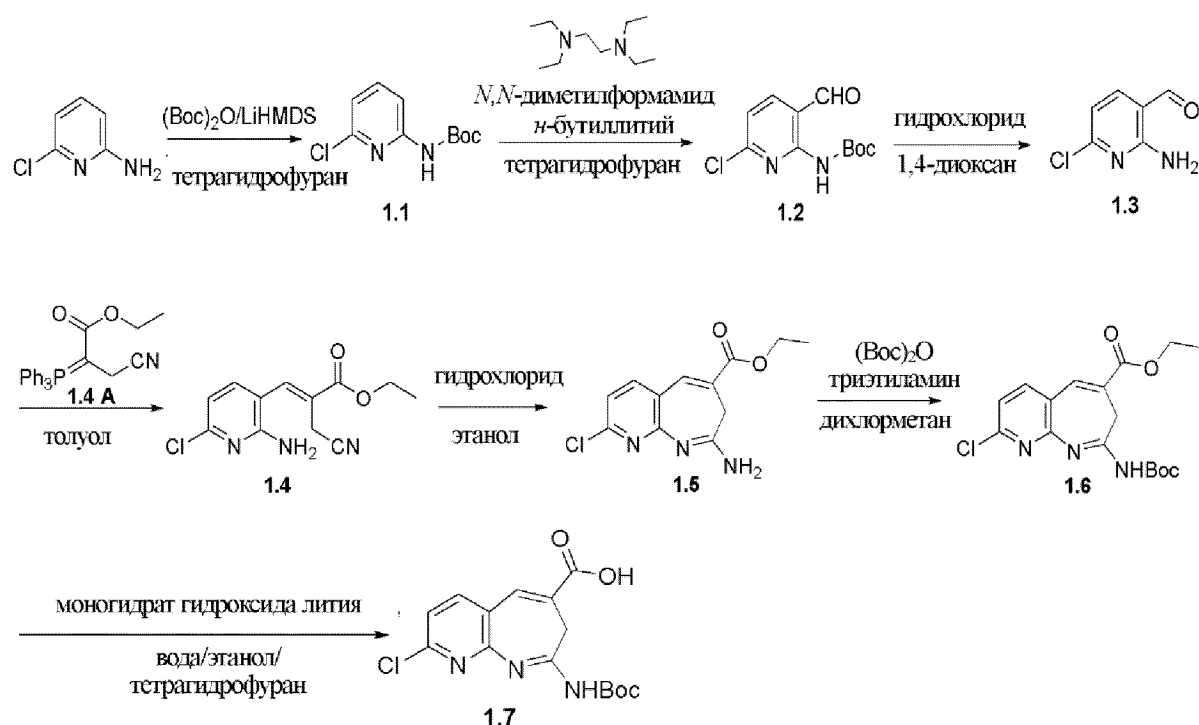
части растворителя и непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 5% до 85%) с получением соединения 3C (270 мг) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 442,0.

[0663] Стадия 3. В раствор соединения 3C (260 мг, 0,59 ммоль) в DMF (2 мл) по каплям добавляли DIPEA (152 мг, 1,18 ммоль) и *N*-сукцинимидил-6-малеимидогексаноат (200 мг, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 5% до 50%) с получением соединения 3D (300 мг) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 635,3.

[0664] Стадия 4. В раствор соединения 3D (280 мг, 0,44 ммоль) в DMF (3 мл) по каплям добавляли DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбонат (240 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0% до 60%) с получением линкера 3 (290 мг) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 800,1.

[0665] Синтез

8-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-7*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1.7)



[0666] Стадия 1. В раствор 2-амино-6-хлорпиридина (40 г, 311 ммоль) и LiHMDS (685 мл, 685 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране (400 мл) по каплям добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (74,7 г, 342 ммоль) в условиях ледяной бани. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали и разбавляли этилацетатом (400 мл). Органическую фазу промывали хлористоводородной кислотой (1 М), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем остаток перекристаллизовывали с этанолом и фильтровали, и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 1.1 (39,5 г, выход: 56%) в виде желтого твердого вещества.

[0667] Стадия 2. В раствор промежуточного соединения 1.1 (39,5 г, 173 ммоль) и N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамина (74,4 г, 432 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) по каплям добавляли n -бутиллитий (173 мл, 432 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) в

атмосфере азота при -78°C . После завершения добавления реакционную систему медленно нагревали до -10°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную систему снова охлаждали до -78°C и к полученному добавляли DMF (25,3 г, 347 ммоль). После завершения добавления реакционную систему медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили хлористоводородной кислотой (1 М) при -10°C и pH регулировали до 2-3. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1.2 (32,9 г, выход: 74%) в виде желтого твердого вещества.

[0668] Стадия 3. В раствор гидрохлорида в 1,4-диоксане (300 мл, 4 М) добавляли промежуточное соединение 1.2 (32,9 г, 128 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и pH остатка регулировали до 7-8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, и органические фазы объединяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1.3 (18,9 г, выход: 94%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 157,0.

[0669] Стадия 4. Раствор промежуточного соединения 1.3 (18,9 г, 121 ммоль) и соединения 1.4A (46,8 г, 121 ммоль) в толуоле (400 мл) перемешивали с обратным

холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли путем концентрирования при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывали с этанолом (150 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 1.4 (13,1 г, выход: 41%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 266,0.

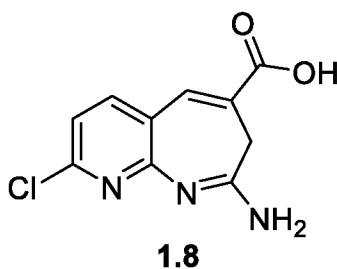
[0670] Стадия 5. Промежуточное соединение 1.4 (6,6 г, 24,9 ммоль) перемешивали в растворе гидрохлорида в этаноле (80 мл, 2 М) при 30°C в течение двух дней. Растворитель удаляли путем концентрирования при пониженном давлении и рН остатка регулировали до 7-8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали смешанным растворителем из дихлорметана и метанола (10/1), и органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1.5 (6,5 г, выход: 98%) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 266,0; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,90 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (br. s, 2H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,24 (q, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).

[0671] Стадия 6. В раствор промежуточного соединения 1.5 (6,5 г, 24,5 ммоль) в дихлорметане (130 мл) добавляли $(\text{Vos})_2\text{O}$ (13,4 г, 61,2 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, а затем разбавляли дихлорметаном (100 мл). Органическую фазу промывали водным раствором лимонной кислоты (2 М), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором соответственно. Органическую фазу отделяли, высушивали над

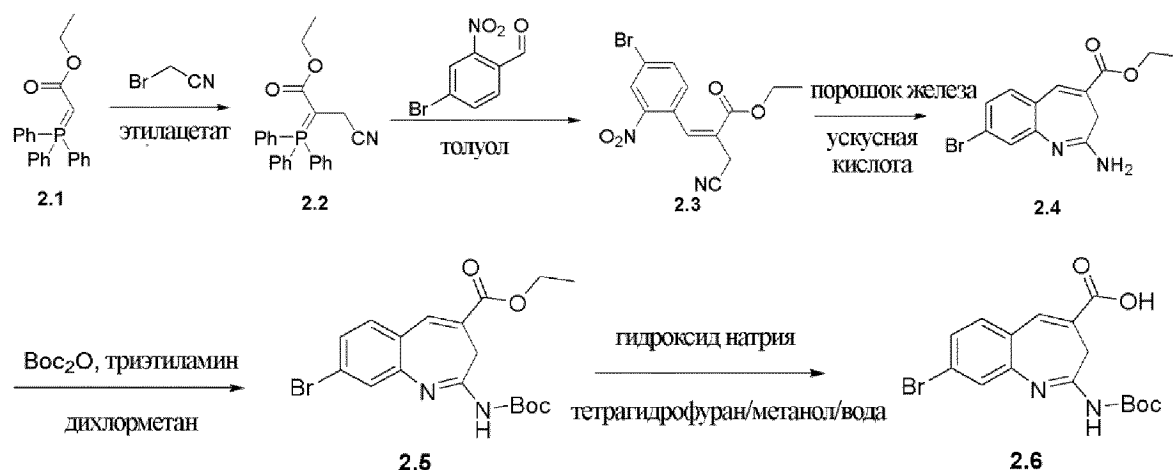
безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = от 100 до 1/1) с получением промежуточного соединения 1.6 (8,6 г, выход: 78%) в виде желтого твердого вещества.

[0672] Стадия 7. В смешанный раствор промежуточного соединения 1.6 (4 г, 10,9 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл), этаноле (14 мл) и воде (7 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,38 г, 32,8 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выливали в воду. Затем в смесь добавляли водный раствор лимонной кислоты (2 М) с доведением pH до 4 и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и метил-*трет*-бутиловым эфиром соответственно и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 1.7 (2,97 г, выход: 80%) в виде землисто-желтого твердого вещества.

[0673] Синтез 8-амино-2-хлор-7*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1.8)



[0674] Промежуточное соединение 1.8 получали путем осуществления реакции промежуточного соединения 1.5 с применением способа синтеза промежуточного соединения 1.7 на стадии 7.

[0675] Синтез**8-бром-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2.6)**

[0676] Стадия 1. Раствор промежуточного соединения 2.1 (20 г, 57,4 ммоль) и бромацетонитрила (6,9 г, 57,4 ммоль) в этилацетате (200 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 3 часов и фильтровали с удалением твердого вещества, и осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2.2 (17 г, выход: 76%) в виде бледно-желтого масла.

[0677] Стадия 2. Раствор 4-бром-2-нитробензальдегида (10 г, 43,9 ммоль) и промежуточного соединения 2.2 (17 г, 43,9 ммоль) в толуоле (170 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали с применением короткой колонки с силикагелем, элюировали с помощью 25% раствора этилацетат-петролейный эфир и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части элюента. Оставшуюся часть раствора помещали при -18°C на 16 часов. Твердое вещество

осаждали, затем смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 2.3 (8,2 г, выход: 55%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[0678] Стадия 3. Раствор промежуточного соединения 2.3 (4,2 г, 12,4 ммоль) в уксусной кислоте (80 мл) нагревали до 80°C и партиями добавляли порошок железа (4,1 г, 74,3 ммоль) в пределах 15 минут. Внутреннюю температуру поддерживали на уровне не более 90°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через диатомит и ополаскивали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли холодной водой и регулировали до pH более 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали с 10% раствором этилацетат/петролейный эфир и фильтровали, и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 2.4 (3 г, выход: 78%) в виде желтого твердого вещества.

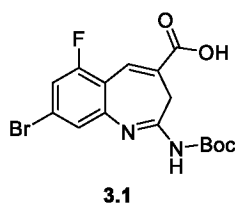
[0679] Стадия 4. В раствор промежуточного соединения 2.4 (3 г, 9,7 ммоль) и триэтиламина (1,47 г, 14,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (3,2 г, 14,6 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, а затем разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу промывали хлористоводородной кислотой (3 М), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над

сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем остаток растирали с 10% раствором этилацетат/петролейный эфир и фильтровали, и осадок на фильтре высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 2.5 (1,6 г, выход: 40%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[0680] Стадия 5. В раствор промежуточного соединения 2.5 (1,6 г, 3,91 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 5,9 мл) в условиях ледяной бани. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем pH реакционной системы регулировали до 6 хлористоводородной кислотой (0,5 М). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 2.6 (1,1 г, выход: 74%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества.

[0681] Синтез

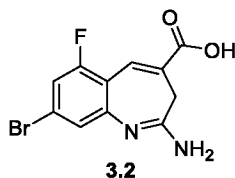
8-бром-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3.1)



[0682] Промежуточное соединение 3.1 получали путем замены 4-бром-2-нитробензальдегида на стадии 2 на 4-бром-2-фтор-6-нитробензальдегид при

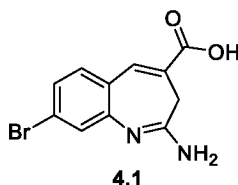
применении способа синтеза промежуточного соединения 2.6.

[0683] Синтез 2-амино-8-бром-6-фтор-3H-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3.2)



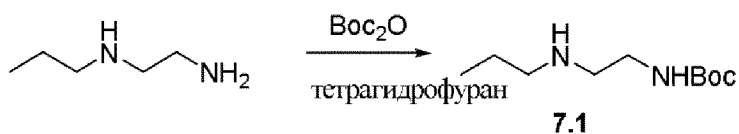
[0684] Промежуточное соединение 3.2 получали путем осуществления реакции этил-2-амино-8-бром-6-фтор-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилата с применением способа синтеза промежуточного соединения 2.6 на стадии 5.

[0685] Синтез 2-амино-8-бром-3H-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 4.1)



[0686] Промежуточное соединение 4.1 получали путем осуществления реакции промежуточного соединения 2.4 с применением способа синтеза промежуточного соединения 2.6, стадии 5.

[0687] Синтез трет-бутил-(2-(пропиламино)этил)карбамата (промежуточное соединение 7.1)



[0688] В раствор *N*-пропилэтилендиамина (3,40 г, 33,3 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,2 г, 10,1 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) в условиях ледяной бани. После завершения добавления по каплям за 30 минут реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный солевой раствор (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли *n*-пентаном (30 мл) и помещали в холодильник на ночь, и осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации с получением промежуточного соединения 7.1 (1,26 г, выход: 61%) в виде бесцветного масла при комнатной температуре. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 203,2.

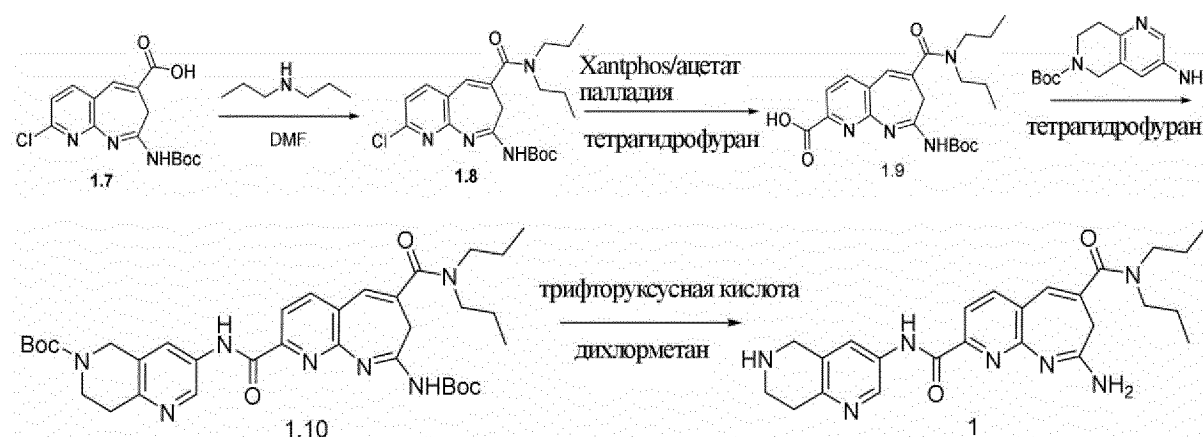
[0689] Синтез соединений

[0690] Пример

1.

Синтез

8-амино-*N*⁶,*N*⁶-ди-*n*-пропил-*N*²-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-7*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-2,6-дикарбоксиамида (соединение 1)



[0691] Стадия 1. В DMF (30 мл) последовательно добавляли соединение 1.7 (2,97 г,

8,8 ммоль), DIPEA (2,84 г, 22 ммоль), ди-*n*-пропиламин (2,22 г, 22 ммоль) и HATU (7,13 г, 22 ммоль) при -70°C. После завершения добавления реакцию перемешивали при 0°C в течение 20 минут и реакцию смесь выливали в воду. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 1.8 (1,2 г, выход: 32%) в виде желтого масла. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 421,0.

[0692] Стадия 2. Атмосферу в смешанном растворе соединения 1.8 (1 г, 2,38 ммоль), Xantphos (69 мг, 0,12 ммоль), ацетата палладия (53 мг, 0,24 ммоль) и фосфата трикалия (1,51 г) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) заменяли азотом и монооксидом углерода три раза соответственно, а затем перемешивали при 70°C в течение 6 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (условие 2 разделения) с получением соединения 1.9 (220 мг, выход: 22%) в виде коричневого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 431,2.

[0693] Стадия 3. В раствор соединения 1.9 (100 мг, 0,23 ммоль) и *N*-метилморфолина (28 мг, 0,28 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли изобутилхлорформат (38 мг, 0,28 ммоль) при -78°C и реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем к полученному добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (69 мг, 0,28 ммоль)

и реакционную систему перемешивали при этой температуре в течение еще 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры и снова перемешивали в течение еще 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением соединения 1.10 (100 мг, выход: 65%) в виде коричневого масла. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 662,4.

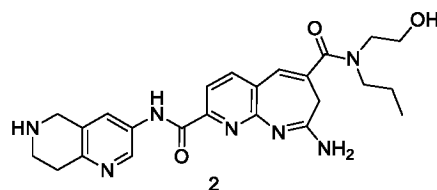
[0694] Стадия 4. Раствор соединения 1.10 (100 мг, 0,15 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (условие 2 разделения) с получением соединения 1 (24,7 мг, выход: 35%) в виде белого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 462,3; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,49 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,07-7,89 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 21,2 Гц, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,34-3,25 (m, 5H), 3,03 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,75 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 1,68-1,46 (m, 4H), 1,02-0,59 (m, 6H).

[0695] Пример

2.

Синтез

8-амино- N^6 -(2-гидроксиэтил)- N^6 -*n*-пропил- N^2 -(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-7*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-2,6-дикарбоксиамида (соединение 2)

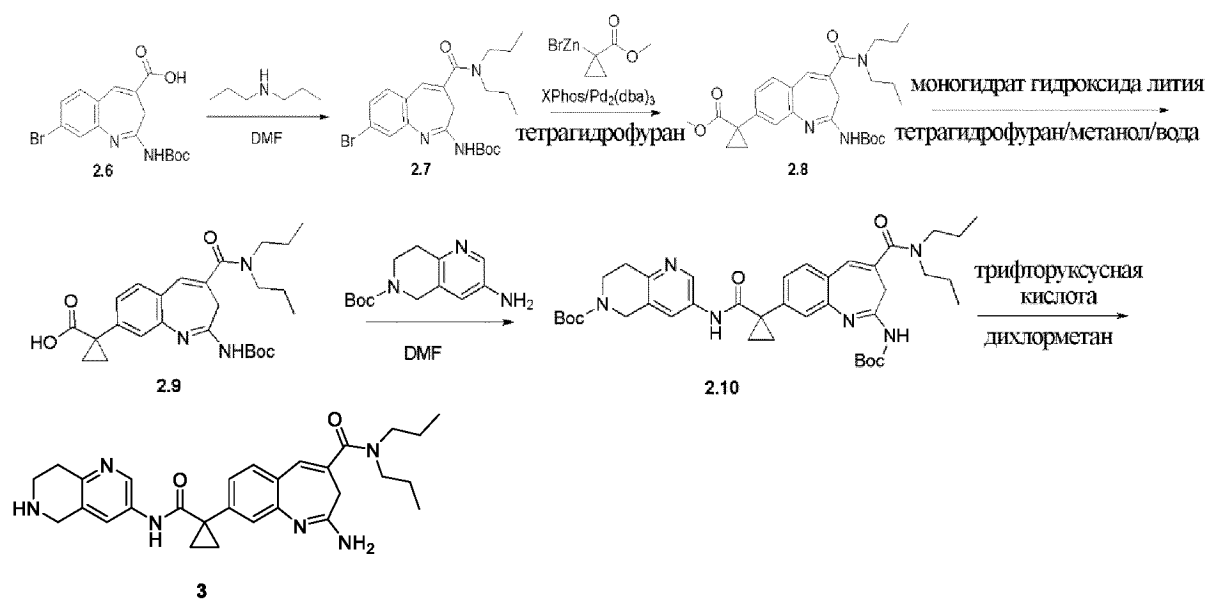


[0696] Соединение 2 получали в виде белого твердого вещества путем замены

ди-*n*-пропиламина на стадии 1 на 2-(пропиламино)этанол при применении способа синтеза соединения 1. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 464,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,48 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,02-7,89 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,63-3,50 (m, 3H), 3,44 (t, $J = 6,0$ Гц, 3H), 3,02 (t, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,74 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 0,93-0,77 (m, 3H).

[0697] Пример**3.****Синтез**

2-амино-*N,N*-ди-*n*-пропил-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 3)



[0698] Стадия 1. Раствор соединения 2.6 (1,1 г, 2,8 ммоль), НАТУ (1,6 г, 4,33 ммоль), ди-*n*-пропиламин (580 мг, 22 ммоль) и DIPEA (560 мг, 4,37 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную систему разбавляли этилацетатом (100 мл), а затем промывали водой и насыщенным соевым раствором соответственно. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 2.7 (500 мг, выход: 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

[0699] Стадия 2. Соединение 2,7 (2 г, 4,31 ммоль), Xphos (0,2 г) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 г) растворяли в свежеполученном растворе бромида (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка (1 экв., 30 мл) в тетрагидрофуране (ссылаясь на WO 2018/138356A1) и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом три раза, затем перемешивали в течение 2 часов при 75°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь гасили ледяной водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения 2.8 (500 мг, выход: 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484,2.

[0700] Стадия 3. В смешанный раствор соединения 2.8 (500 мг, 1,03 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (130 мг, 3,1 ммоль). Реакционную систему перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, а затем реакционную смесь нейтрализовали хлористоводородной кислотой (1 M). Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2.9 (400 мг,

выход: 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 470,2.

[0701] Стадия 4. В раствор соединения 2,9 (100 мг, 0,21 ммоль) в DMF (1 мл) последовательно добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (64 мг, 0,25 ммоль), HATU (97 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (55 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = 15/85) с получением соединения 2.10 (28 мг, выход: 19%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 701,3.

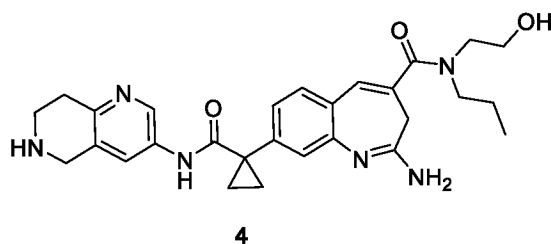
[0702] Стадия 5. В раствор соединения 2.10 (28 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали раствором метанола в аммиаке (7 M), а затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = 40/60) с получением соединения 3 (17 мг, выход: 85%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 501,3; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,97 (br. s, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,55-0,74 (m, 17H).

[0703] Пример

4.

Синтез

2-амино-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-*n*-пропил-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 4)



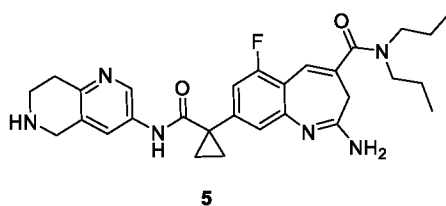
[0704] Соединение 4 получали в виде белого твердого вещества путем замены ди-*n*-пропиламина на стадии 1 на 2-(пропиламино)этанол при применении способа синтеза соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 503,3.

[0705] Пример

5.

Синтез

2-амино-6-фтор-*N,N*-ди-*n*-пропил-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 5)



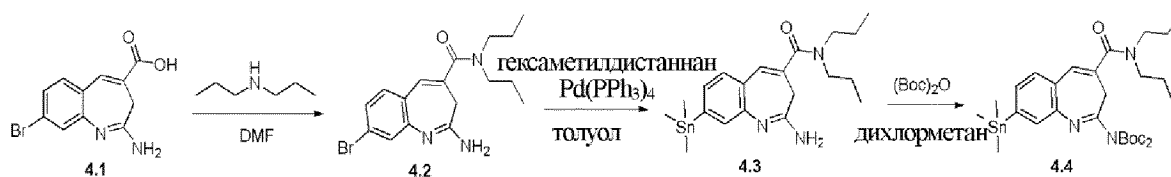
[0706] Соединение 5 получали в виде белого твердого вещества путем замены промежуточного соединения 2.6 на стадии 1 на промежуточное соединение 3.1 при применении способа синтеза соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 519,1.

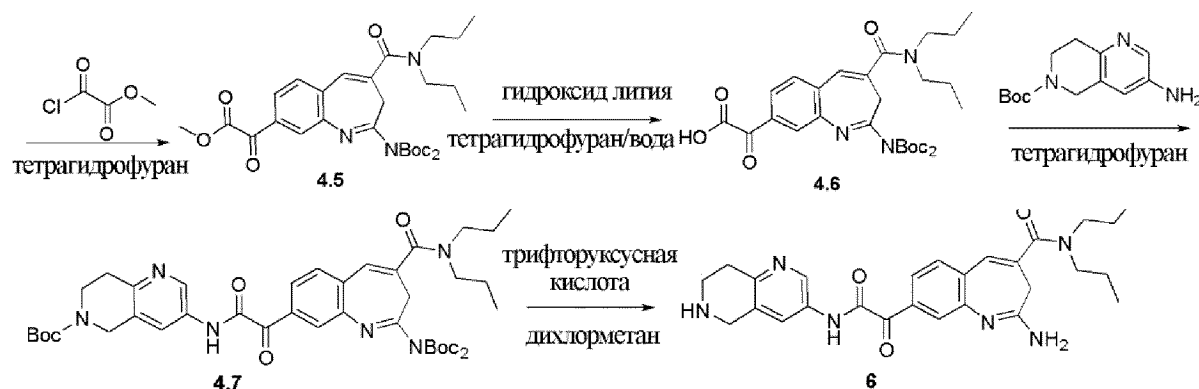
[0707] Пример

6.

Синтез

2-амино-8-(2-оксо-2-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)амино)ацетил)-*N,N*-ди-*n*-пропил-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 6)





[0708] Стадия 1. Соединение 4.2 получали путем осуществления реакции соединения 4.1 с применением способа синтеза соединения 2.7.

[0709] Стадия 2. Атмосферу в смеси соединения 4.2 (2 г, 5,49 ммоль), гексаметилдиистаннана (1,89 г, 5,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127 мг, 0,11 ммоль) в толуоле (25 мл) заменяли азотом три раза и реакционную систему перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Затем реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 4.3 (1,45 г, выход: 59%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,2.

[0710] Стадия 3. В раствор соединения 4.3 (1,45 г, 3,24 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (0,98 г, 9,71 ммоль), 4-диметиламинопиридин (79 мг, 0,65 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,12 г, 9,71 ммоль) соответственно. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением соединения 4.4 (1,2 г, выход: 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 650,0.

[0711] Стадия 4. В раствор соединения 4.4 (400 мг, 0,62 ммоль), DIPEA (120 мг, 0,92 ммоль) и карбоната калия (17 мг, 0,12 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (6 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (33 мг, 0,06 ммоль) в условиях ледяной бани и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом три раза, а затем по каплям добавляли раствор монометилноксалилхлорида (113 мг, 0,92 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). После завершения добавления реакционную систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, и реакционную смесь гасили водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением соединения 4.5 (145 мг, выход: 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 594,3.

[0712] Стадия 5. В раствор соединения 4.5 (145 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли водный раствор (2 мл) моногидрата гидроксида лития (289 мг, 0,88 ммоль) в условиях ледяной бани. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем pH реакционной смеси регулировали до 7 хлористоводородной кислотой (1 М) и смесь непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии ($\text{MeCN}/\text{NH}_4\text{HCO}_3$ (10 mM) = 85/15) с получением соединения 4.6 (90 мг, выход: 65%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Масс/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 558,3.

[0713] Стадия 6. В раствор соединения 4.6 (80 мг, 0,14 ммоль) в DMF (4 мл) последовательно добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (43 мг, 0,17 ммоль), HATU (65 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (22 мг, 0,17 ммоль) и реакционную

смесь подвергали реакции в условиях микроволнового облучения при 50°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат = 1/2) с получением соединения 4.7 (39 мг, выход: 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 789,5.

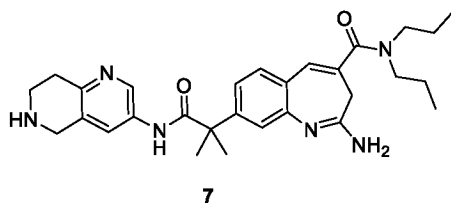
[0714] Стадия 7. В раствор соединения 4.7 (39 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем непосредственно концентрировали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали раствором метанола в аммиаке (7 М), а затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 мМ водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = 40/60) с получением соединения 6 (15 мг, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 489,3.

[0715] Пример

7.

Синтез

2-амино-8-(2-метил-1-оксо-1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)амино)пропан-2-ил)-N,N-ди-*n*-пропил-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 7)



[0716] Соединение 7 получали в виде белого твердого вещества путем замены бромида (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка на стадии 2 на бромид (1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)цинка при применении способа синтеза

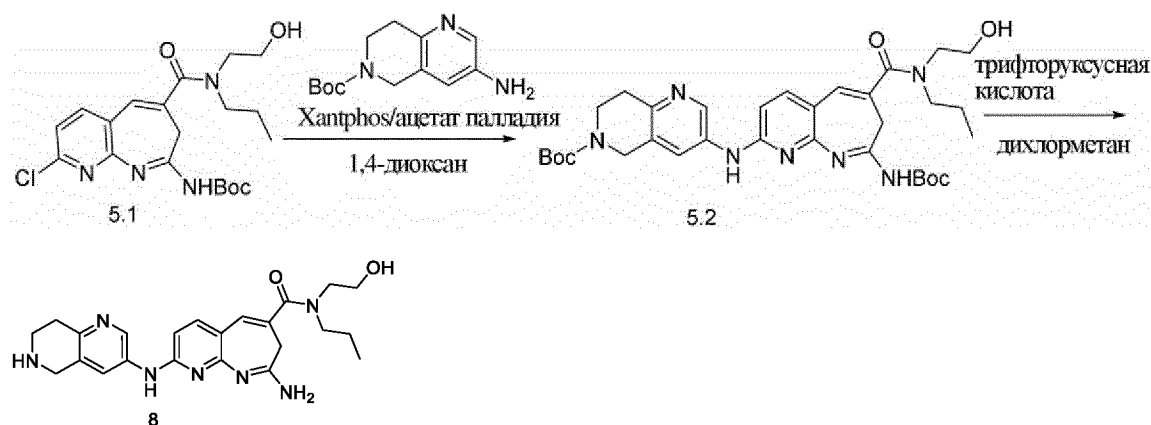
соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 503,3; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,44-3,37 (m, 4H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,94-2,73 (m, 4H), 1,75-1,56 (m, 10H), 1,05-0,78 (m, 6H).

[0717] Пример

8.

Синтез

8-амино-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-*n*-пропил-2-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)амино)-7*H*-пиридо[2,3-*b*]азепин-6-карбоксамид (соединение 8)



[0718] Стадия 1. Атмосферу в смеси соединения 5.1 (полученного путем осуществления реакции промежуточного соединения 1.7 с 2-(пропиламино)этанолом с применением способа синтеза соединения 2.7) (200 мг, 0,47 ммоль), *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилата (142 мг, 0,57 ммоль), карбоната цезия (170 мг, 0,52 ммоль), ацетата палладия (32 мг, 0,14 ммоль) и Xantphos (82 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) заменяли азотом три раза и реакционную систему перемешивали при 90°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с

получением соединения 5.2 (200 мг, выход: 67%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

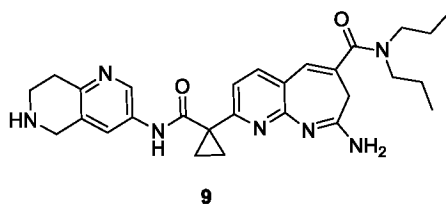
[0719] Стадия 2. В раствор соединения 5.2 (200 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (условие 3 разделения) с получением соединения 8 (31 мг, выход: 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 436,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,08 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,09 (br. s, 1H), 6,87 (br. s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,30-3,61 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 5H), 3,00 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,82-2,62 (m, 4H), 1,65-1,47 (m, 2H), 0,81 (br. s, 3H).

[0720] Пример

9.

Синтез

8-амино-*N,N*-ди-*n*-пропил-2-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-7H-пиридо[2,3-*b*]азепин-6-карбоксамида (соединение 9)



[0721] Соединение 9 получали в виде белого твердого вещества путем замены промежуточного соединения 2.6 на стадии 1 на промежуточное соединение 1.8 при применении способа синтеза соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 502,4; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12,43 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,70

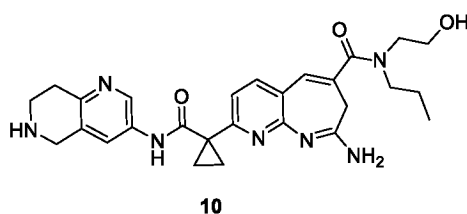
(d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,29-3,19 (m, 5H), 3,01 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,85-2,66 (m, 4H), 1,67-1,48 (m, 6H), 1,40 (q, $J = 3,6$ Гц, 2H), 0,82 (s, 6H).

[0722] Пример

10.

Синтез

8-амино-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-*n*-пропил-2-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-7*H*-пиrido[2,3-*b*]азепин-6-карбоксамида (соединение 10)



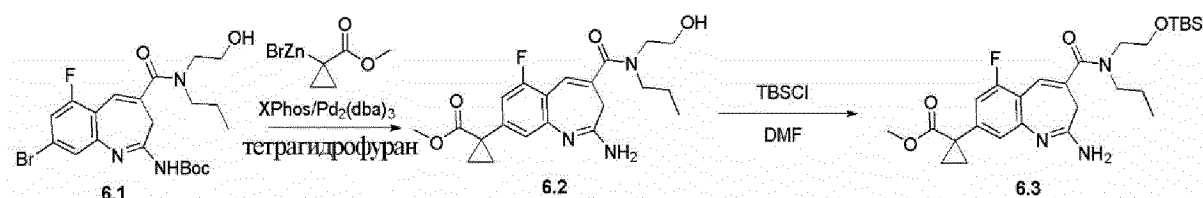
[0723] Соединение 10 синтезировали в виде белого твердого вещества с применением 1.7 и 2-(пропиламино)этанола в качестве исходных материалов при применении способа синтеза соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 504,2.

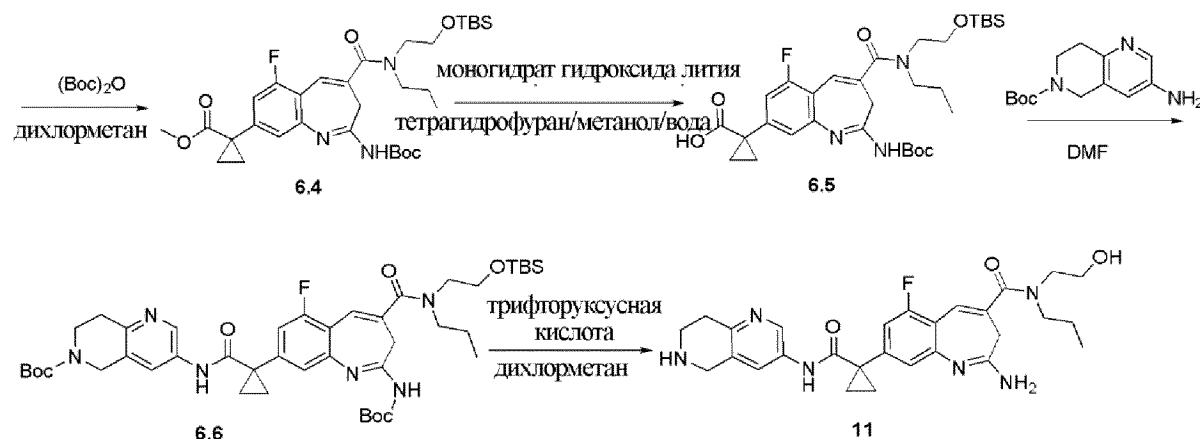
[0724] Пример

11.

Синтез

2-амино-6-фтор-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-*n*-пропил-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 11)





[0725] Стадия 1. Соединение 6.1 (полученное путем осуществления реакции промежуточного соединения 3.1 с 2-(пропиламино)этанолом с применением способа синтеза соединения 2.7) (1 г, 2,06 ммоль), Xphos (0,1 г) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 г) растворяли в свежеполученном растворе (35 мл) бромида (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка в тетрагидрофуране и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом три раза, затем перемешивали при 75°C в течение 2 часов в атмосфере азота и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили раствором метанола в гидрохлориде (1 мл, 4 М) и реакцию смесь непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0 до 7/3) с получением соединения 6.2 (600 мг, выход: 72%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404,2.

[0726] Стадия 2. В раствор соединения 6.2 (500 мг, 1,24 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли имидазол (422 мг, 6,2 ммоль) и TBSCl (561 мг, 3,72 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0 до 4/1) с получением соединения 6.3 (510 мг, выход: 79%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518,2.

[0727] Стадия 3. В раствор соединения 6.3 (500 мг, 0,97 ммоль) в дихлорметане (15 мл) последовательно добавляли триэтиламин (220 мг, 2,18 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (285 мг, 1,31 ммоль) и реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой, затем водную фазу экстрагировали дихлорметаном и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением соединения 6.4 (510 мг, выход: 85%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 618,3.

[0728] Стадия 4. В смешанный раствор соединения 6.4 (500 мг, 0,81 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (102 мг, 2,43 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем pH реакционной смеси регулировали до 6 хлористоводородной кислотой (1 М). Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0 до 1/1) с получением соединения 6.5 (330 мг, выход: 68%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 604,3.

[0729] Стадия 5. В раствор соединения 6.5 (50 мг, 0,08 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли HATU (46 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (31 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к полученному добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (25 мг, 0,1 ммоль).

Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 часов, а затем непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 1/20 до 3/1) с получением соединения 6.6 (35 мг, выход: 52%) в виде белого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 835,4.

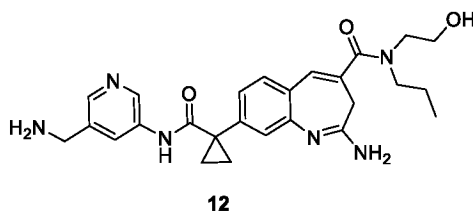
[0730] Стадия 6. В раствор соединения 6.6 (30 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли раствор метанола в аммиаке (1 мл, 7 М), а затем непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = от 0 до 2/1) с получением соединения 11 (12 мг, выход: 58%) в виде белого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 521,3.

[0731] Пример

12.

Синтез

2-амино-8-(1-((5-(аминометил)пиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-N-(2-гидроксизетил)-N-н-пропил-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксамида (соединение 12)



[0732] Соединение 12 получали в виде белого твердого вещества путем замены ди-н-пропиламина на стадии 1 на 2-(пропиламино)этанол и замены трет-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-карбоксилата на стадии 3 на

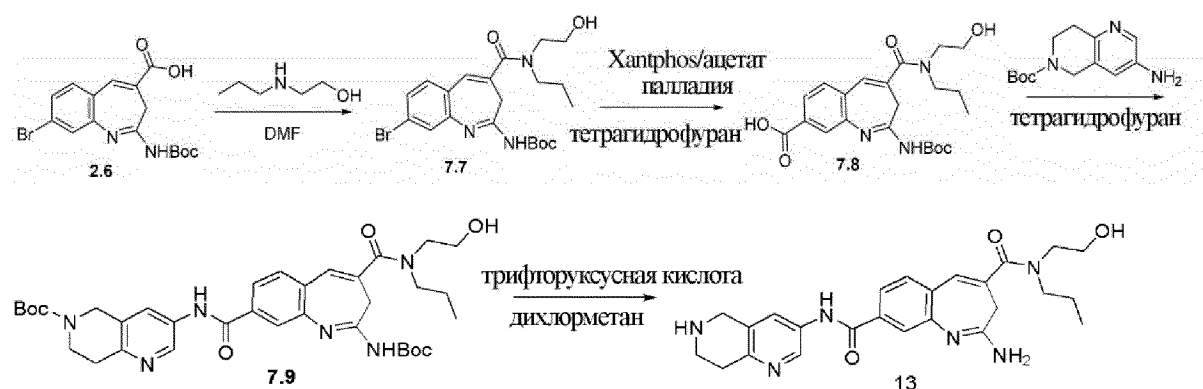
трет-бутил((5-аминопиридин-3-ил)метил)карбамат при применении способа синтеза соединения 3. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 477,3.

[0733] Пример

13.

Синтез

2-амино-*N*⁴-(2-гидроксиэтил)-*N*⁴-*n*-пропил-*N*⁸-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4,8-дикарбоксиамида (соединение 13)



[0734] Стадия 1. В раствор соединения 2.6 (8,8 г, 23,1 ммоль) в DMF (100 мл) последовательно добавляли DIPEA (8,9 г, 69,2 ммоль), 2-(пропиламино)этанол (2,9 г, 27,7 ммоль) и HATU (13,2 г, 34,63 ммоль). После завершения добавления реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем реакционную смесь гасили водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2) и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, разделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 7.7 (10 г, выход: 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 466,2.

[0735] Стадия 2. Атмосферу в смешанном растворе соединения 7.7 (600 мг, 1,29 ммоль), фосфата калия (820 мг, 3,86 ммоль), ацетата палладия (29 мг, 0,13 ммоль) и

Xantphos (37 мг, 0,06 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) заменяли азотом и монооксидом углерода три раза соответственно, а затем смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов в атмосфере монооксида углерода. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт диспергировали в метаноле и фильтровали. Осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и непосредственно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = 30/70) с получением соединения 7.8 (100 мг, выход: 18%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 432,2.

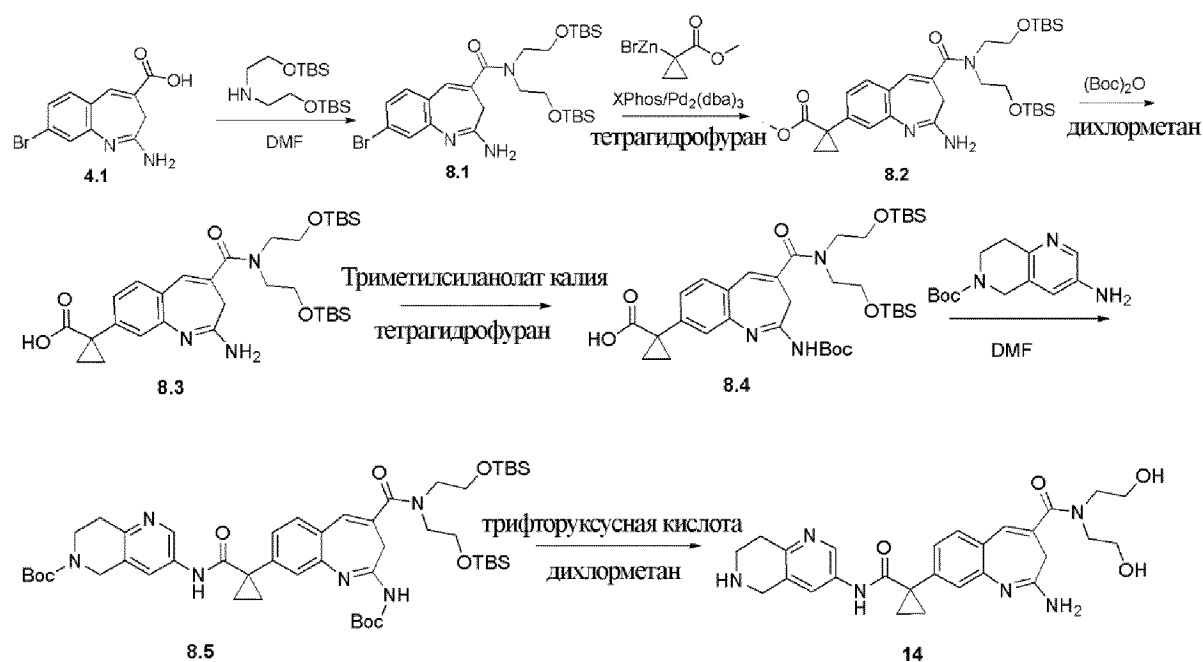
[0736] Стадия 3. В раствор соединения 7.8 (50 мг, 0,11 ммоль), HATU (49 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (17 мг, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (32 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду с гашением реакции, затем водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (10 mM водный раствор бикарбоната аммония/ацетонитрил = 30/70) с получением соединения 7.9 (25 мг, выход: 32%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 663,2.

[0737] Стадия 4. Раствор соединения 7.9 (25 мг, 0,04 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и непосредственно концентрировали при пониженном давлении, и

получали остаток с помощью препаративной HPLC (условие 2 разделения) с получением соединения 13 (16 мг, выход: 94%) в виде белого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 463,2; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,36 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,99-6,76 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,55 (br.s, 4H), 3,38 (m, 5H), 3,17 (t, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,83 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,67-1,43 (m, 2H), 0,86 (s, 3H).

[0738] Пример**14.****Синтез**

2-амино-*N,N*-бис(2-гидроксиэтил)-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 14)



[0739] Стадия 1. Раствор соединения 4.1 (3 г, 10,7 ммоль), НАТУ (5,36 г, 14,1 ммоль), бис(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)амин (3,76 г, 11,3 ммоль) и DIPEA (3,64 г, 28,2 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную систему разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором

соответственно. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения 8.1 (6,6 г, выход: 100%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 596,2.

[0740] Стадия 2. Соединение 8.1 (6,5 г, 10,9 ммоль), Xphos (0,5 г, 1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,5 г, 0,54 ммоль) растворяли в свежеполученном растворе бромида (1-(метоксикарбонил)циклопропил)цинка (1 экв., 160 мл) в тетрагидрофуране и атмосферу в реакционной системе заменяли азотом три раза, затем перемешивали в течение 5 часов при 75°C в атмосфере азота, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили ледяной водой, затем водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением соединения 8.2 (4,23 г, выход: 63%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 616,4.

[0741] Стадия 3. В раствор соединения 8.2 (4,23 г, 6,87 ммоль) и триэтиламина (1,74 г, 17,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли $(BOC)_2O$ (2,25 г, 10,3 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором соответственно, отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением соединения 8.3 (1,24 г, выход: 25%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 716,4.

[0742] Стадия 4. В смешанный раствор соединения 8.3 (1,23 г, 1,72 ммоль) в тетрагидрофуране (2,55 мл), метаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли триметилсиланолат калия (0,88 г, 6,88 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония в условиях ледяной бани. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением соединения 8.4 (400 мг, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 702,4.

[0743] Стадия 5. В раствор соединения 8.4 (200 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавляли *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилат (84 мг, 0,34 ммоль), HATU (160 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (109 мг, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, затем водную фазу экстрагировали этилацетатом и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением соединения 8.5 (229 мг, выход: 88%) в виде желтого твердого вещества. Масс/заряд: $[M+H]^+$ 993,4.

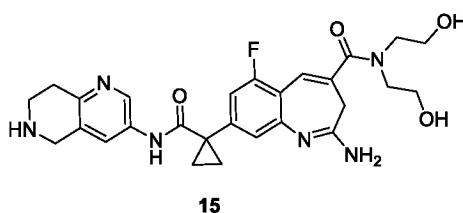
[0744] Стадия 6. В раствор соединения 8.5 (200 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, непосредственно концентрировали при пониженном давлении и непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 14 (23 мг, выход: 21%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 505,2; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,38 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,17- 7,11 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,86-3,69 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 4H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 3H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H).

[0745] Пример

15.

Синтез

2-амино-6-фтор-*N,N*-бис(2-гидроксиэтил)-8-(1-((5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 15)



15

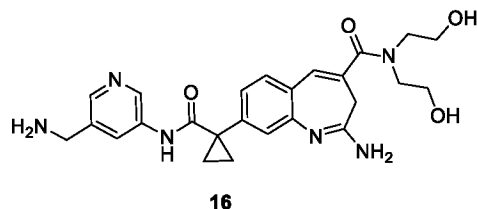
[0746] Соединение 15 получали в виде белого твердого вещества с применением промежуточного соединения 3.2 в качестве исходного материала при применении способа синтеза соединения 14. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 523,1; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 1,2, 10,8$ Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,68-3,81 (m, 8H), 3,32-3,34 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 2,88-2,91 (m, 2H), 1,60- 1,62 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 2H).

[0747] Пример

16.

Синтез

2-амино-8-(1-((5-(аминометил)пиридин-3-ил)карбамоил)циклопропил)-*N,N*-бис(2-гидроксиэтил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида (соединение 16)



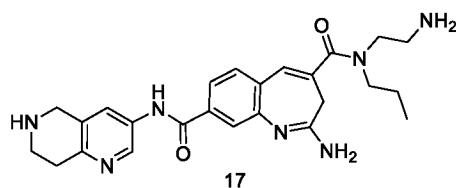
[0748] Соединение 16 получали в виде белого твердого вещества путем замены *трет*-бутил-3-амино-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5*H*)-карбоксилата на стадии 5 на *трет*-бутил((5-аминопиридин-3-ил)метил)карбамат при применении способа синтеза соединения 14. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 479,2; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,53 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 1,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,79-3,61 (m, 8H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,27-1,19 (m, 2H).

[0749] Пример

17.

Синтез

2-амино-*N*⁴-(2-аминоэтил)-*N*⁴-*n*-пропил-*N*⁸-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-3*H*-бензо[*b*]азепин-4,8-дикарбоксамида (соединение 17)

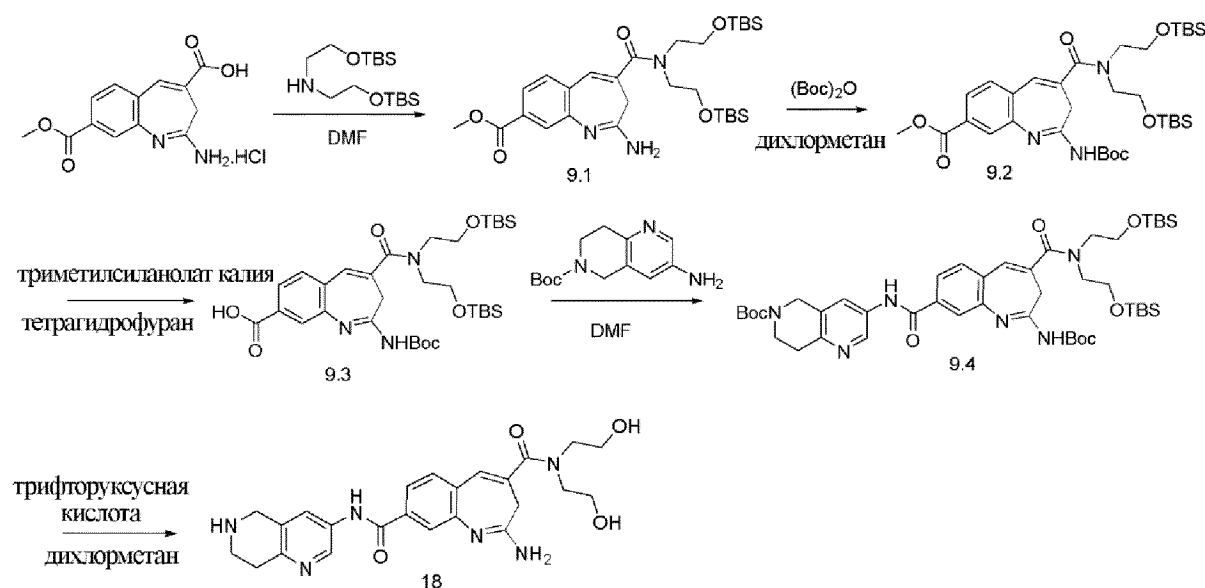


[0750] Соединение 17 получали в виде белого твердого вещества с применением промежуточных соединений 2.6 и 7.1 в качестве исходных материалов при применении способа синтеза соединения 13. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 462,2; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,81 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H),

4,48 (s, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 3H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,73-1,57 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

[0751] Пример**18.****Синтез**

2-амино- N^4, N^4 -бис(2-гидроксиэтил)- N^8 -(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-3- H -бензо[b]азепин-4,8-дикарбоксамида (соединение 18)

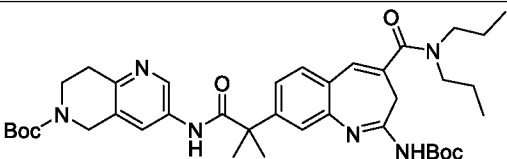
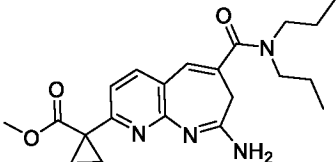
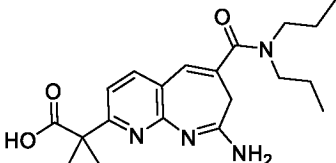
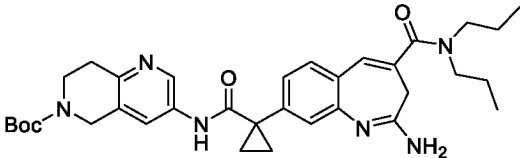
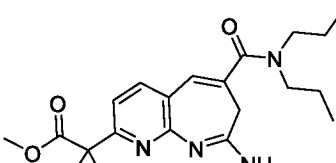
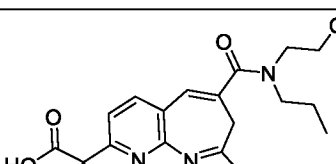
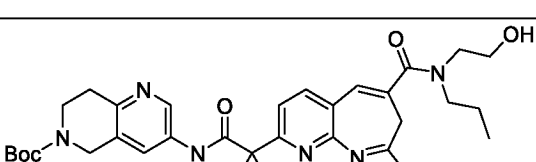
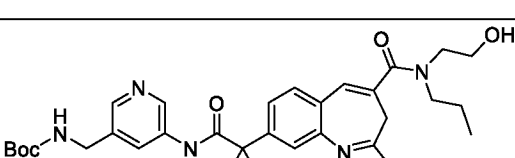


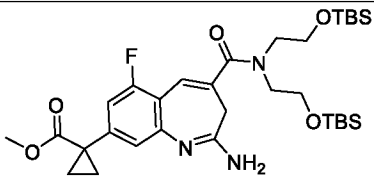
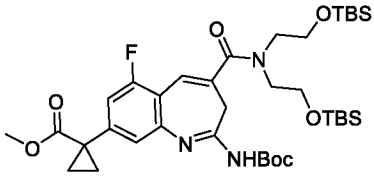
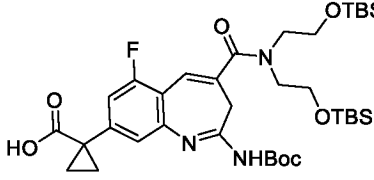
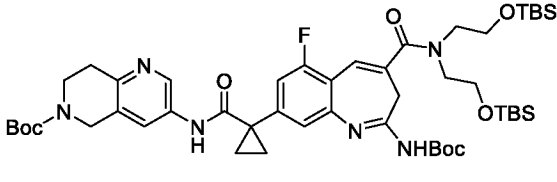
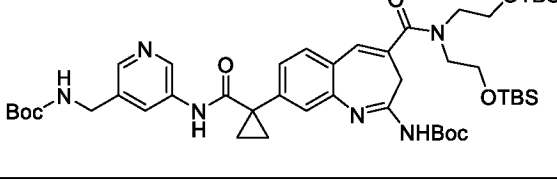
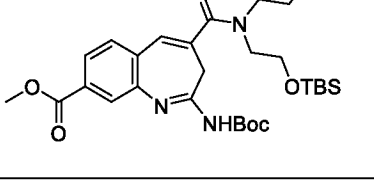
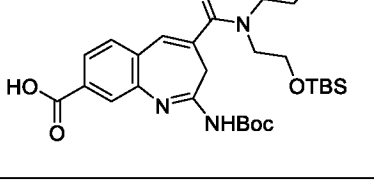
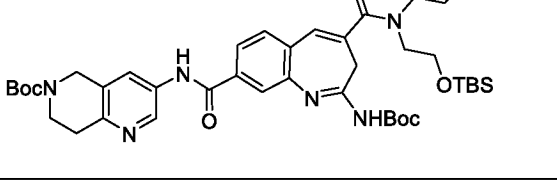
[0752] Стадия 1. Соединение 9.1 получали в виде бледно-желтого твердого вещества путем осуществления реакции гидрохлорида 2-амино-8-(метоксикарбонил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты с применением способа синтеза соединения 14 на стадии 1. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 640,1.

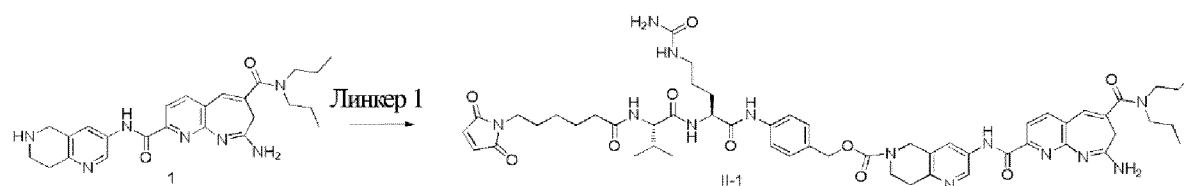
[0753] Стадии 2-5 Соединение 18 получали в виде белого твердого вещества путем осуществления реакции соединения 9.1 с применением способа синтеза соединения 14 на стадиях 3-6. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 465,2.

[0754] Данные о структуре и установлении промежуточных соединений из примеров 1-18 показаны ниже.

№ промежуточного соединения	Структура	Данные
17.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 486,2
17.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 472,2
17.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 703,4
10.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 502,1
10.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 488,1
10.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 719,0
11.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 486,2
11.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 472,2

№ промежуточного соединения	Структура	Данные
11.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 703,4
12.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 385,3
12.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 371,2
12.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 602,3
13.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 387,2
13.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 383,0
13.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 604,2
14.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 677,3

№ промежуточного соединения	Структура	Данные
15.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 634,2
15.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 734,4
15.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 720,4
15.4		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 951,3
16.1		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 907,3
9.2		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 676,3
9.3		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 640,1
9.4		Масса/заряд: [M+H] ⁺ 893,4

[0755] Пример 19. Синтез соединения II-1

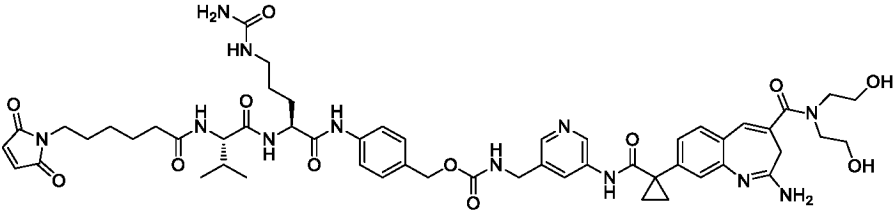
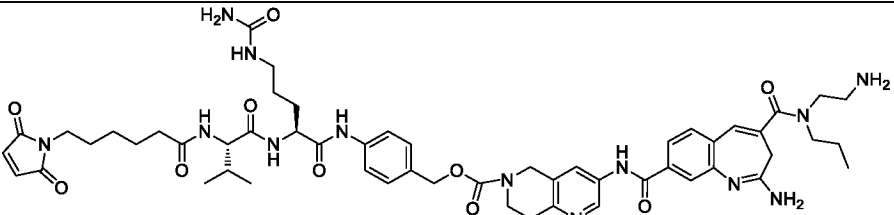
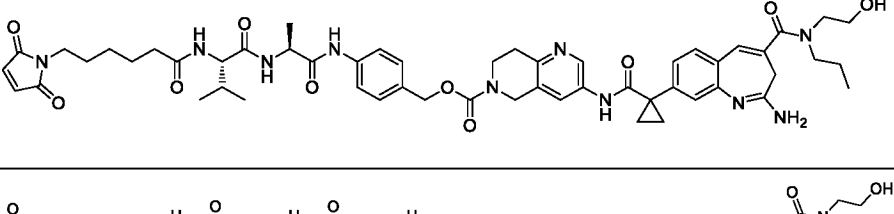
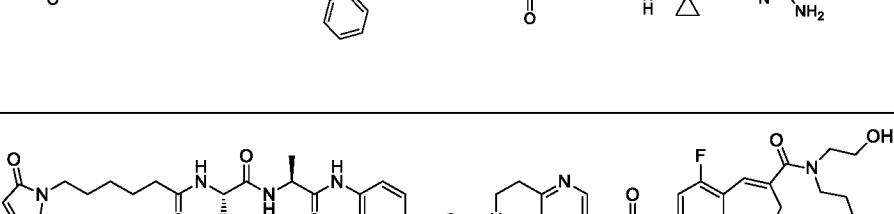
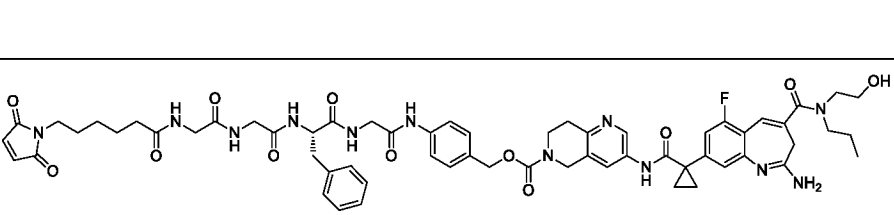
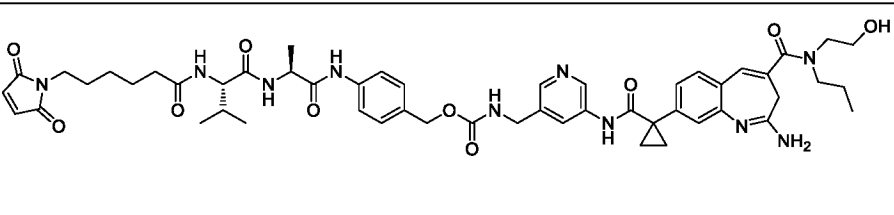
[0756] Раствор соединения 1 (20 мг, 0,04 ммоль), линкера 1 (32 мг, 0,04 ммоль) и DIPEA (11 мг, 0,09 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (условие 2 разделения) с получением соединения II-1 (24,4 мг, выход: 53%) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд: $[M+H]^+$ 1060,6.

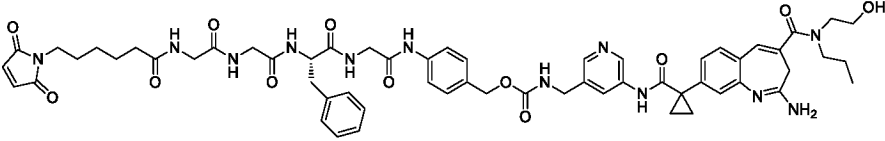
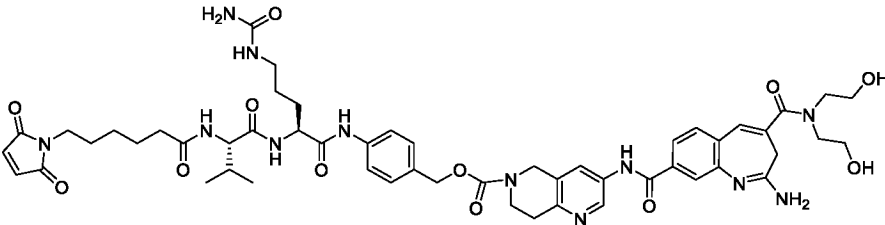
[0757] Примеры 20-42. Синтез соединений II-2-II-24

[0758] Соединения II-2-II-24 получали путем осуществления реакции соединений 2-18 соответственно с применением способа синтеза соединения II-1.

[0759] Таблица 2.

№	Структура	Масса/заряд: $[M+H]^+$
II-2		1062,5
II-3		1099,6

№	Структура	Масса/заряд: [M+H] ⁺
II-1 6		1077,2
II-1 7		1060,5
II-1 8		1015,2
II-1 9		1163,2
II-2 0		1033,2
II-2 1		1181,1
II-2 2		989,2

№	Структура	Масса/заряд: [M+H] ⁺
II-2 3		1137,3
II-2 4		1063,4

[0760] Пример 43. Реакция конъюгации антитела и лекарственного средства

[0761] I. Общий способ осуществления реакции конъюгации антитела и лекарственного средства

[0762] 1) Определение концентрации антитела. Для определения концентрации антитела применяли спектрофотометр для работы в УФ-/видимом спектре (Nanodrop ONE) и закон Ламберта-Бера ($A = \epsilon cl$).

[0763] 2) Восстановление антитела. 2 мл раствора антител (10,4 мг/мл) помещали в контейнер Amicon Ultra-15 (30000 MWCO, Millipore Corporation), и применяли центрифугу для проведения центрифугирования (центрифуга при 3800G в течение 5 минут), и концентрировали раствор антитела. С применением способа определения концентрации антитела было определено, что концентрация раствора антитела составляла 25 мг/мл. Хроматографическую колонку NAP-25 (5 мл/12 мл), нагруженную носителем Sephadex G-25, уравнивали фосфатно-буферным раствором (50 mM, pH 6,5; называемым PBS 6,5/EDTA), содержащим хлорид натрия (50 mM) и EDTA (2 mM). В одну из колонок NAP-25 загружали 1,27 мл водного раствора антитела, а затем путем разделения получали фракцию, элюированную с помощью PBS 6,5/EDTA. С

применением способа определения концентрации антитела было определено, что концентрация раствора антитела составляла 13 мг/мл, и затем концентрацию антитела регулировали до 10 мг/мл с применением PBS 6,5/EDTA. Раствор переносили в пробирку объемом 15 мл и после добавления водного раствора TCEP (74 мкл, 2 мг/мл, Sigma-Aldrich) (5 экв. относительно одной молекулы антитела) смесь инкубировали при 25°C в течение 2 часов.

[0764] 3) Конъюгация антитела. После завершения реакции восстановления концентрацию восстановленного антитела регулировали до 5 мг/мл с применением 3 мл раствора PBS 6,5/EDTA. К полученному добавляли 179 мкл *N,N*-диметилацетамида (DMA), затем 121 мкл (10 мг/мл; 10 экв. относительно одной молекулы антитела) раствора соединения формулы II в диметилсульфоксиде (линкер-полезная нагрузка), при этом контролировали, чтобы конечная доля DMA составляла приблизительно 10%. Смесь перемешивали в течение 60 минут при комнатной температуре с обеспечением конъюгации головной части линкера лекарственного средства с антителом.

[0765] 4) Очистка образца конъюгата на основе антитела. Хроматографическую колонку NAP-25 уравнивали фосфатным буфером (PB 7,4). 6,6 мл водного раствора конъюгата антитело-лекарственное средство загружали в данную колонку NAP-25, а затем путем разделения получали фракцию, элюированную с помощью PB 7,4. После повторения данной операции 2-3 раза элюированные фракции собирали и для концентрирования раствора для реакции сочетания путем диализа применяли Amicon Ultra-15 (30000MWCO, Millipore Corporation), а затем осуществляли стерилизующую фильтрацию остатка. Концентрации образцов определяли с применением способа определения концентрации антитело-лекарственное средство.

[0766] II. Определение концентрации антитела в конъюгате антитело-лекарственное средство

[0767] Концентрацию связанного лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство можно рассчитать путем определения УФ-поглощения при 280 нм водного раствора конъюгата антитело-лекарственное средство, а затем проведения следующих расчетов, на основе которых ее рассчитывали.

[0768] Поскольку общее значение поглощения при заданной длине волны равняется сумме значений поглощения всех поглощающих химических частиц, присутствующих в системе (аддитивность поглощения), концентрация антитела и концентрация лекарственного средства в конъюгате антитело-лекарственное средство показана в следующем уравнении, допуская, что молярный показатель поглощения антитела и лекарственного средства не изменяется до и после конъюгации антитела и лекарственного средства.

[0769]
$$A_{280} = A_{л.ср., 280} + A_{ab, 280} = \epsilon_{л.ср.}^{280} \times C_{л.ср.} + \epsilon_{ab}^{280} \times C_{ab} = \epsilon_{л.ср.}^{280} \times C_{ab} \times DAR + \epsilon_{ab}^{280} \times C_{ab}$$

[0770] Следовательно, концентрация иммуностимулирующего конъюгата на основе

антитела составляет
$$C_{ab} = \frac{A_{280}}{(\epsilon_{ab}^{280} + \epsilon_{л.ср.}^{280} \times DAR)},$$

[0771] где $\epsilon_{л.ср.}^{280} = 4741$, DAR (среднее количество молекул лекарственного средства, связанных с каждой молекулой антитела в иммуностимулирующем конъюгате на основе антитела) определяется, как описано в общих действиях III.

[0772] III. Определение среднего количества молекул лекарственного средства,

связанных с каждой молекулой антитела (DAR), в конъюгате антитело-лекарственное средство

[0773] Среднее количество молекул лекарственного средства, связанных с каждой молекулой антитела, в конъюгате антитело-лекарственное средство может быть определено путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с применением следующего способа.

[0774] 1) Предварительная обработка образцов для анализа

[0775] Образец разбавляли до 5 мг/мл и добавляли во флакон для образцов.

[0776] 2) Анализ с помощью HPLC

[0777] Прибор для HPLC: Waters/Waters e2695

[0778] Подвижная фаза А: 1,5 М $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ + 50 мМ фосфат калия (рН 7,0)

[0779] Подвижная фаза В: 50 мМ фосфат натрия (рН 7,0)/изопропанол (75:25 об./об.)

[0780] Аналитическая колонка: Thermo MabPac™ HIC-Butyl, 5 мкм, $4,6 \times 100$ мм, PN. 088558

[0781] Объем вводимой пробы: 5 мкл

[0782] Скорость потока: 1 мл/мин

[0783] Температура колонки: 30°C.

[0784] Детектор: детектор PDA

[0785] Длина волны обнаружения: 280 нм

[0786] Градиент элюирования:

Время	Подвижная фаза А/%	Подвижная фаза В/%
0,00	100	0
2,00	80	20
22,00	20	80
24,00	0	100
26,00	100	0
30,00	100	0

[0787] 3) Анализ данных

[0788] Для определения соотношения при конъюгации лекарственного средства и антитела (DAR) в конъюгатах антитело-лекарственное средство можно применять хроматографию с гидрофобным взаимодействием. Неконъюгированные с антителом молекулы лекарственного средства характеризуются наиболее слабой гидрофобностью и элюируются первыми; антитела, связанные с 8 молекулами лекарственного средства, характеризуются наиболее сильной гидрофобностью и элюируются последними. Процент площади пика представляет относительное распределение ADC с конкретным количеством связанных молекул лекарственного средства, и средневзвешенное значение DAR рассчитывали с помощью процента площади пика и количества связанных молекул лекарственного средства, $DAR = \sum(\text{относительная площадь пика} * \text{количество связанных молекул лекарственного средства}) / \text{общая площадь пика}$.

[0789] IV. Анализ гетерогенности молекулярных размеров (SEC) иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела

[0790] 1) Предварительная обработка образцов для анализа

[0791] Образец разбавляли до приблизительно 2,0 мг/мл подвижной фазой А. Подходящее количество разбавленного раствора центрифугировали при 12000 об./мин в течение 5 минут и надосадочную жидкость включали в качестве образца для анализа.

[0792] 2) Анализ с помощью HPLC

[0793] Прибор для HPLC: Waters Acquity Arc

[0794] Подвижная фаза: 100 mM PB + 200 mM Arg·HCl + 5% IPA, pH 6,8

[0795] Аналитическая колонка: TOSOH TSKgel G3000 SWxl, 7,8 * 300 мм, 5 мкм, 450 Å, PN0008541

[0796] Объем вводимой пробы: 10 мкл

[0797] Скорость потока: 0,6 мл/мин

[0798] Температура колонки: 30°C

[0799] Детектор: детектор PDA

[0800] Длина волны обнаружения: 280 нм

[0801] Градиент: изократическое элюирование

[0802] 3) Анализ данных

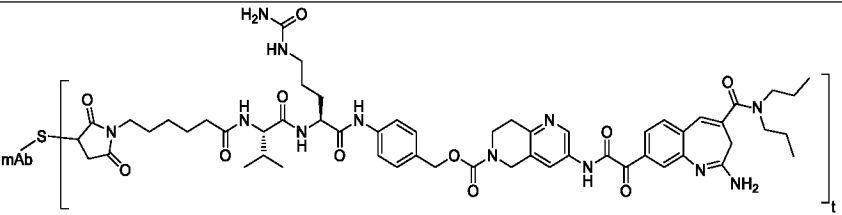
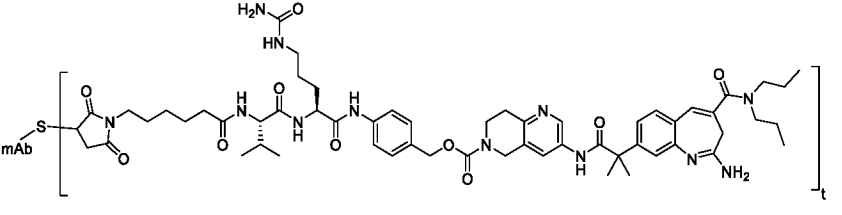
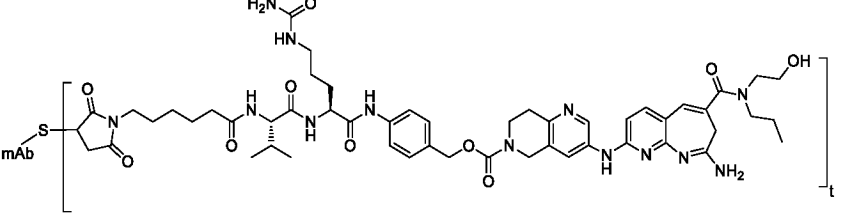
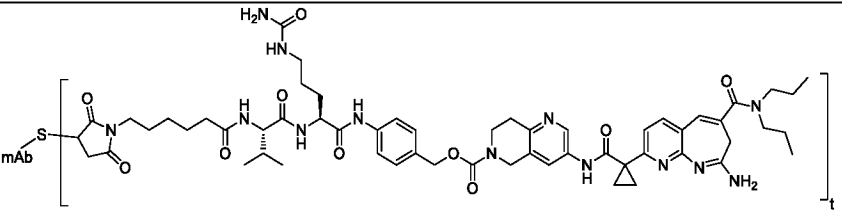
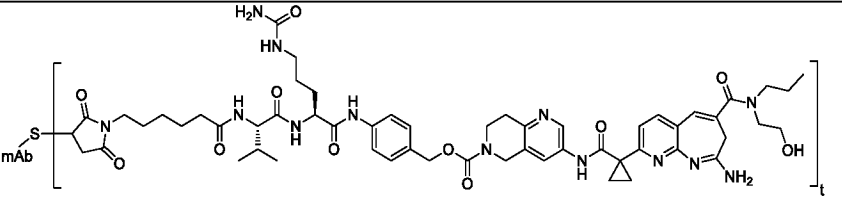
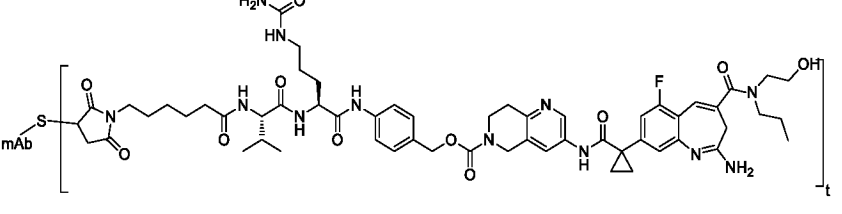
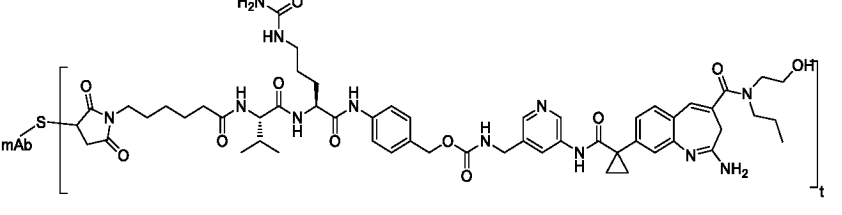
[0803] Хроматограмму интегрировали путем сравнения хроматограммы с таковой для холостого буфера, а проценты площади пика мономера, полимера и примесей с низкой молекулярной массой соответственно рассчитывали с помощью способа нормализации площади пика.

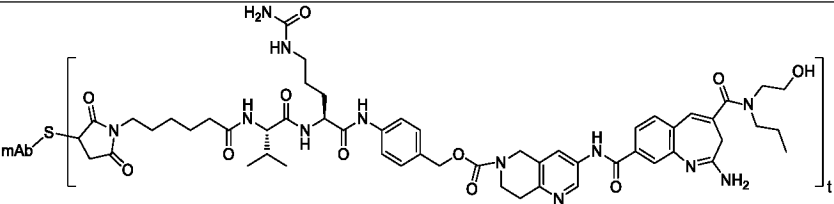
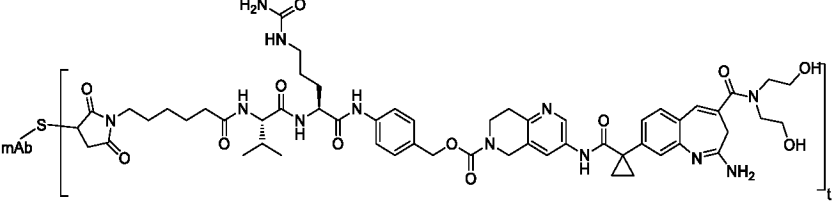
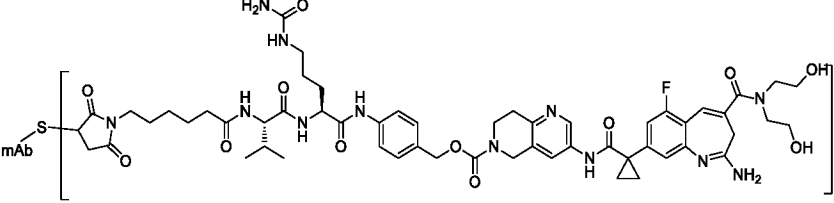
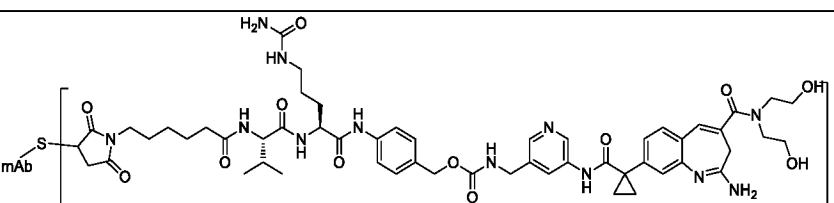
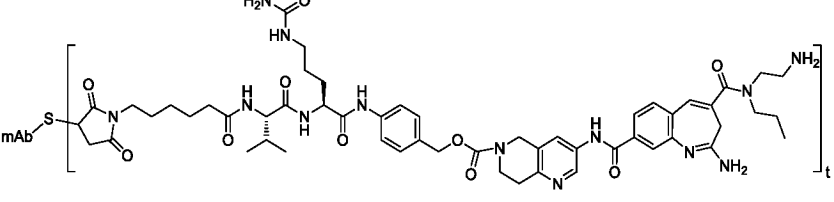
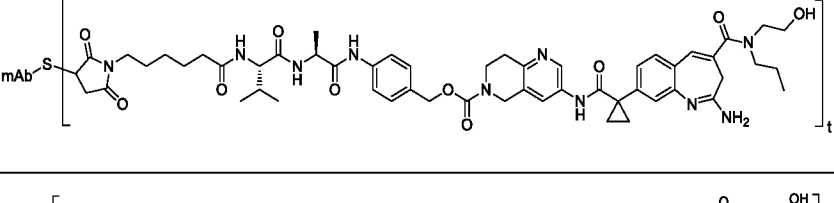
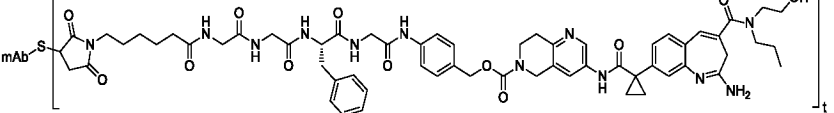
[0804] Примеры 44-66. Получение III-1 - III-23

[0805] III-1 - III-23 получали с применением антитела (трастузумаб, Shanghai Roche Pharmaceutical Co., Ltd.) и соединений II-1 - II-23 и в соответствии с общим способом получения из примера 43.

[0806] Таблица 3.

№	Структура	DAR	SEC
III-1		4,27	100%
III-2		4,39	100%
III-3		4,14	100%
III-4		4,57	100%
III-5		4,14	100%

№	Структура	DAR	SEC
III-6		4,23	98,2%
III-7		4,29	96,1%
III-8		4,04	100%
III-9		4,16	99,2%
III-10		4,28	98,9%
III-11		3,93	99,0%
III-12		4,72	99,3%

№	Структура	DAR	SEC
III-1 3		4,61	100%
III-1 4		4,45	99,4%
III-1 5		4,39	99,5%
III-1 6		4,35	99,5%
III-1 7		3,21	100%
III-1 8		4,03	99,4%
III-1 9		3,86	99,5%

№	Структура	DAR	SEC
III-2 0		3,98	99,5%
III-2 1		4,03	99,5%
III-2 2		4,12	99,6%
III-2 3		4,06	99,5%

[0807] Пример 67. Синтез III-24

[0808] III-24 получали с применением антитела (трастузумаб-LALA, B801901, Shanghai Biointron Biotechnology Co., Ltd.) и соединения II-4 и в соответствии с общим способом получения из примера 43 со значением DAR, составляющим 4,53.

[0809] Пример 68. Синтез Ref.A

[0810] Ref.A получали с применением антитела (трастузумаб, Shanghai Roche Pharmaceutical Co., Ltd.) и соединения A (соединение 2.14 в CN 110612104A) и в соответствии с общим способом получения из примера 43 со значением DAR, составляющим 3,21.

[0811] Пример 1 применительно к эффекту. Анализы активности TLR7 и TLR8 в клетках

[0812] В данном эксперименте анализы биоактивности в отношении TLR7 и TLR8 соединения формулы I определяли с применением теста с использованием клеток. Данный способ осуществляли на клетках первичной почки человека (HEK293), экспрессирующих представители семейства TLR, таких как TLR4, TLR7, TLR8 или TLR9. Агонист TLR активирует TLR, вызывая последующую активацию NF- κ B, что таким образом активирует репортерный ген секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP). Для анализа активности SEAP применяли реагент Quanti-Blue (InvivoGen), таким образом отображая активность агонистов TLR7 и TLR8.

[0813] Экспериментальный способ в подробностях является следующим.

[0814] Клеточные линии HEK-BLUE-hTLR7 и HEK-BLUE-hTLR8 приобретали в компании InvivoGen и культивировали в среде DMEM, содержащей 4,5 г/л глюкозы (Sigma-Aldrich) и 10% фетальной бычьей сыворотки, в условиях при температуре 37°C, влажности 95% и 5% CO₂.

[0815] Тестируемая концентрация соединения находилась в диапазоне от 0,5 нМ до 15 мкМ, всего с 10 значениями градиента концентрации. Агонисты TLR7 или TLR8 с известной активностью добавляли к полученному в качестве положительных контрольных образцов и 1 мкл DMSO - в качестве отрицательного контроля.

[0816] Процедура обработки клеток была следующей. Клетки вынимали из инкубатора и центрифугировали с удалением культуральной среды, ресуспендировали в колбе T-150 с 10 мл предварительно нагретого PBS. К полученному добавляли 12 мл предварительно нагретой культуральной среды и клетки осторожно перемешивали пипеткой и подсчитывали под микроскопом. Немедленно с помощью культуральной среды получали суспензию отдельных клеток с концентрацией 200000 клеток/мл и

200 мкл/лунка (40000 клеток/лунка) суспензии клеток добавляли в 96-луночный планшет. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%.

[0817] К полученному добавляли соединение и смесь инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 24 часов.

[0818] Переносили пипеткой 20 мкл/лунка надосадочной жидкости в 180 мкл предварительно нагретого до 37°C Quanti-Blue, и смесь инкубировали при 37°C в течение 1,5 часа и измеряли поглощение (значение OD) при 650 нМ с помощью спектрофотометра. Формула для расчета агонистического эффекта является следующей:

[0819] Эффект в % = (среднее значение OD для группы введения - среднее значение OD для группы DMSO) / (среднее значение OD для группы лекарственного средства положительного контроля - среднее значение OD для группы DMSO) × 100.

[0820] Кривые концентрация-эффект подгоняли с помощью программного обеспечения Graphpad и рассчитывали EC₅₀. Результаты теста показаны в таблице 4 (А представляет собой менее 100 нМ, В представляет собой от 100 нМ до 250 нМ, С представляет собой от 250 нМ до 1 мкМ, D представляет собой более 2 мкМ, / представляет собой «не тестировали»). За исключением соединений в таблице 4, остальные, показанные в формуле I, также обладают лучшей активностью.

[0821] Таблица 4.

№ соединения	TLR8, EC ₅₀	TLR7, EC ₅₀
1	C	/
3	B	D
4	C	D

5	A	D
11	C	D
12	B	/
13	C	D

[0822] Пример 2 применительно к эффекту. Скрининг активности в системе hPBMC

[0823] Замороженные мононуклеарные клетки периферической крови человека (Allcells) быстро размораживали на водяной бане при 37°C и добавляли 9 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 1 мМ пирувата натрия (все от Gibco). Смесь центрифугировали при $400 \times g$ в течение 5 минут при комнатной температуре с последующим отбрасыванием надосадочной жидкости. Клетки ресуспендировали в культуральной среде и плотность клеток регулировали до 4×10^6 /мл. В 96-луночный планшет с плоским дном (Corning) добавляли смесь в количестве 50 мкл на лунку. В систему для культивирования добавляли 50 мкл культуральной среды.

[0824] Получали трехкратное относительно рабочей концентрации разбавление тестируемого образца с применением культуральной среды и добавляли к суспензии клеток в количестве 50 мкл на лунку. Объем общей системы составлял 150 мкл, и конечная концентрация соединения формулы I составляла 400 нМ. Добавляли 50 мкл культуральной среды к холостому контролю и смесь инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 20 часов. Смесь центрифугировали при $500 \times g$ в течение 5 минут при комнатной температуре и собирали надосадочную жидкость. Концентрации TNF-α определяли и анализировали с помощью HTRF (Cisbio) и Infinite M1000 PRO (TECAN). Результаты показали, что в системе мононуклеарных клеток

периферической крови человека значения секреции TNF- α в случае соединений 6, 7, 9 и 10 в концентрации 400 нМ составляли от 500 пг/мл до 2500 пг/мл; другие соединения формулы I также обладали лучшей безопасностью, как, например, характеризовались значением секреции TNF- α от 0 пг/мл до 10000 пг/мл.

[0825] Пример 3 применительно к эффекту. Скрининг активности в системе совместно культивируемых hPBMС и BT474

[0826] Замороженные мононуклеарные клетки периферической крови человека (Allcells) быстро размораживали на водяной бане при 37°C и добавляли 9 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 1 мМ пирувата натрия (все от Gibco). Смесь центрифугировали при $400 \times g$ в течение 5 минут при комнатной температуре с последующим отбрасыванием надосадочной жидкости. Клетки ресуспендировали в культуральной среде и плотность клеток регулировали до 4×10^6 /мл. В 96-луночный планшет с плоским дном (Corning) добавляли смесь в количестве 50 мкл на лунку. Эпителиальные клетки рака молочной железы человека BT474 (Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.) в состоянии нормального роста собирали, ресуспендировали в полной среде RPMI 1640 и доводили до плотности 4×10^5 /мл. Добавляли 50 мкл смеси в каждую лунку 96-луночного планшета и смешивали с hPBMС.

[0827] Получали трехкратное относительно рабочей концентрации разбавление тестируемого образца с применением культуральной среды и добавляли к суспензии клеток в количестве 50 мкл на лунку. Объем общей системы составлял 150 мкл, и конечная концентрация соединения формулы III составляла 500 нМ. Добавляли 50 мкл культуральной среды к холостому контролю и смесь инкубировали в инкубаторе с 5%

CO₂ при 37°C в течение 20 часов. Смесь центрифугировали при $500 \times g$ в течение 5 минут при комнатной температуре и собирали надосадочную жидкость. Концентрации TNF- α и IFN- γ определяли и анализировали с помощью HTRF (Cisbio) и Infinite M1000 PRO (TECAN). Результаты показали, что в системе совместно культивируемых мононуклеарных клеток периферической крови человека и BT474 значения секреции TNF- α в случае соединений III-6, III-7, III-9 и III-10 в концентрации 500 нМ составляли от 5000 пг/мл до 6000 пг/мл; другие соединения формулы III также обладали лучшей активностью, как, например, характеризовались значением секреции TNF- α от 0 пг/мл до 10000 пг/мл (но не включая 0 пг/мл).

[0828] Пример 4 применительно к эффекту. Анализ активности в системе hPBMC

[0829] Замороженные мононуклеарные клетки периферической крови человека (Allcells) быстро размораживали на водяной бане при 37°C и добавляли 9 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 1 мМ пирувата натрия (все от Gibco). Смесь центрифугировали при $400 \times g$ в течение 5 минут при комнатной температуре с последующим отбрасыванием надосадочной жидкости. Клетки ресуспендировали в культуральной среде и плотность клеток регулировали до 4×10^6 /мл. В 96-луночный планшет с плоским дном (Corning) добавляли смесь в количестве 50 мкл на лунку. В систему для культивирования добавляли 50 мкл культуральной среды.

[0830] Получали трехкратное относительно рабочей концентрации разбавление тестируемого образца с применением культуральной среды и добавляли к суспензии клеток в количестве 50 мкл на лунку. Объем общей системы составлял 150 мкл, и конечная концентрация соединения формулы III составляла от 100 нМ до 0,032 нМ (6

точек градиента), и конечная концентрация соединения формулы I составляла от 400 нМ до 0,128 нМ (6 точек градиента). Добавляли 50 мкл культуральной среды к холостому контролю и смесь инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 20 часов. Смесь центрифугировали при 500 × g в течение 5 минут при комнатной температуре и собирали надосадочную жидкость. Концентрации TNF-α и IFN-γ определяли и анализировали с помощью HTRF (Cisbio) и Infinite M1000 PRO (TECAN). Результаты испытания в отношении TNF-α показаны в таблице 5 (D представляет собой более 400 нМ).

[0831] Пример 5 применительно к эффекту. Анализ активности в системе совместно культивируемых hPBMC и BT474

[0832] Замороженные мононуклеарные клетки периферической крови человека (Allcells) быстро размораживали на водяной бане при 37°C и добавляли 9 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 100 Ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 1 мМ пирувата натрия (все от Gibco). Смесь центрифугировали при 400 × g в течение 5 минут при комнатной температуре с последующим отбрасыванием надосадочной жидкости. Клетки ресуспендировали в культуральной среде и плотность клеток регулировали до 4 × 10⁶/мл. В 96-луночный планшет с плоским дном (Corning) добавляли смесь в количестве 50 мкл на лунку. Эпителиальные клетки рака молочной железы человека BT474 (Nanjing Cobioer Biosciences Co., Ltd.) в состоянии нормального роста собирали, ресуспендировали в полной среде RPMI 1640 и доводили до плотности 4 × 10⁵/мл. Добавляли 50 мкл смеси в каждую лунку 96-луночного планшета и смешивали с hPBMC.

[0833] Получали трехкратное относительно рабочей концентрации разбавление

тестируемого образца с применением культуральной среды и добавляли к суспензии клеток в количестве 50 мкл на лунку. Объем общей системы составлял 150 мкл, и конечная концентрация соединения формулы III составляла от 100 нМ до 0,032 нМ (6 точек градиента). Добавляли 50 мкл культуральной среды к холостому контролю и смесь инкубировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 20 часов. Смесь центрифугировали при 500 × g в течение 5 минут при комнатной температуре и собирали надосадочную жидкость. Концентрации TNF-α и IFN-γ определяли и анализировали с помощью HTRF (Cisbio) и Infinite M1000 PRO (TECAN). Результаты испытания в отношении TNF-α показаны в таблице 5 (A представляет собой менее 1 нМ, B представляет собой от 1 нМ до 10 нМ, и C представляет собой более 10 нМ).

[0834] Таблица 5.

№	TNF-α (BT474/hPBMC), EC ₅₀	TNF-α (hPBMC), EC ₅₀
III-2	B	D
III-3	B	D
III-4	A	D
III-11	A	D
III-12	A	D
III-13	A	D

[0835] Пример 6 применительно к эффекту. Анализ РК для общей концентрации антитела

[0836] Цель: анализ РК для общей концентрации антитела двух ISAC и трастузумаба (мышам вводили с помощью внутрибрюшинной инъекции при 20 мг/кг).

[0837] Стадии Помещали 96-луночный планшет, покрытый козьим антителом к IgG

человека, в холодильник при 4°C на ночь, на следующий день три раза промывали с помощью PBS/0,05% Tween20, а затем планшет герметично закрывали с применением PBS/0,05% Tween20/1% BSA. Смесь инкубировали при 37°C в течение 1-2 часов и три раза промывали. В лунки добавляли разбавленные стандартный и тестируемые образцы и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов, три раза промывали, далее добавляли разбавленное буфером HRP-меченное антитело к IgG человека и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Наконец, к полученному добавляли раствор для проявления цвета, реакцию останавливали после инкубации в течение 10 минут при комнатной температуре, значение OD считывали при длине волны поглощения 450 нм, и результаты эксперимента показаны в таблице 6.

[0838] Таблица 6.

Образец	Общее количество антитела		
	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	AUC (ч*мкг/мл)
Трастузумаб (20 мг/кг)	505	86	52201
III-4 (20 мг/кг)	406	62	29371
Ref.A (20 мг/кг)	335	51	19757

[0839] Заключение. После внутрибрюшинного введения 20 мг/кг мышам AUC (общее количество антитела) и $C_{\max}$ у III-4 были более высокими, чем таковые у Ref.A. $t_{1/2}$ у III-4 более длительный, чем таковой у Ref.A. Все из AUC, $C_{\max}$ и AUC у трастузумаба более высокие, чем таковые у III-4 и Ref.A.

[0840] Пример 7 применительно к эффекту. Фармакодинамический эксперимент *in vivo* на подкожной ксенотрансплантатной модели опухоли у мышей с использованием клеток рака толстой кишки мыши MC38-HER2

[0841] Культура клеток Клетки рака толстой кишки мыши MC38-HER2 поддерживали в монослойной культуре в среде DMEM, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 4 мкг/мл пурамицина, в инкубаторе с постоянной температурой, содержащем 5% CO₂, при 37°C. Опухолевые клетки пересевали дважды в неделю. Для инокуляции клетки собирали в экспоненциальной фазе роста и подсчитывали.

[0842] Экспериментальные животные Мыши B6-hTLR8-НО, от 6 до 8 недель, от 18 до 22 г.

[0843] Для среды-носителя, III-11, III-12, III-24 и Ref.A в общем подготавливали 5 экспериментальных групп, как показано в таблице 7 ниже.

[0844] Таблица 7.

Группа	Количество мышей	Тестируемое соединение	Дозировка	Путь введения	План введения
1	6	Среда-носитель	--	i.p.	Однократная доза
2	6	III-11	20 мг/кг	i.p.	Однократная доза
3	6	III-12	20 мг/кг	i.p.	Однократная доза
4	6	III-24	20 мг/кг	i.p.	Однократная доза
5	6	Ref.A	20 мг/кг	i.p.	Однократная доза

[0845] Примечание: i.p.: внутрибрюшинное введение

[0846] Способ проведения эксперимента Клеточную линию MC38-HER2 ($5,0 \times 10^6$ /мышь) инокулировали подкожно с правой стороны спины экспериментальных мышей. Объем для инокуляции каждой мыши составлял 0,1 мл. Регулярно наблюдали

за ростом опухоли. Когда опухоль вырастала до приблизительно 100 мм^3 , мышей произвольным образом распределяли в группы в соответствии с размером опухоли и значениями веса их тела, и лекарственное средство вводили в соответствии с планом введения, показанным в таблице 7, и значения веса тела и размера опухоли мышей измеряли два раза в неделю в ходе всего процесса эксперимента.

[0847] Формула для расчета размера опухоли: объем опухоли (мм^3) = $0,5 \times (\text{диаметр опухоли по длинной оси} \times \text{диаметр опухоли по короткой оси}^2)$.

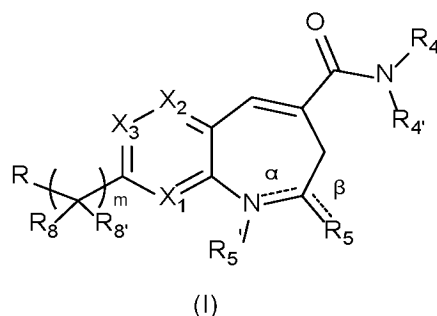
[0848] Результаты эксперимента показаны в таблице 8 и на фигуре 1.

[0849] Таблица 8.

Группа	Объем опухоли (6 дней, мм^3)	Объем опухоли (19 дней, мм^3)	TGI (%)	T/C (%)	P-значение
1	$125,74 \pm 10,14$	$1430,28 \pm 271,54$	N/A	N/A	N/A
2	$125,60 \pm 10,10$	$128,93 \pm 71,83$	90,98	9,02	0,0004
3	$126,12 \pm 10,79$	$133,86 \pm 133,86$	90,64	9,36	0,0008
4	$125,92 \pm 10,41$	$142,16 \pm 53,43$	90,06	9,94	0,0004
5	$125,77 \pm 10,96$	$293,43 \pm 185,79$	79,48	20,52	0,0039

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли;



где

α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ;

R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, amino, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил,

гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и

R_8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксильной, амино, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_e$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_e$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_e$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_e$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_e$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_e$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_e$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_e$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_e$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_e$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксильной, амино, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-L_4-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород;

соединение формулы I удовлетворяет 1, 2, 3 или 4 из следующих условий:

(1) m равняется 1;

(2) R представляет собой $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

(3) по меньшей мере один, выбранный из группы X_1 , X_2 и X_3 , представляет собой N;

(4) по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

2. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или

сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 1, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

- а) в R_7 группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо, представляет собой кольцо В, конденсированное с кольцом А, кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкен; в 5-6-членном гетероариле гетероатом выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3; в 5-6-членном гетероциклоалкене гетероатом выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3;
- б) в R_7 в 5-6-членном гетероариле гетероатом выбран из одного или более из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3;
- с) в L_3 C_{1-6} алкилен представляет собой C_{1-3} алкилен;
- д) в R_8 и $R_{8'}$ алкил представляет собой C_{1-6} алкил;
- е) C_{3-10} циклоалкильная группа, образованная R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляет собой насыщенную моноциклическую группу;
- ф) C_{3-10} циклоалкильная группа, образованная R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляет собой C_{3-6} циклоалкильную группу;
- г) в R_1 , R_2 и R_3 галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;
- h) в R_4 и $R_{4'}$ алкил представляет собой C_{1-6} алкил.

3. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 2, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

- i) в R_7 группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо, представляет собой кольцо В, конденсированное с кольцом А, кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил, и кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкен, которое присоединено к L_1 посредством кольца А; в 5-6-членном гетероариле гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2; в 5-6-членном гетероциклоалкене гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2;
- j) в R_7 в 5-6-членном гетероариле гетероатом представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2;
- k) в L_3 C_{1-6} алкилен представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2CH_2-$;
- l) в R_8 и $R_{8'}$ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил;
- m) C_{3-10} циклоалкильная группа, образованная R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;
- n) в R_1 , R_2 и R_3 галоген представляет собой фтор;
- o) в R_4 и $R_{4'}$ алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

4. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 3, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

p) в R_7 группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо,



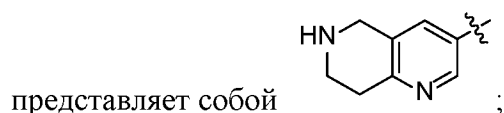
q) в R_7 5-6-членный гетероарил представляет собой пиридил;

r) R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

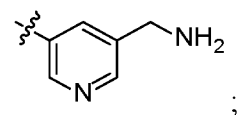
s) $R_{4'}$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

5. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 4, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

t) в R_7 группа, представляющая собой 8-12-членное конденсированное кольцо,



u) в R_7 5-6-членный гетероарил, замещенный одним $-\text{L}_3-\text{W}$, представляет собой



v) R_4 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_{4'}$ представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

6. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или

сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

w) m равняется 1; каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой незамещенный алкил; или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C_{3-10} циклоалкильную группу;

x) R представляет собой $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

y) по меньшей мере один, выбранный из группы X_1 , X_2 и X_3 , представляет собой N;

z) по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$.

7. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 6, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

aa) R представляет собой $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ или $-NR_9-L_1-R_7$;

bb) X_1 представляет собой N;

cc) по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

8. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 7, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

dd) R представляет собой $-NR_9-L_1-R_7$;

ee) X_1 представляет собой N, X_2 и X_3 представляют собой CH;

ff) каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой алкил; по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и R_4' , замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$.

9. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5, где соединение формулы I удовлетворяет одному или более из следующих условий:

gg) R представляет собой $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ или $-NR_9-L_1-R_7$; R_9 представляет собой водород, L_1 представляет собой линкерную связь; R_7 представляет собой незамещенную группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо, или 5-6-членный гетероарил, замещенный одним $-L_3-W$; L_3 представляет собой C_{1-6} алкилен, W представляет собой $-NR_dR_e$; R_d и R_e представляют собой $-R_c$, и R_c представляет собой водород;

hh) m равняется 0 или 1; каждый из R_8 и R_8' независимо представляет собой незамещенный алкил; или R_8 и R_8' вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C_{3-10} циклоалкильную группу;

ii) X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3

представляет собой N или CR₁; каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или циано;

jj) α представляет собой двойную связь, и R₅· отсутствует; β представляет собой одинарную связь, и R₅ представляет собой -NR_aR_b; R_a и R_b представляют собой -R_c, и R_c представляет собой водород;

kk) каждый из R₄ и R₄· независимо представляет собой алкил; при этом каждый из R₄ и R₄· независимо является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из -L₂-OR_a и -L₂-NR_aR_b; L₂ представляет собой линкерную связь; R_a и R_b представляют собой -R_c, и R_c представляет собой водород.

10. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5, где определение соединения формулы I является таким, как описано в любой из следующих схем:

схема 10-1:

R представляет собой -C(O)-NR₉-L₁-R₇, -C(S)-NR₉-L₁-R₇ или -NR₉-L₁-R₇; R₉ представляет собой водород, L₁ представляет собой линкерную связь; R₇ представляет собой незамещенную группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо, или 5-6-членный гетероарил, замещенный одним -L₃-W; L₃ представляет собой C₁₋₆алкилен, W представляет собой -NR_dR_e;

m равняется 0 или 1; каждый из R₈ и R₈· независимо представляет собой незамещенный алкил; или R₈ и R₈· вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо или незамещенную C₃₋₁₀циклоалкильную группу;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или циано;

α представляет собой двойную связь, и R_5 отсутствует; β представляет собой одинарную связь, и R_5 представляет собой $-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой алкил; при этом каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$; L_2 представляет собой линкерную связь;

R_a , R_b , R_d и R_e представляют собой $-R_c$, и R_c представляет собой водород;

соединение формулы I удовлетворяет 1, 2, 3 или 4 из следующих условий:

(1) m равняется 1;

(2) R представляет собой $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$ или $-NR_9-L_1-R_7$;

(3) по меньшей мере один, выбранный из группы X_1 , X_2 и X_3 , представляет собой N;

(4) по меньшей мере один, выбранный из группы R_4 и $R_{4'}$, замещен в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

схема 10-2:

α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, amino, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$,

$-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-\text{R}_c$, $-\text{L}_4\text{-SR}_d$, $-\text{L}_4\text{-OC(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)OR}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-C(O)NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{C(O)R}_e$, $-\text{L}_4\text{-NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{L}_4\text{-S(O)}_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $-\text{L}_4\text{-OR}_d$ и $-\text{L}_4\text{-NR}_e\text{R}_{e'}$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $\text{R}_{e'}$ независимо представляет собой $-\text{R}_c$, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $\text{R}_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-\text{OR}_f$, $-\text{OC(O)-L}_4\text{-R}_f$, $-\text{NR}_f\text{R}_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

каждый из R_f и $\text{R}_{f'}$ независимо представляет собой $-\text{R}_c$, $-\text{NHR}_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород;

схема 10-3:

α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амино, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или R_4' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тию, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксид, амино, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_e$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$,

-C(O)NR_eR_{e'}, -C(O)NR_eS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_eR_{e'},
 -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_eR_{e'}, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_eR_{e'}, -S(O)(=NR_d)R_e,
 -S(O)₂N(R_e)C(O)R_{e'}, -P(O)(OR_e)₂, -P(O)(OR_e)R_{e'}, -OP(O)(OR_e)₂ или -B(OR_e)₂;

Cy¹ представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy¹ является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, -R_c, -L₄-SR_d, -L₄-OC(O)R_e, -L₄-C(O)OR_e, -L₄-C(O)R_e, -L₄-C(O)NR_eR_{e'}, -L₄-NR_dC(O)R_e, -L₄-NR_dS(O)₂R_e, -L₄-S(O)₁₋₂R_e, -L₄-S(O)₂NR_eR_{e'}, -L₄-OR_d и -L₄-NR_eR_{e'};

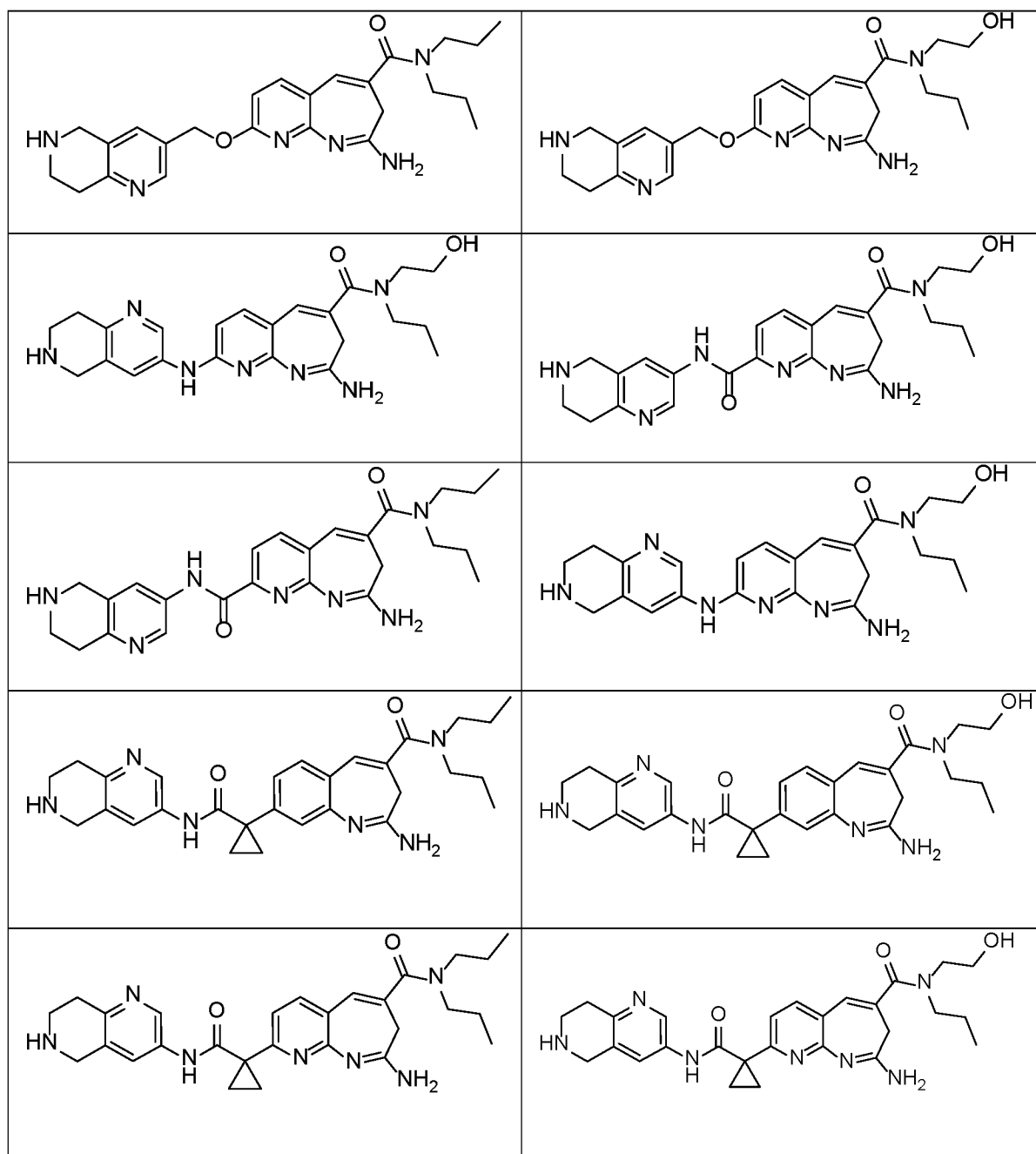
каждый из L₁, L₂, L₃ и L₄ независимо представляет собой линкерную связь, C₁₋₆алкилен, C₂₋₆алкенилен или C₂₋₆алкинилен; L₁, L₂, L₃ или L₄ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

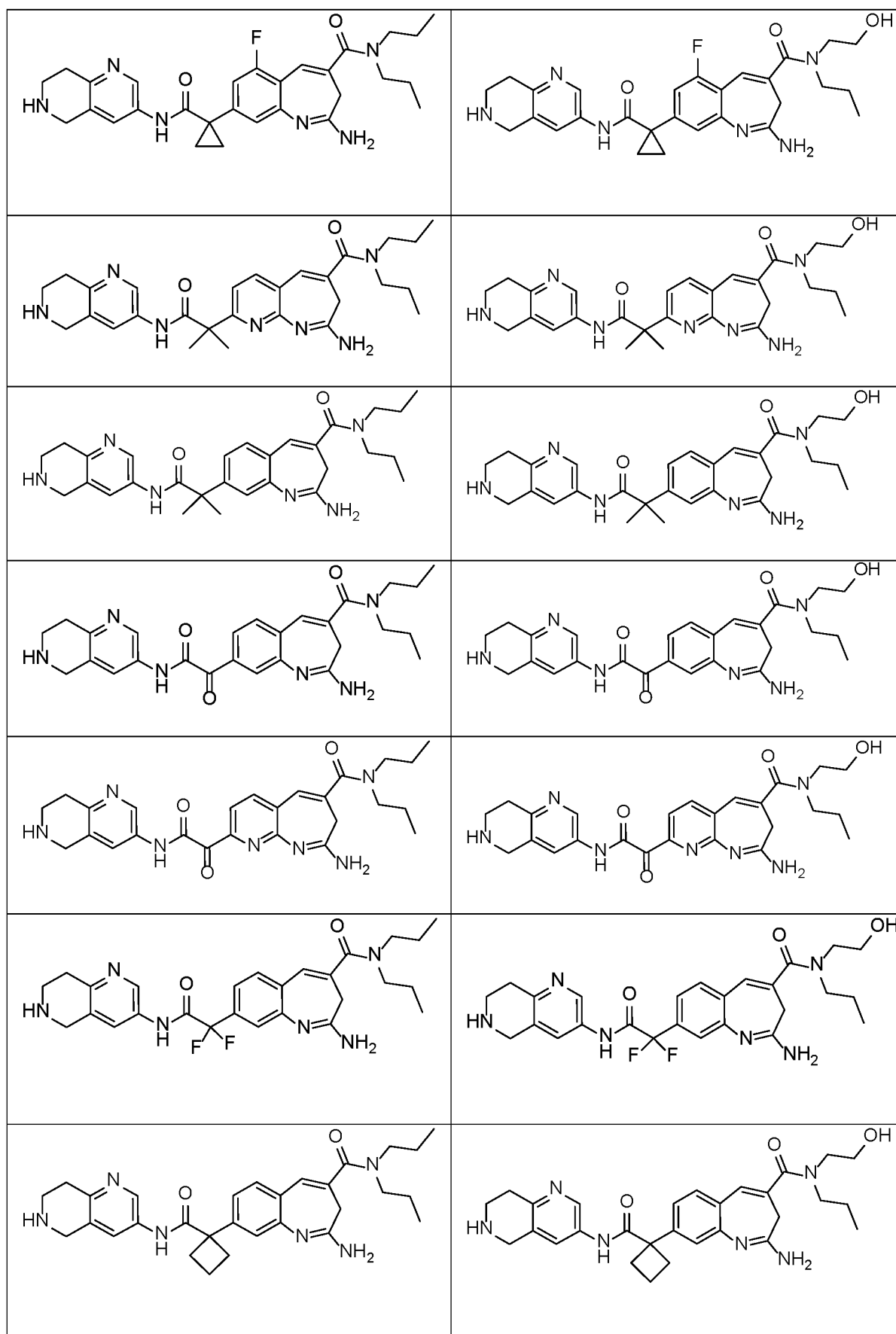
каждый из R_a, R_b, R_d, R_e и R_{e'} независимо представляет собой -R_c, amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀циклоалкил-C₁₋₆алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₆алкил, фенил-C₁₋₆алкил или 5-10-членный гетероарил-C₁₋₆алкил; при этом R_a, R_b, R_d, R_e или R_{e'} являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из -OR_f, -NR_fR_{f'}, галогена, циано, нитро, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила и галоген-C₁₋₆алкокси;

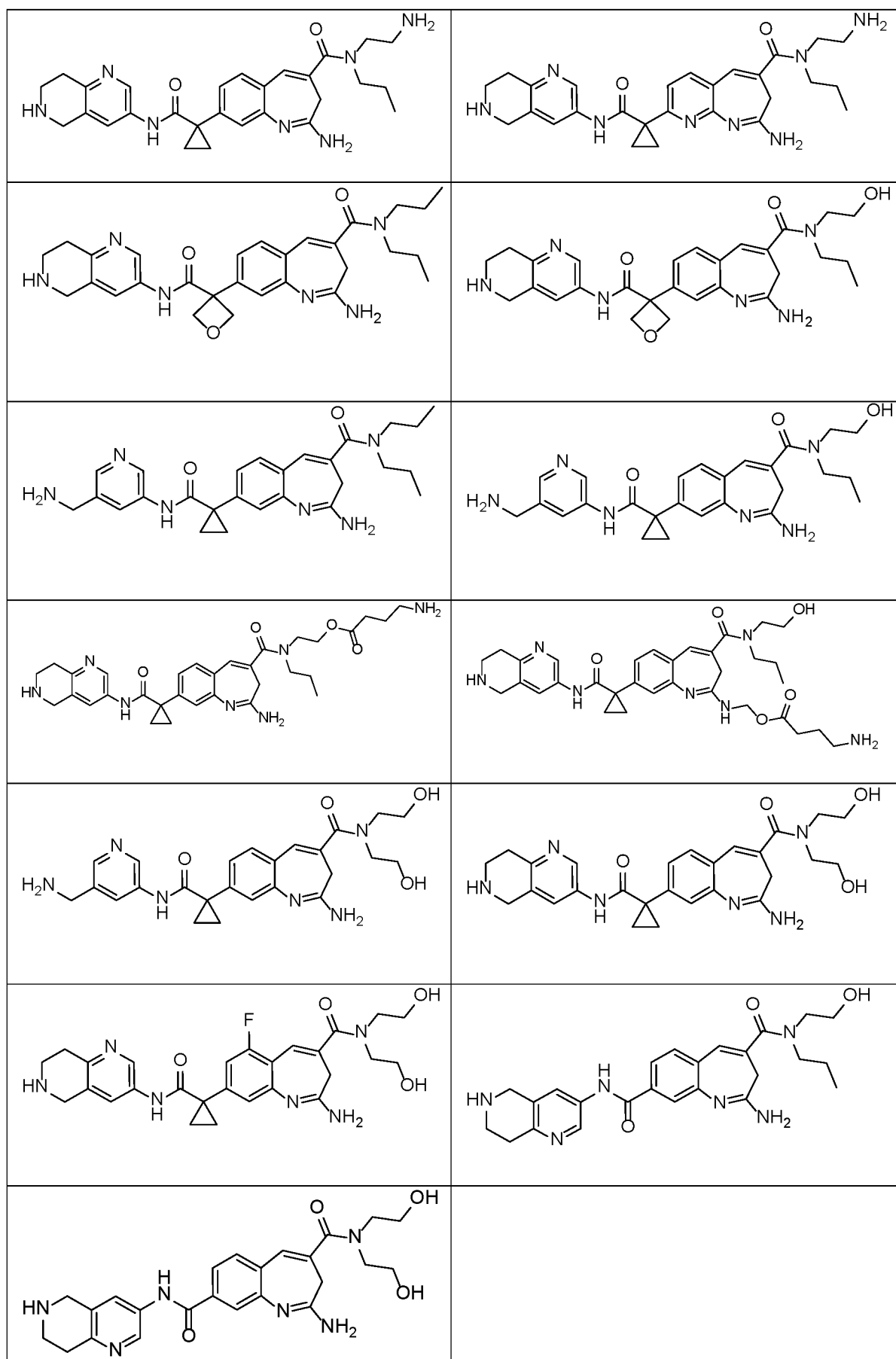
каждый из R_f и R_{f'} независимо представляет собой -R_c, -NHR_c или C₁₋₆алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород.

11. Соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5, где соединение формулы I представляет собой любое из следующих соединений:







12. Азотсодержащее соединение, где азотсодержащее соединение представляет собой любое из следующих соединений:

13. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли,

D-ЛинкерX
(II')

при этом D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I по любому из пп. 1-11;

линкер X представляет собой линкер 2.

14. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 13, где соединение формулы II' удовлетворяет одному или более из следующих условий:

ll) D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I;

mm) линкер X представляет собой разлагаемый линкер или неразлагаемый линкер.

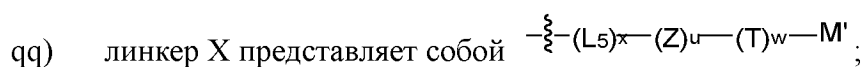
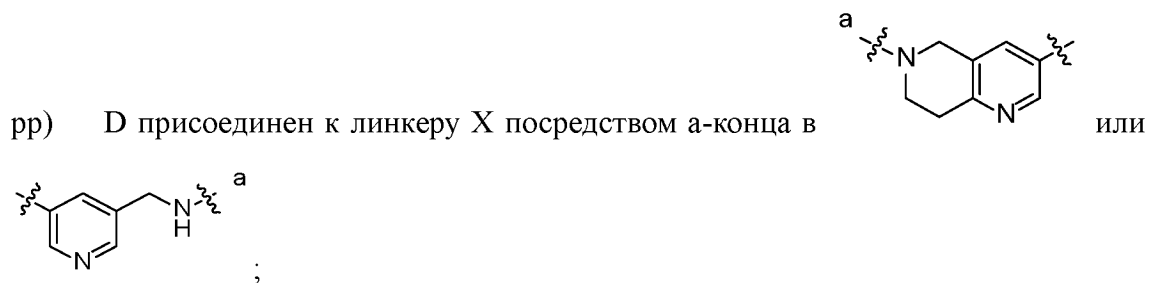
15. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 14, где соединение формулы II' удовлетворяет одному или более из следующих условий:

nn) D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода во вторичном или первичном амине в R₇ соединения формулы I;

oo) линкер X представляет собой линкер, который может быть подвержен разложению лизосомными ферментами.

16. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль

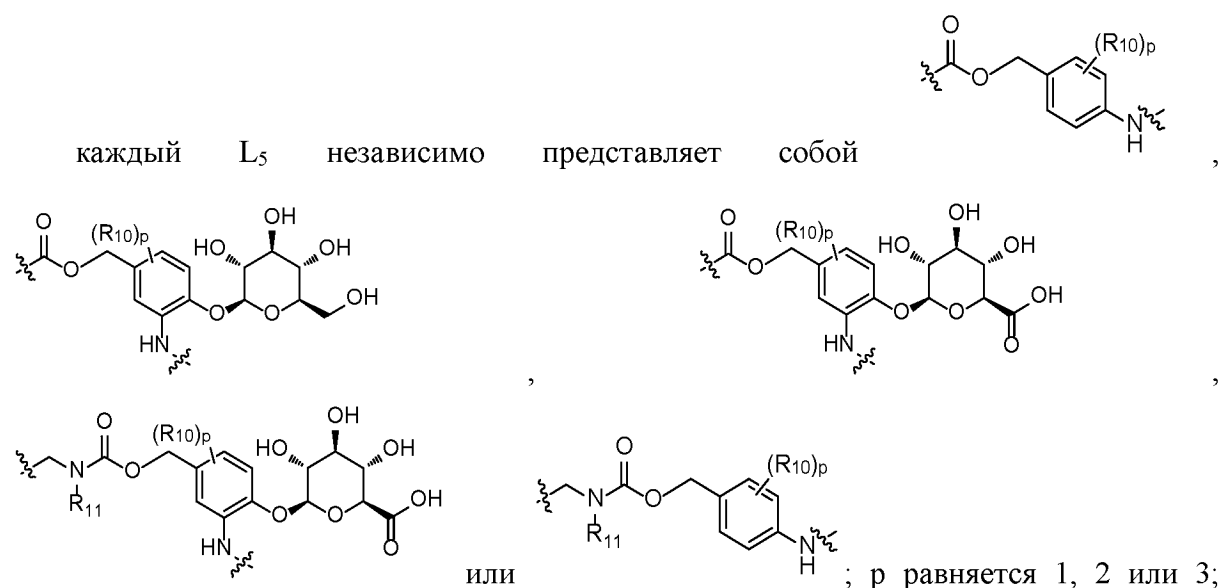
или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 15, где соединение формулы II' удовлетворяет одному или более из следующих условий:



x равняется 0, 1, 2 или 3;

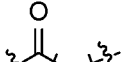
u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

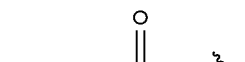


каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

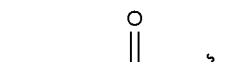
каждый *Z* независимо представляет собой



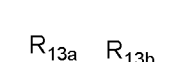
R_{12a}



R_{12c} R_{12a}



O_4 O_5



R_{13a} R_{13b}

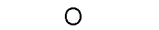
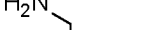
и $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{07}-$;

каждый из $o_1, o_2, o_3, o_4, o_5, o_6, o_7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a} , R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,

n-пропил, изопропил, $-\text{SO}_3\text{H}$, , , , ,
, , , , , или .

каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

каждый Т независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1}-$, $-(CH_2CH_2O)_{v2}-$, , , , ,  или ; каждый из v1, v2, v3, v4 и v5 независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

М' представляет собой



O=C1C(=O)N([O-])[O+]1C(Br)=C(Br)1



O=C1C(=O)N([O-])[O+]1C(Br)=C(Br)1



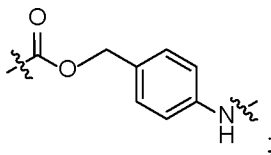
O=C1C(=O)N([O-])[O+]1C(Sc2ccncc2)=C(Sc3ccncc3)1



O=C1C(=O)N([O-])[O+]1C(Sc2ccccc2)=C(Sc3ccccc3)1

или

17. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 16, где соединение формулы II' удовлетворяет одному или более из следующих условий:



гг) L_5 представляет собой

ss) карбонильный конец в L_5 присоединен к D;

тт) Z представляет собой аминокислоту;

иу) $-\text{Z}-$ представляет собой пептидную цепь;

vv) карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;



xx) карбонильный конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;

yy) аминоконец в M' присоединен к отличному от карбонильного концу в T.

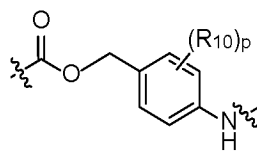
18. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по п. 17, где линкер X представляет

собой $-\text{Z}-(L_5)_x-(Z)_u-(T)_w-M'$,

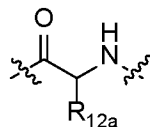
x равняется 1;

u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

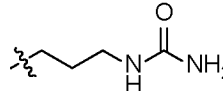
w равняется 1;

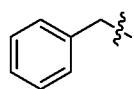


L_5 представляет собой ; p равняется 1; R_{10} представляет собой водород; карбонильный конец в L_5 присоединен к D ;

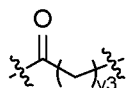


каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

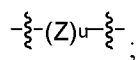
представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,  или

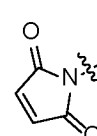


; карбонильный конец в $-\frac{5}{2}-(Z)-\frac{5}{2}-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;



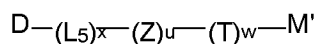
T представляет собой



M' представляет собой , аминоконец в M' присоединен к отличному от карбонильного концу в T .

19. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 13-18, где определение соединения формулы II' является таким, как описано в любой из следующих схем:

схема 19-1:



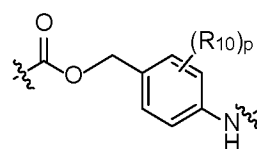
соединение формулы II' представляет собой (II) ;

D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

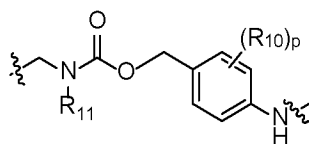
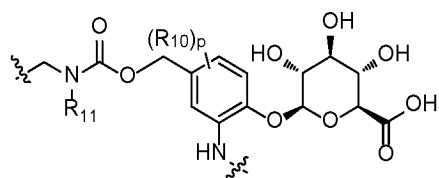
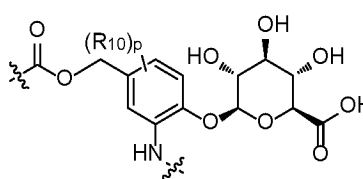
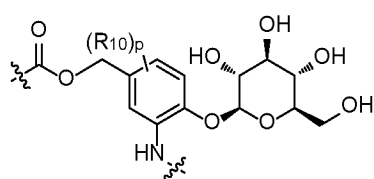
х равняется 0, 1, 2 или 3;

и равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;



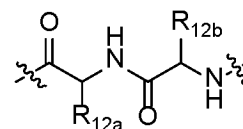
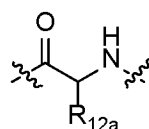
каждый L_5 независимо представляет собой



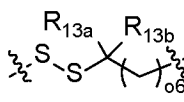
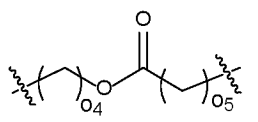
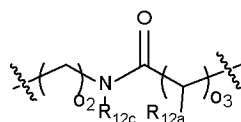
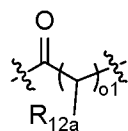
или

; p равняется 1, 2 или 3;

каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

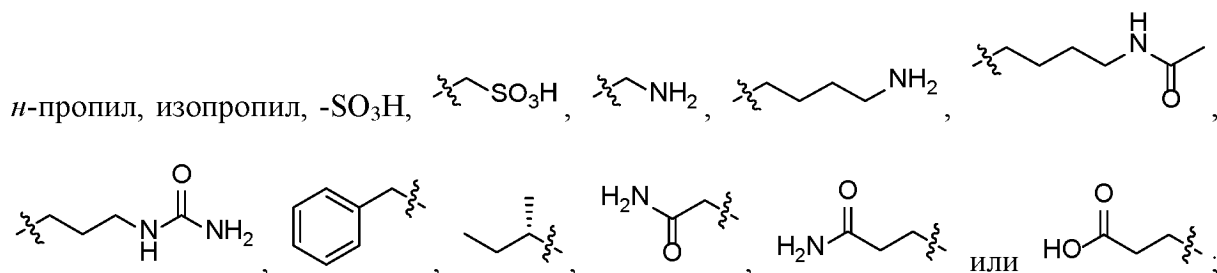


каждый Z независимо представляет собой

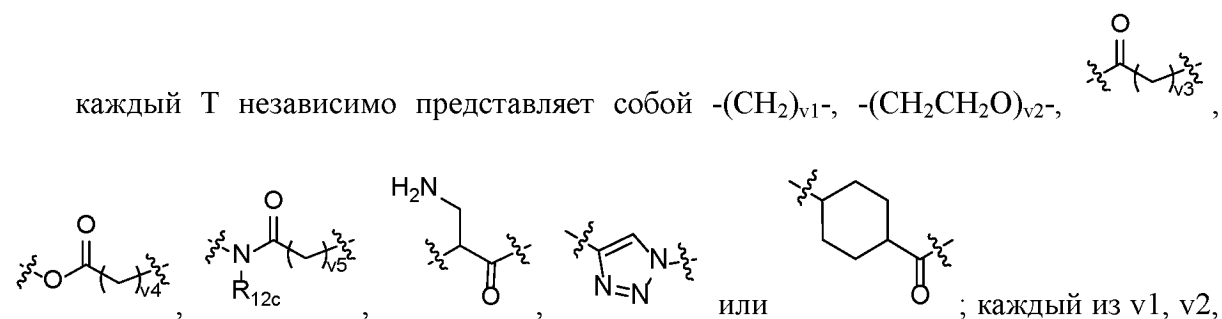

$$\text{и } -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{0.7}-;$$

каждый из o1, o2, o3, o4, o5, o6, o7 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a}, R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,



каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;



v3, v4 и v5 независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

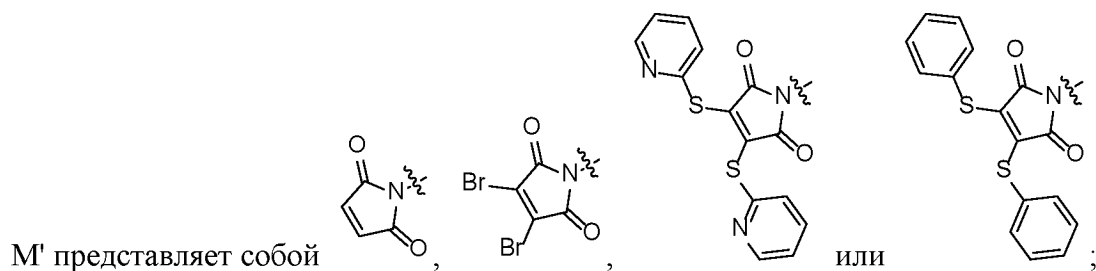


схема 19-2:

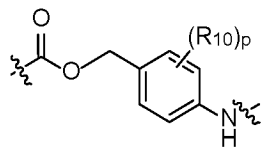
D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I;

линкер X представляет собой $-\xi-(L_5)^x-(Z)^u-(T)^w-M'$

x равняется 1;

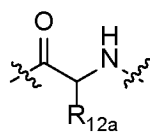
и равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 1;



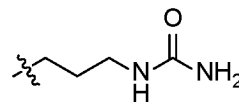
L₅ представляет собой ; p равняется 1; R₁₀ представляет собой

водород; карбонильный конец в L₅ присоединен к D;

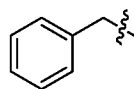


; каждый R_{12a} независимо

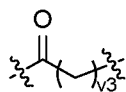
представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,



или

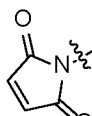


; карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L₅;



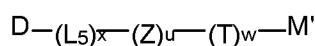
T представляет собой ; v₃ равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный

конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;



M' представляет собой , аминоконец в M' присоединен к отличному от карбонильного концу в T;

схема 19-3:

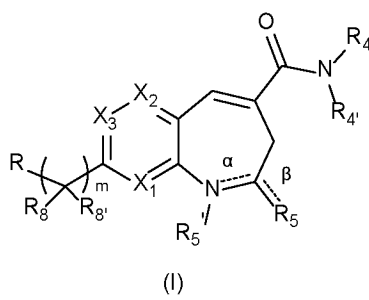


соединение формулы II' представляет собой

(II)

;

где D представляет собой соединение формулы I,



α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR₂, X_2 представляет собой N или CR₃, и X_3 представляет собой N или CR₁; в случае если X_1 представляет собой CR₂, X_2 представляет собой CR₃, и X_3 представляет собой CR₁, m равняется 1;

R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇, -C(S)-NR₉-L₁-R₇, -NR₉-L₁-R₇,
-NR₉-C(O)-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇, -O-L₁-R₇, -S(O)₂-NR₉-L₁-R₇, -CH=CH-L₁-R₇ или
-S(O)₂-L₁-R₇;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b;

каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R₄ или R₄' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-OC(O)R_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b; или R₄ и R₄' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную

гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо,

алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амина, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно

замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-L_4-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

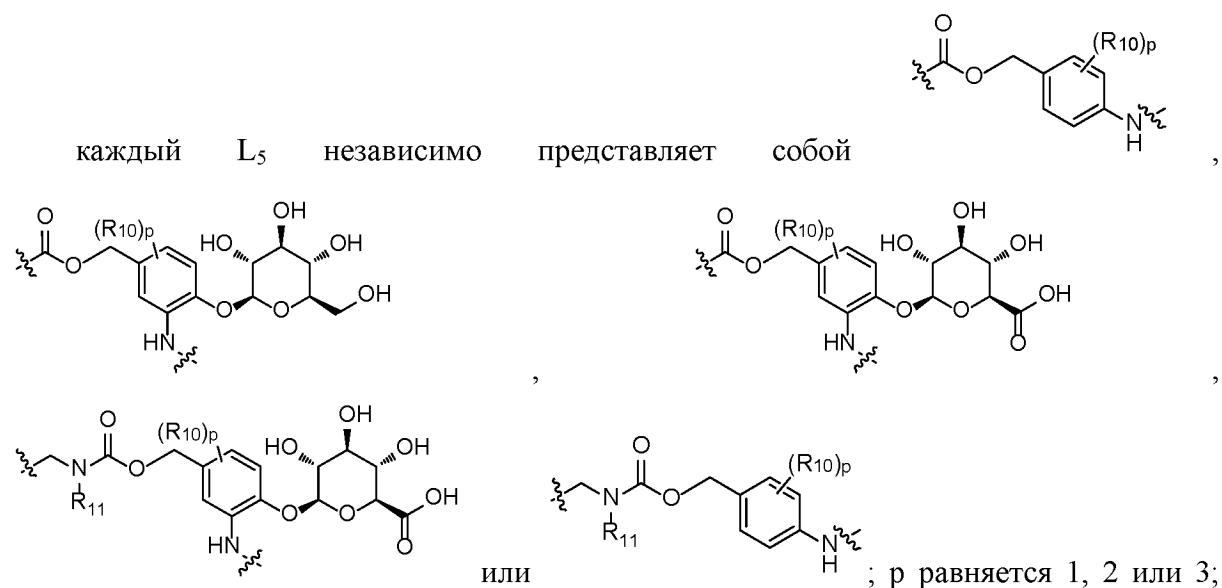
каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь;

x равняется 0, 1, 2 или 3;

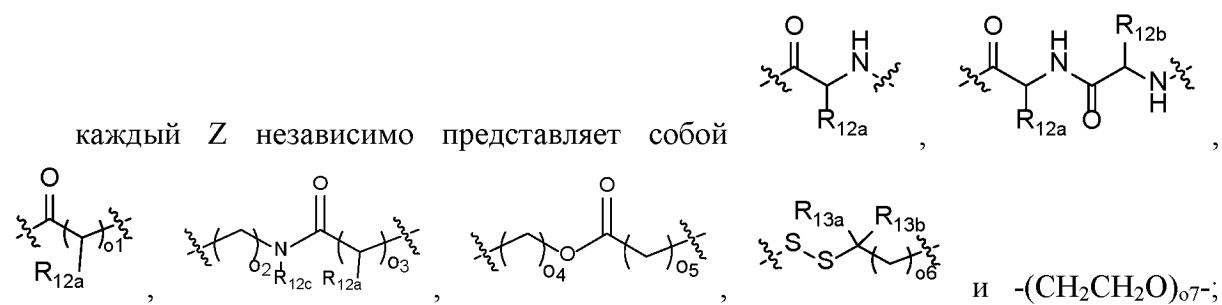
u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;



каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

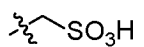
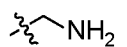
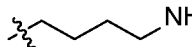
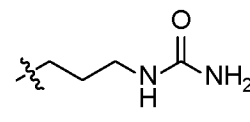
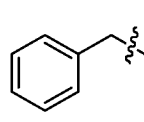
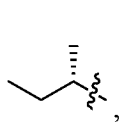
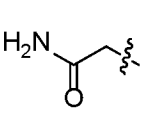
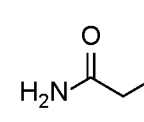
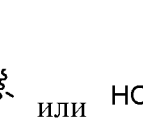
каждый Z независимо представляет собой



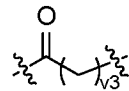
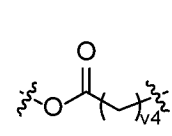
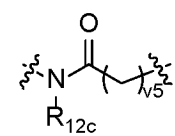
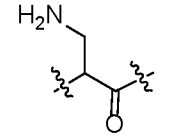
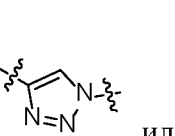
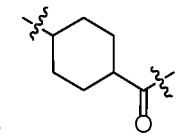
и $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{07-}$;

каждый из o1, o2, o3, o4, o5, o6, o7 независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

каждый из R_{12a}, R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,

n-пропил, изопропил, -SO₃H, , , , , , , , ,  или .

каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

каждый T независимо представляет собой $-(\text{CH}_2)_{v1-}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{v2-}$, , , , ,  или ; каждый из v1, v2, v3, v4 и v5 независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

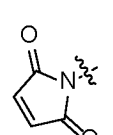
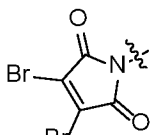
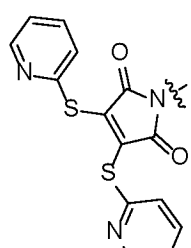
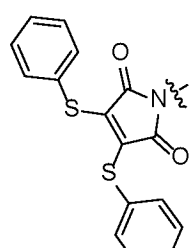
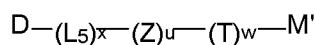
M' представляет собой , ,  или .

схема 19-4:

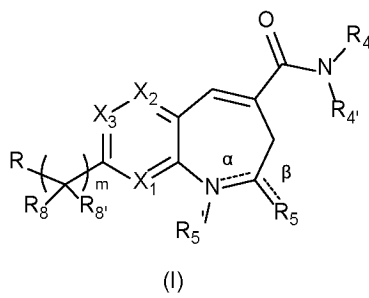


соединение формулы II' представляет собой

(II)

;

где D представляет собой соединение формулы I,



α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и $R_{4'}$ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или $R_{4'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$,

$-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и $R_{4'}$ вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются

незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, амина, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амина, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный

гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или R_e' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

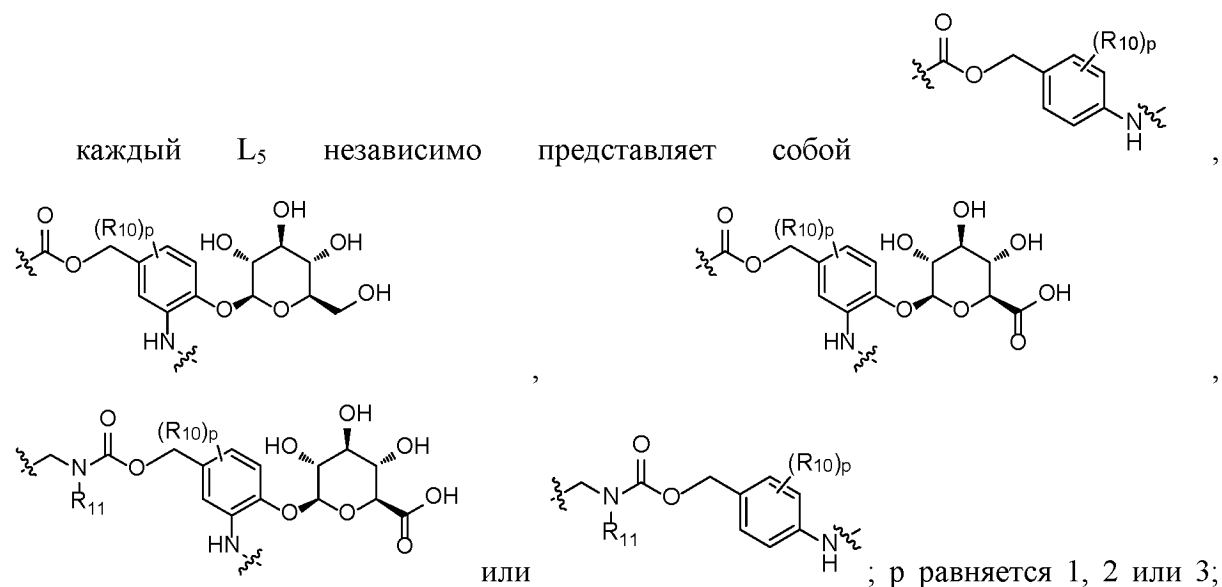
каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь;

x равняется 0, 1, 2 или 3;

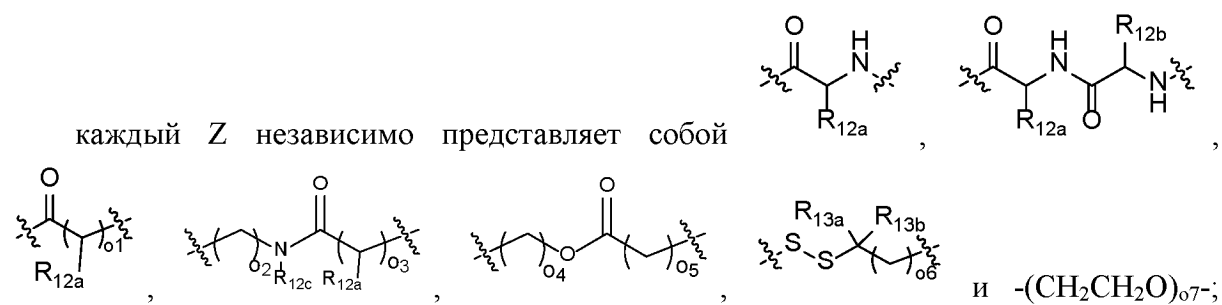
u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;



каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

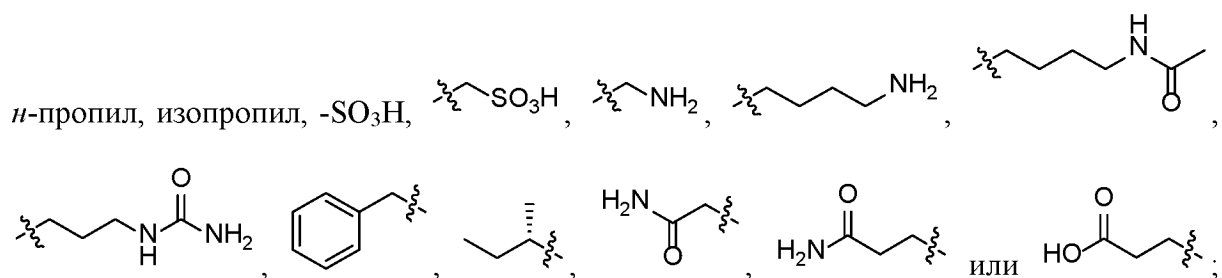
каждый Z независимо представляет собой



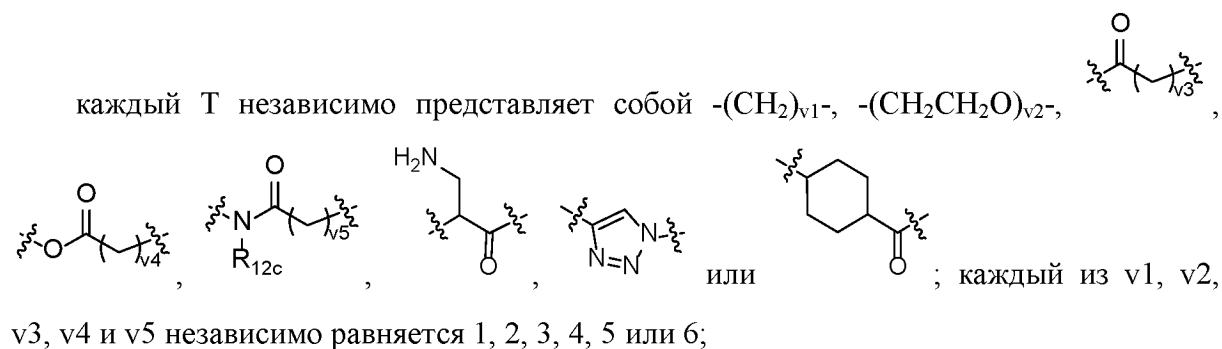
и $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{o7}-$;

каждый из $o1$, $o2$, $o3$, $o4$, $o5$, $o6$, $o7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

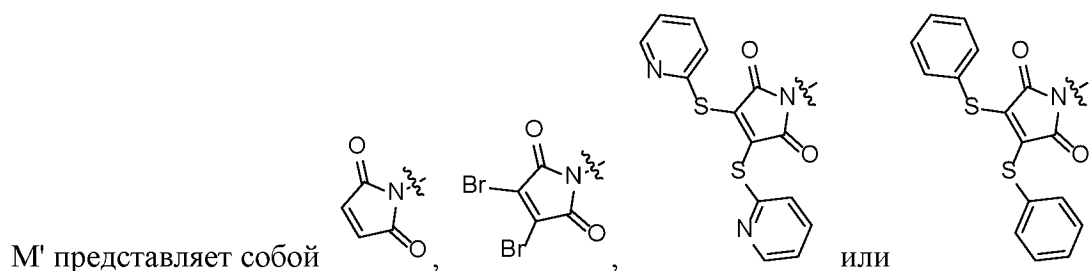
каждый из R_{12a} , R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил,

n-пропил, изопропил, $-\text{SO}_3\text{H}$, ,

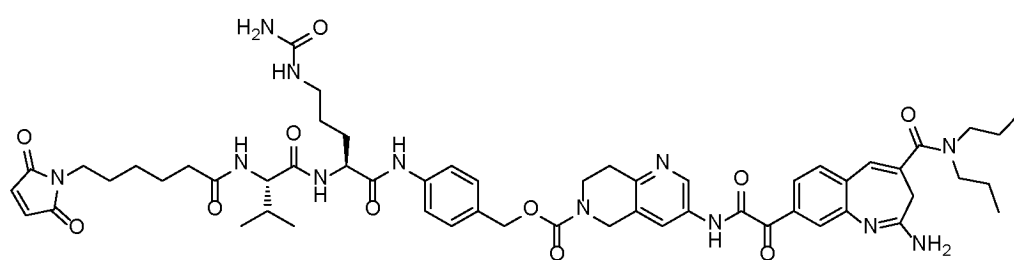
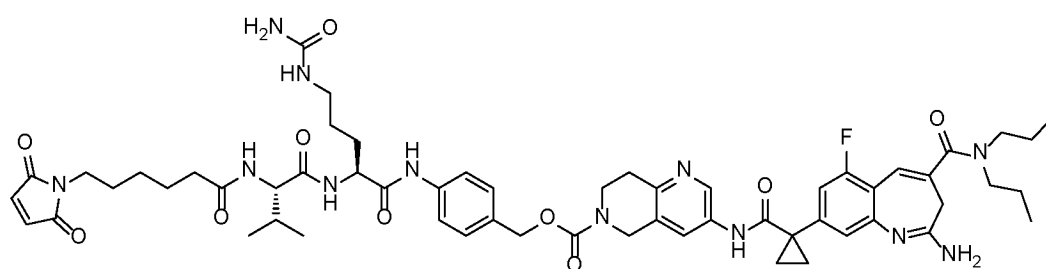
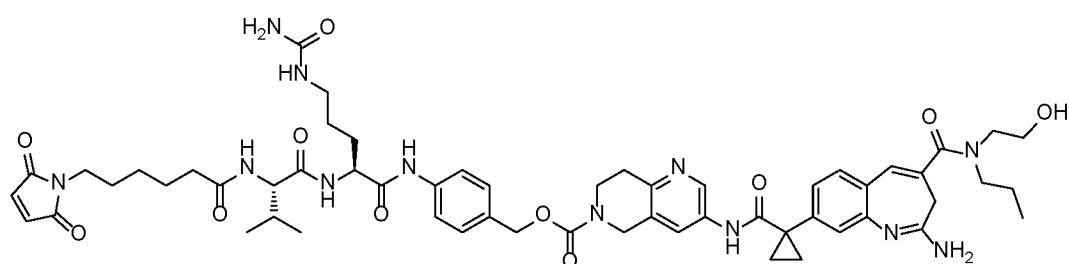
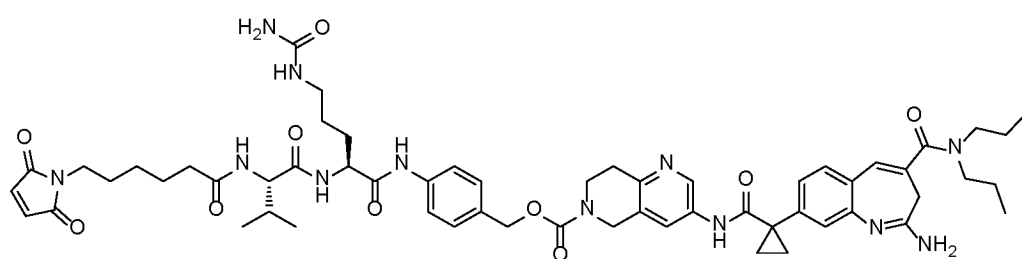
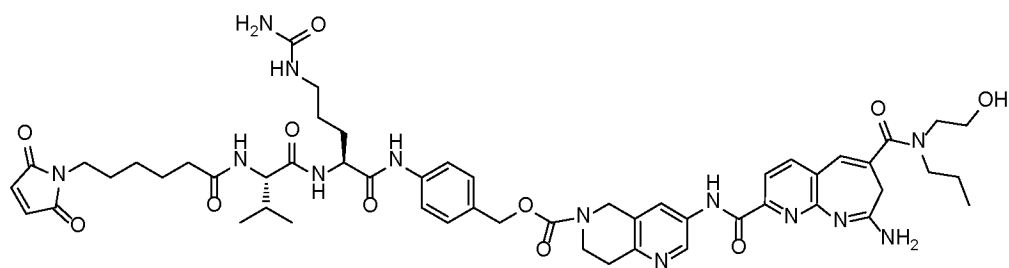
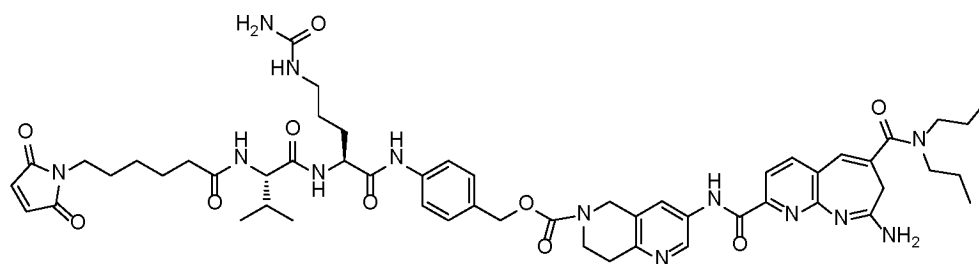
каждый из R_{13a} и R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

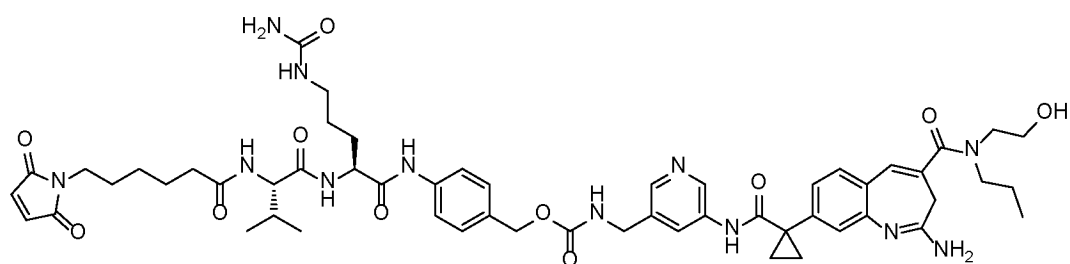
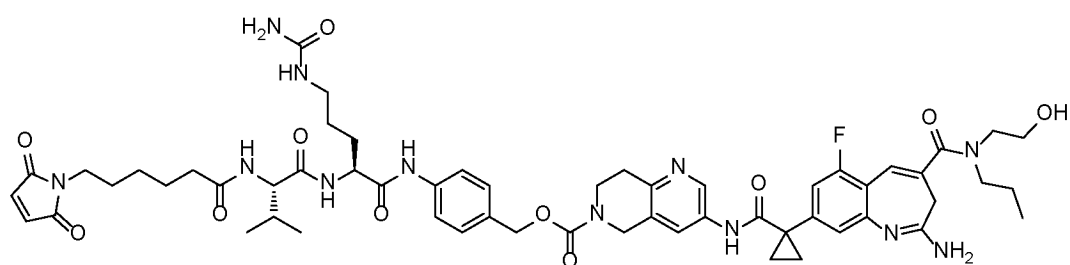
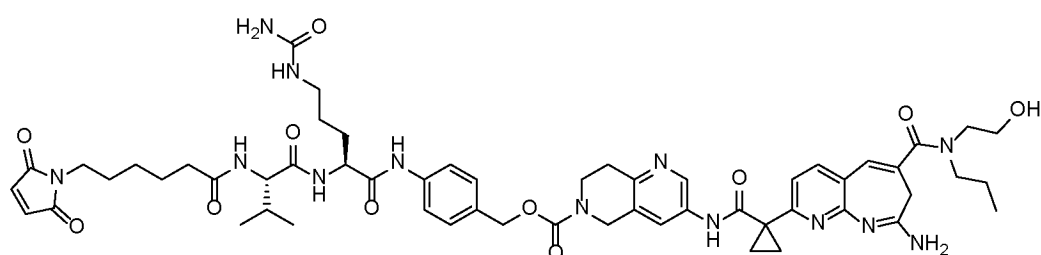
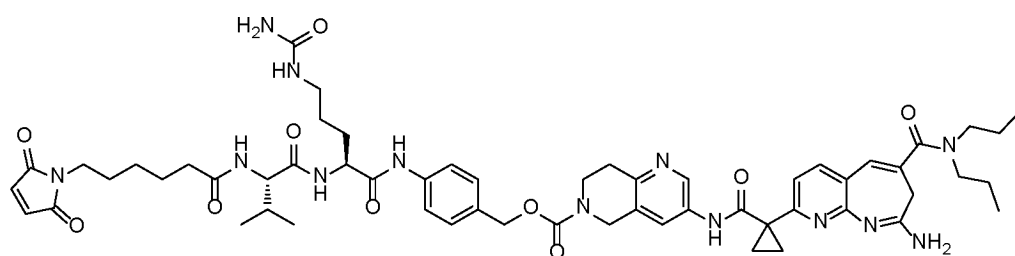
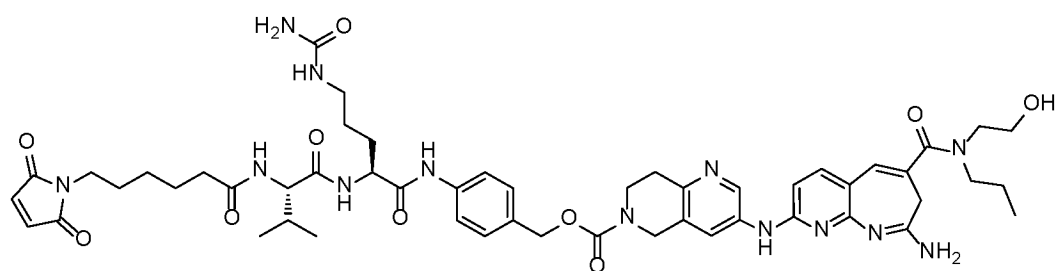
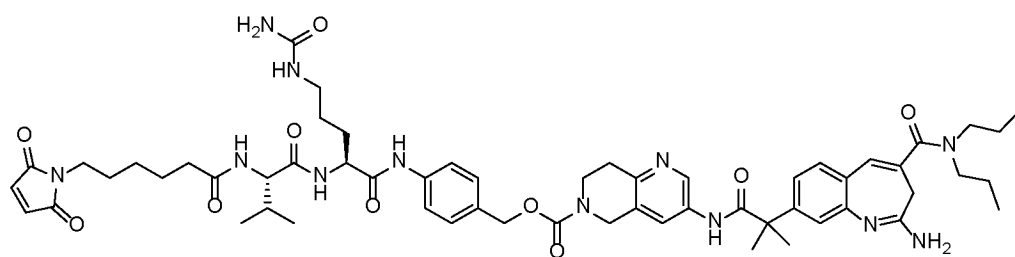
каждый T независимо представляет собой $-(\text{CH}_2)_{v1}-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{v2}-$, ; каждый из $v1$, $v2$, $v3$, $v4$ и $v5$ независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

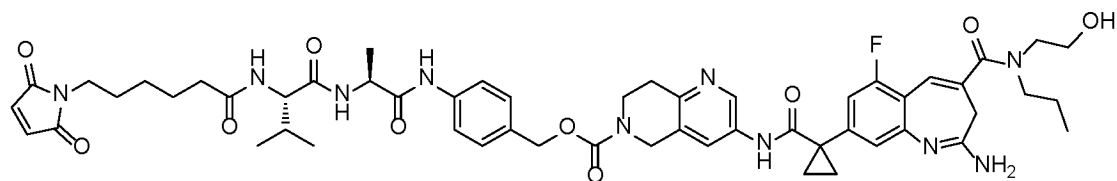
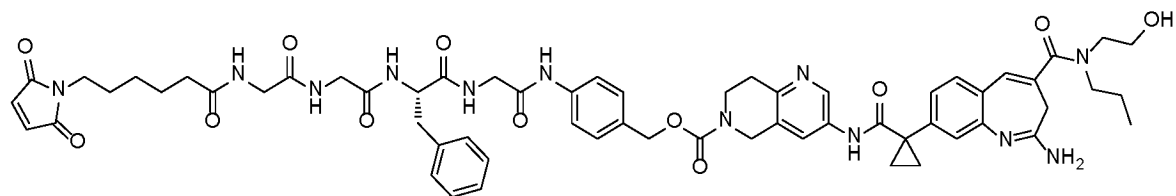
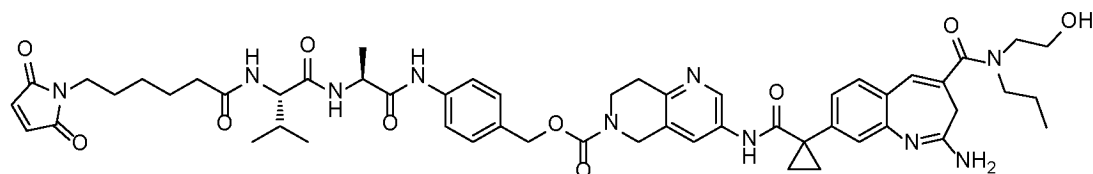
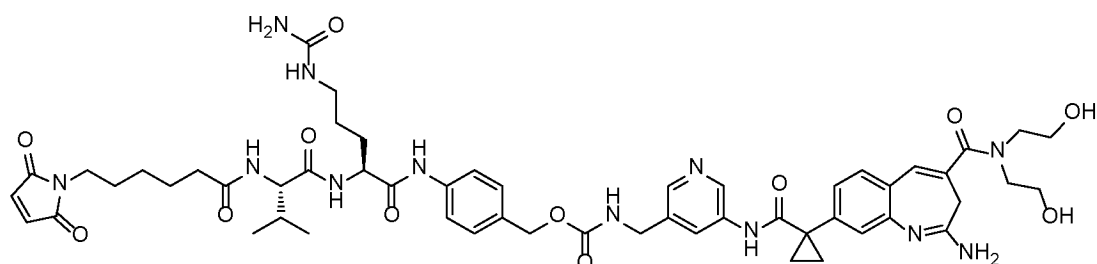
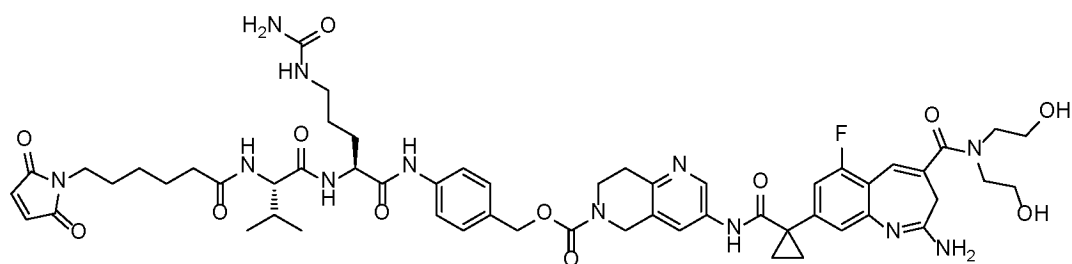
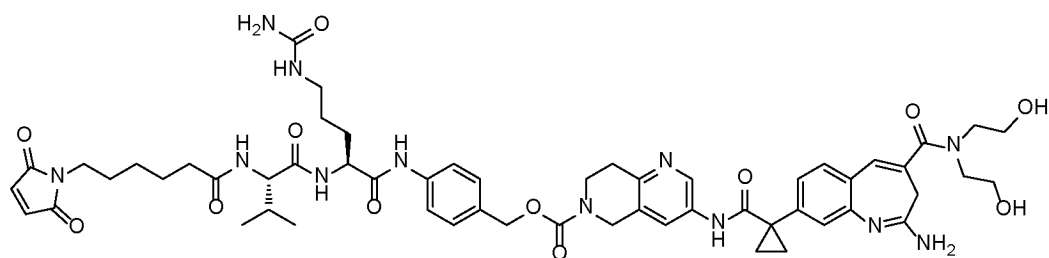
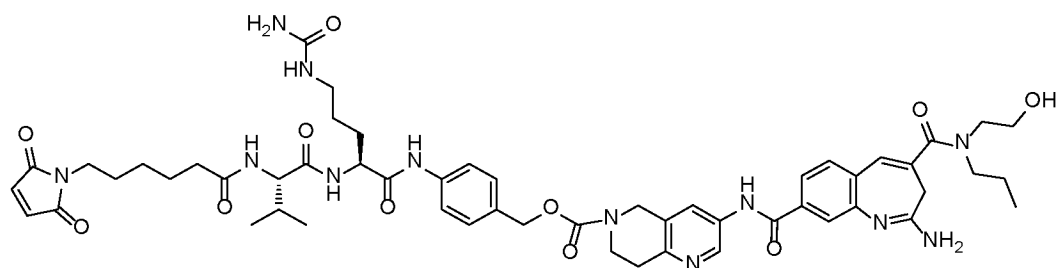
M' представляет собой

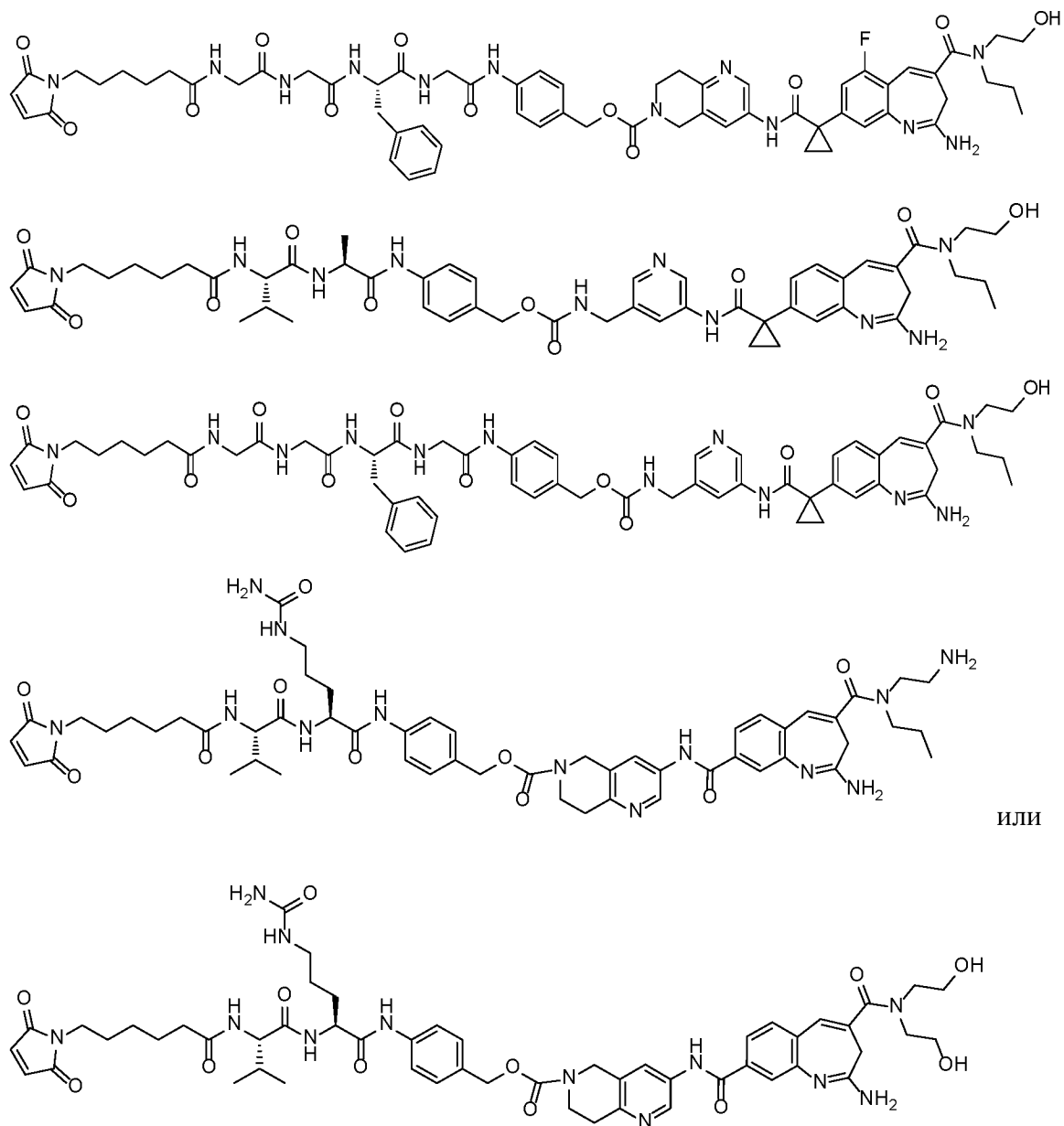


20. Соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемая соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 13-18, где соединение формулы II' представляет собой любое из следующих соединений:

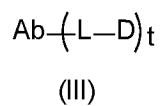








21. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль,



где Ab представляет собой антитело;

L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I по любому из пп. 1-11;

t принимает любое значение от 1 до 8.

22. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по п. 21, где иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III удовлетворяет одному или более из следующих условий:

zz) антитело содержит один или более антигенсвязывающих доменов, которые могут связываться с антигеном;

aaa) антитело содержит одну Fc-область;

bbb) антитело представляет собой моноклональное антитело;

ccc) D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R₇ соединения формулы I;

ddd) L представляет собой разлагаемый линкер или неразлагаемый линкер;

eee) t принимает любое значение от 2 до 5.

23. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по п. 22, где иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III удовлетворяет одному или более из следующих условий:

fff) антитело содержит один или два антигенсвязывающих домена, которые могут связываться с антигеном;

ggg) D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома

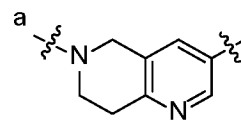
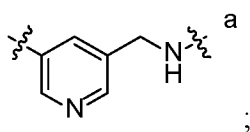
водорода во вторичном или первичном амине в R₇ соединения формулы I;

hhh) L представляет собой линкер, который может быть подвержен разложению лизосомными ферментами.

24. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по п. 23, где иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III удовлетворяет одному или более из следующих условий:

iii) антитело представляет собой антитело к HER2;

jjj) D присоединен к линкеру посредством а-конца в



или

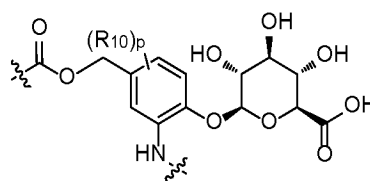
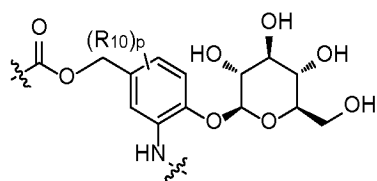
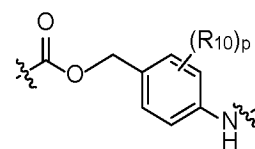
kkk) L представляет собой $\text{---}\xi\text{---}(\text{L}_5)^x\text{---}(\text{Z})^u\text{---}(\text{T})^w\text{---}\text{M---}\xi\text{---}$;

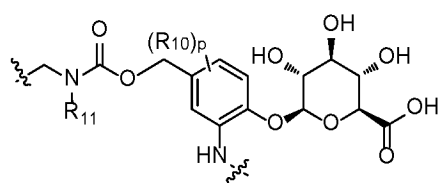
x равняется 0, 1, 2 или 3;

u равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

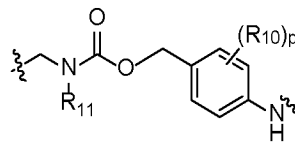
w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый L₅ независимо представляет собой

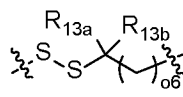
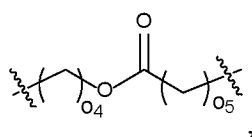
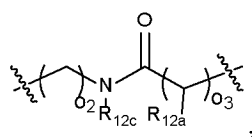
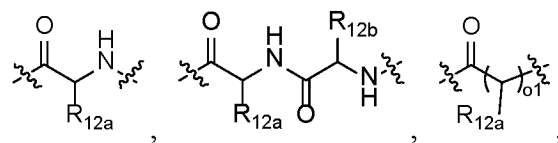




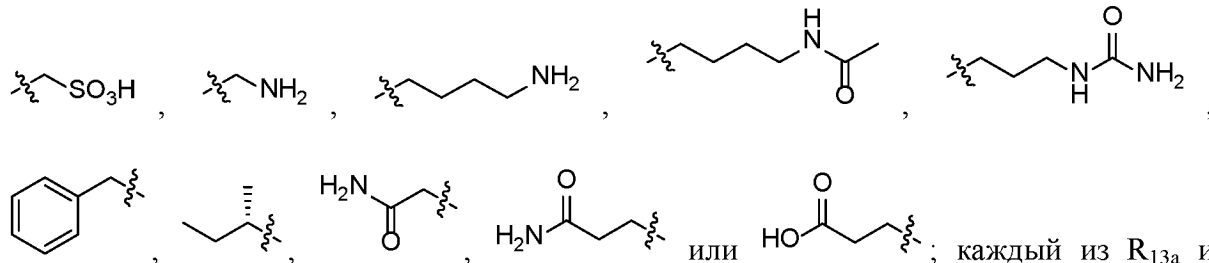
или

; p равняется 1, 2 или 3;

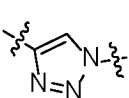
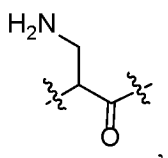
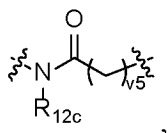
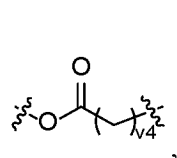
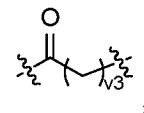
каждый R_{10} независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, нитро, циано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, $-OC(O)R_{11}$ или $-C(O)N(R_{11})_2$; R_{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкиламино- C_{1-6} алкил;

каждый Z независимо представляет собойи $-(CH_2CH_2O)_{o7-}$; каждый из $o1$, $o2$,

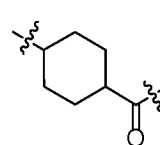
$o3$, $o4$, $o5$, $o6$, $o7$ независимо равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; каждый из R_{12a} , R_{12b} и R_{12c} независимо представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, $-SO_3H$,



R_{13b} независимо представляет собой водород или метил;

каждый T независимо представляет собой $-(CH_2)_{v1-}$, $-(CH_2CH_2O)_{v2-}$,

или

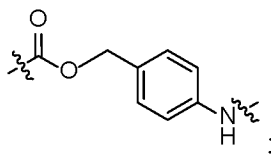
; каждый из $v1$, $v2$,

$v3$, $v4$ и $v5$ независимо равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

M представляет собой линкерную связь или головную часть линкера.

25. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по п. 24, где иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III удовлетворяет одному или более из следующих условий:

III) антитело представляет собой трастузумаб;



mmm) L_5 представляет собой

nnn) карбонильный конец в L_5 присоединен к D;

ooo) Z представляет собой аминокислоту;

ppp) $-\text{Z}-$ представляет собой пептидную цепь;

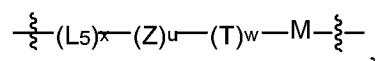
qqq) карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;



sss) карбонильный конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;

ttt) аминоконец в M присоединен к отличному от карбонильного концу в T.

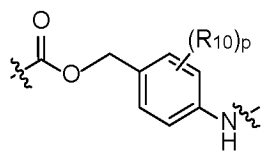
26. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по п. 25, где L представляет собой



x равняется 1;

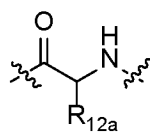
и равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 1;



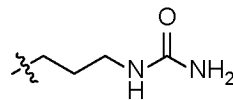
L₅ представляет собой ; p равняется 1; R₁₀ представляет собой

водород; карбонильный конец в L₅ присоединен к D;

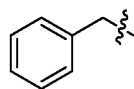


каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,

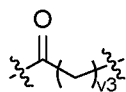


или

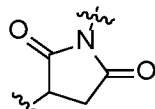


; карбонильный конец в $-\text{Z}-(\text{Z})-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L₅;

T представляет собой ; v₃ равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный



конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-(\text{Z})-\text{Z}-$;



M представляет собой , аминоконец в M присоединен к отличному от карбонильного концу в T.

27. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 21-26, где определение иммуностимулирующего конъюгата на основе антитела формулы III является таким, как описано в любой из следующих схем:

схема 27-1:

Ab представляет собой антитело;

L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в соединении формулы I;

t принимает любое значение от 1 до 8;

схема 27-2:

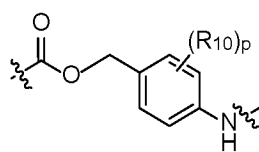
Ab представляет собой моноклональное антитело к HER2;

L представляет собой $-\frac{z}{z}-(L_5)^x-(Z)^u-(T)^w-M-\frac{z}{z}-$

x равняется 1;

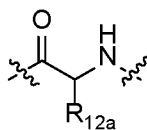
u равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 1;



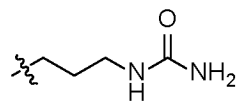
L₅ представляет собой ; p равняется 1; R₁₀ представляет собой

водород; карбонильный конец в L₅ присоединен к D;

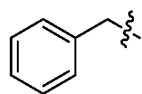


каждый Z независимо представляет собой ; каждый R_{12a} независимо

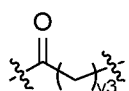
представляет собой водород, метил, этил, *n*-пропил, изопропил,



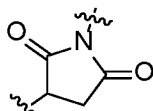
или

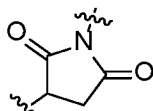


; карбонильный конец в $-\text{Z}-$ присоединен к аминоконцу в L_5 ;

T представляет собой ; v_3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6; карбонильный

конец в T присоединен к аминоконцу в $-\text{Z}-$;



M представляет собой , аминоконец в M присоединен к отличному от карбонильного концу в T;

D представляет собой группу, образованную за счет потери одного атома водорода в R_7 соединения формулы I;

t принимает любое значение от 1 до 8;

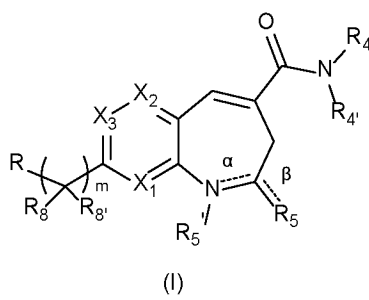
схема 27-3:

Ab представляет собой антитело;

L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

t принимает любое значение от 1 до 8;

D представляет собой соединение формулы I;



α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR₂, X_2 представляет собой N или CR₃, и X_3 представляет собой N или CR₁; в случае если X_1 представляет собой CR₂, X_2 представляет собой CR₃, и X_3 представляет собой CR₁, m равняется 1;

R представляет собой -C(O)-L₁-R₇, -C(O)-NR₉-L₁-R₇, -C(S)-NR₉-L₁-R₇, -NR₉-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-L₁-R₇, -NR₉-C(O)-NR₉-L₁-R₇, -O-L₁-R₇, -S(O)₂-NR₉-L₁-R₇, -CH=CH-L₁-R₇ или -S(O)₂-L₁-R₇;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, -L₂-OR_a или -L₂-NR_aR_b;

каждый из R₄ и R₄' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R₄ или R₄' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, -L₂-OR_a, -L₂-OC(O)R_a, -L₂-NR_aR_b, -L₂-NR_aC(O)OR_b, -L₂-NR_aC(O)NR_aR_b, -L₂-NR_bC(NR_b)NR_aR_b и -L₂-C(O)OR_b; или R₄ и R₄' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную

гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-OC(O)R_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

$R_{5'}$ отсутствует или $R_{5'}$ представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксила, amino, циано, оксо,

алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при этом Cy^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, amino, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно

замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-OC(O)-L_4-R_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь, присоединенную к L; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь, присоединенную к L;

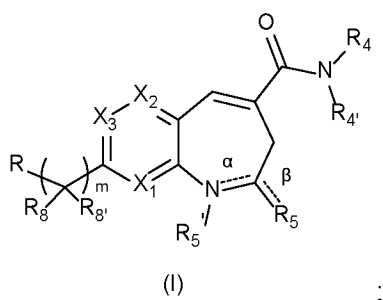
схема 27-4:

Ab представляет собой антитело;

L представляет собой линкер, который присоединяет Ab к D;

t принимает любое значение от 1 до 8;

D представляет собой соединение формулы I, его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль:



α и β независимо представляют собой одинарную связь или двойную связь; по меньшей мере одна, выбранная из группы α и β , представляет собой одинарную связь;

m равняется 0 или 1;

X_1 представляет собой N или CR_2 , X_2 представляет собой N или CR_3 , и X_3 представляет собой N или CR_1 ; в случае если X_1 представляет собой CR_2 , X_2 представляет собой CR_3 , и X_3 представляет собой CR_1 , m равняется 1;

R представляет собой $-C(O)-L_1-R_7$, $-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-C(S)-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-L_1-R_7$, $-NR_9-C(O)-NR_9-L_1-R_7$, $-O-L_1-R_7$, $-S(O)_2-NR_9-L_1-R_7$, $-CH=CH-L_1-R_7$ или $-S(O)_2-L_1-R_7$;

каждый из R_1 , R_2 и R_3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, амина, циано, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

каждый из R_4 и R_4' независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкилалкил, арилалкил или гетероарилалкил; при этом R_4 или R_4' являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$; или R_4 и R_4' вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную гетероциклоалкильную группу; 3-8-членная гетероциклоалкильная группа является незамещенной или дополнительно замещенной в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из галогена, циано, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ и $-L_2-C(O)OR_b$;

R_5 представляет собой $=O$, $=NR_a$, $-OR_a$ или $-NR_aR_b$;

R_5' отсутствует или R_5' представляет собой $-R_c$, $-L_2-OR_a$, $-L_2-NR_aR_b$, $-L_2-NR_aC(O)OR_b$, $-L_2-NR_aC(O)NR_aR_b$, $-L_2-NR_bC(NR_b)NR_aR_b$ или $-L_2-C(O)OR_b$;

R_7 представляет собой фенил, 5-6-членный гетероарил, 3-8-членный гетероциклоалкил или группу, представляющую собой 8-12-членное конденсированное кольцо; при этом R_7 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, $-R_c$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино;

каждый из R_8 и $R_{8'}$ независимо представляет собой водород, галоген или алкил, и R_8 или $R_{8'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из $-L_3-W$, галогена, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и алкиламино; каждый из R_8 и $R_{8'}$ представлены независимыми заместителями, или R_8 и $R_{8'}$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксо, тио, C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членную гетероциклоалкильную группу; C_{1-6} алкилен, C_{3-10} циклоалкил или 3-10-членная гетероциклоалкильная группа являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из дейтерия, галогена, гидроксид, амино, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-L_2-OR_a$ и $-L_2-NR_aR_b$;

R_9 представляет собой водород, алкил, галогеналкил, $-L_2-OR_a$ или $-L_2-NR_aR_b$;

W представляет собой Cy^1 , $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_e$, $-OC(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)OR_e$, $-C(O)R_e$, $-C(O)NR_eR_{e'}$, $-C(O)NR_eS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_eR_{e'}$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_e)C(O)R_{e'}$, $-P(O)(OR_e)_2$, $-P(O)(OR_e)R_{e'}$, $-OP(O)(OR_e)_2$ или $-B(OR_e)_2$;

Cy^1 представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; при

этом Su^1 является незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или более заместителями, выбранными из галогена, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, алкенила, алкинила, циано, $-R_c$, $-L_4-SR_d$, $-L_4-OC(O)R_e$, $-L_4-C(O)OR_e$, $-L_4-C(O)R_e$, $-L_4-C(O)NR_eR_{e'}$, $-L_4-NR_dC(O)R_e$, $-L_4-NR_dS(O)_2R_e$, $-L_4-S(O)_{1-2}R_e$, $-L_4-S(O)_2NR_eR_{e'}$, $-L_4-OR_d$ и $-L_4-NR_eR_{e'}$;

каждый из L_1 , L_2 , L_3 и L_4 независимо представляет собой линкерную связь, C_{1-6} алкилен, C_{2-6} алкенилен или C_{2-6} алкинилен; L_1 , L_2 , L_3 или L_4 являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении одним или более заместителями, выбранными из оксо, гидроксила, амина, галогена, циано, алкила, галогеналкила, алкокси и галогеналкокси;

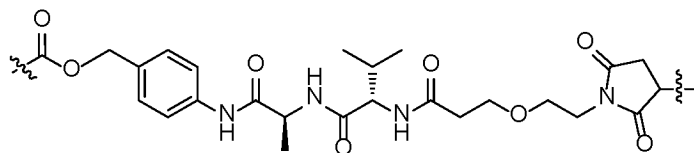
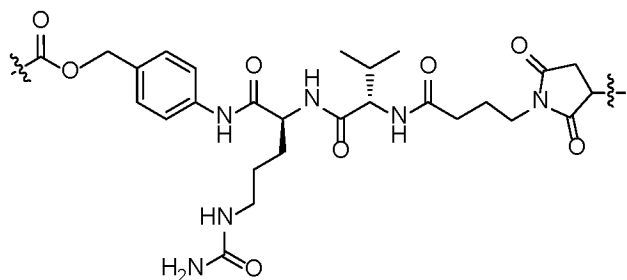
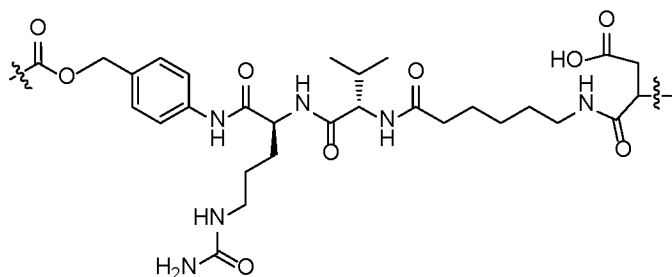
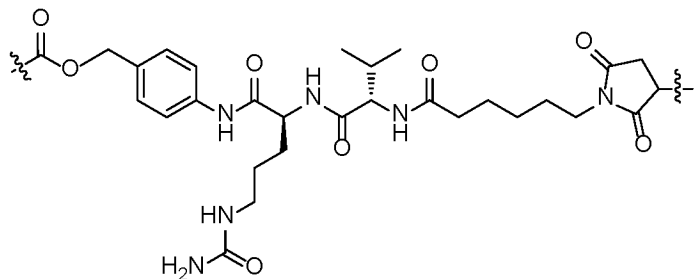
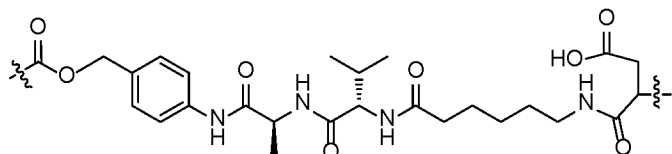
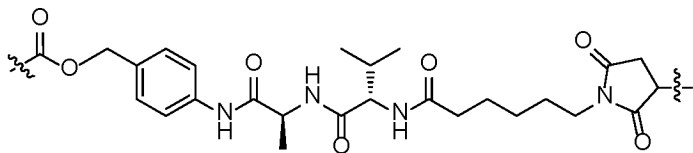
каждый из R_a , R_b , R_d , R_e и $R_{e'}$ независимо представляет собой $-R_c$, амина, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил, 3-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил, фенил- C_{1-6} алкил или 5-10-членный гетероарил- C_{1-6} алкил; при этом R_a , R_b , R_d , R_e или $R_{e'}$ являются незамещенными или необязательно замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из $-OR_f$, $-NR_fR_{f'}$, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и галоген- C_{1-6} алкокси;

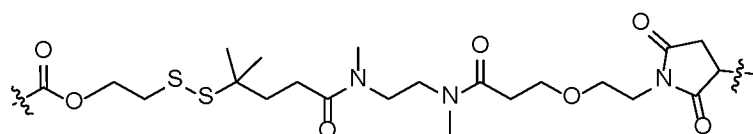
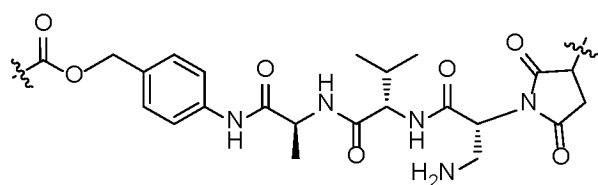
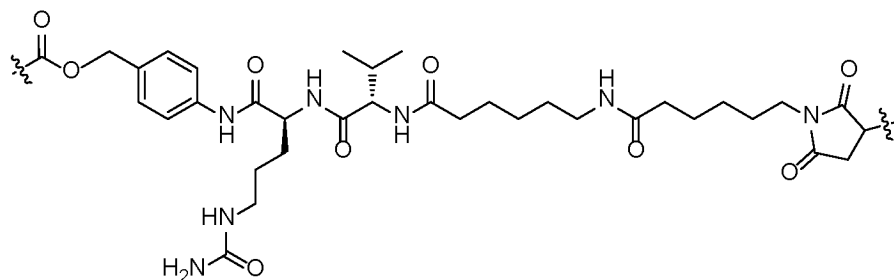
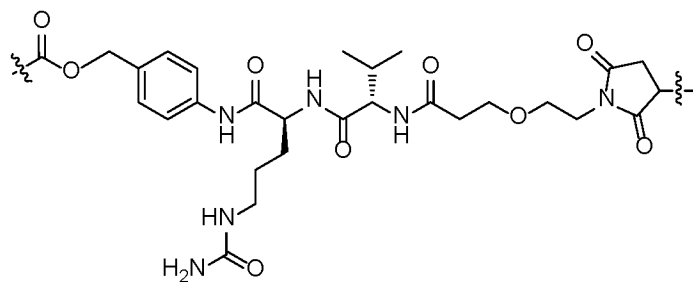
каждый из R_f и $R_{f'}$ независимо представляет собой $-R_c$, $-NHR_c$ или C_{1-6} алкил;

каждый R_c независимо представляет собой водород или линкерную связь, присоединенную к L ; по меньшей мере один R_c в D представляет собой линкерную связь, присоединенную к L .

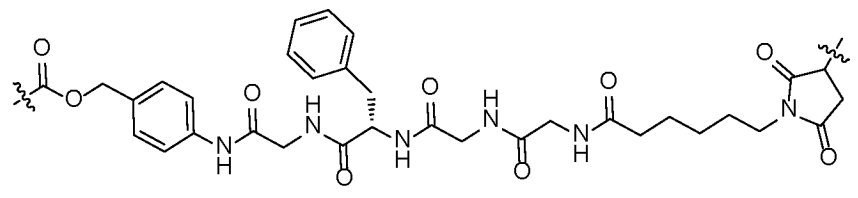
28. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его

фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 21-26, где линкер характеризуется любой из следующих структур:



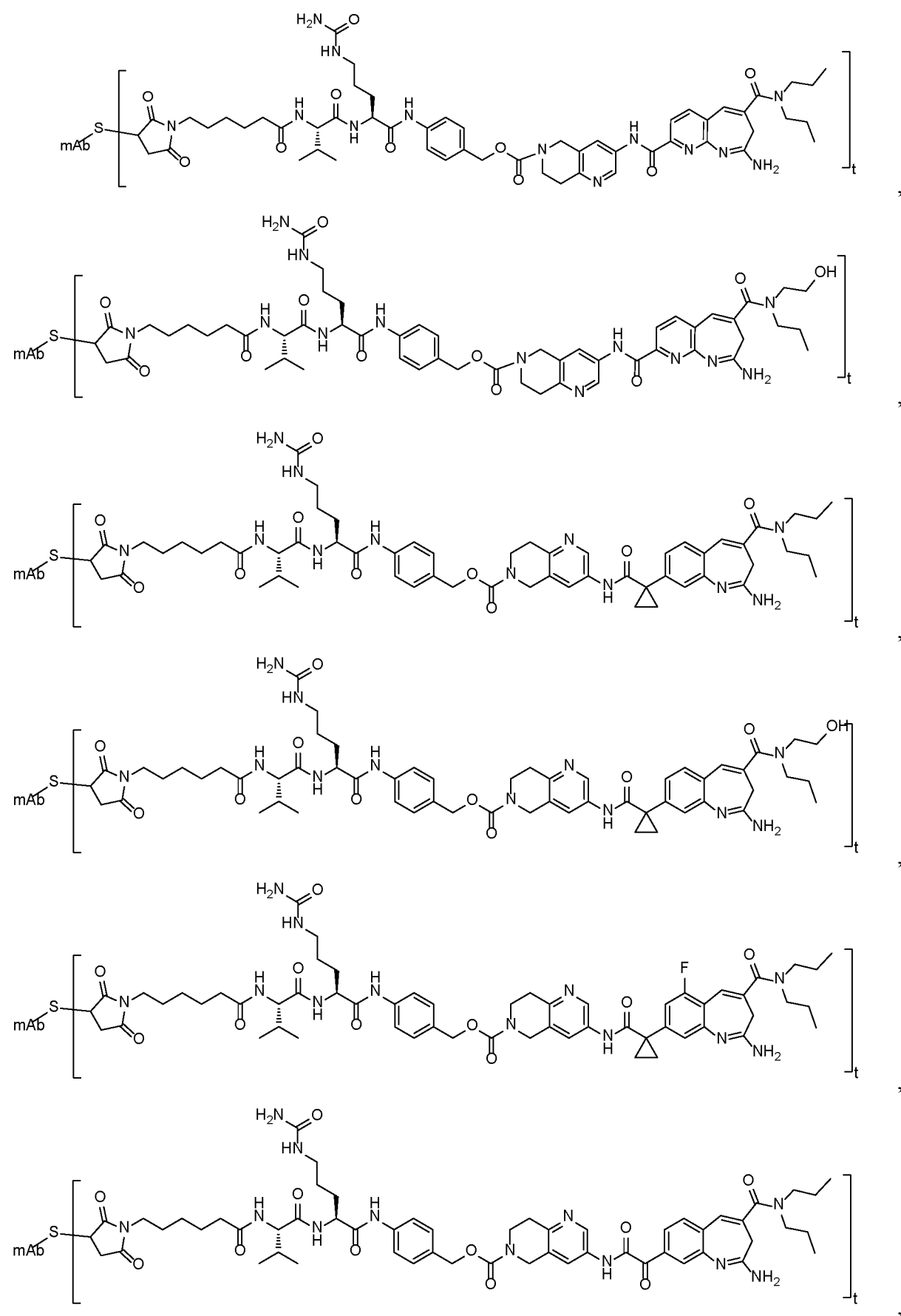


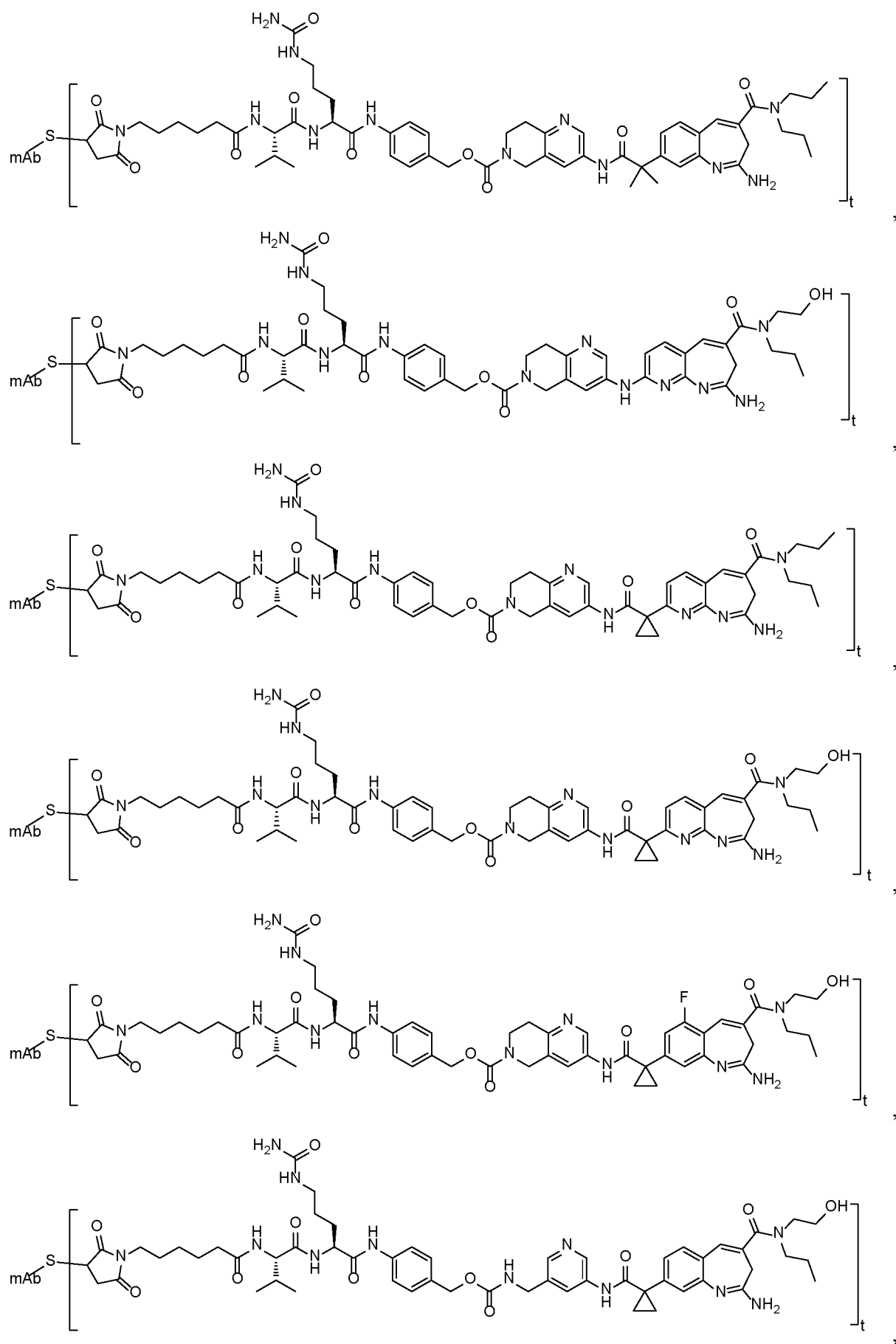
или

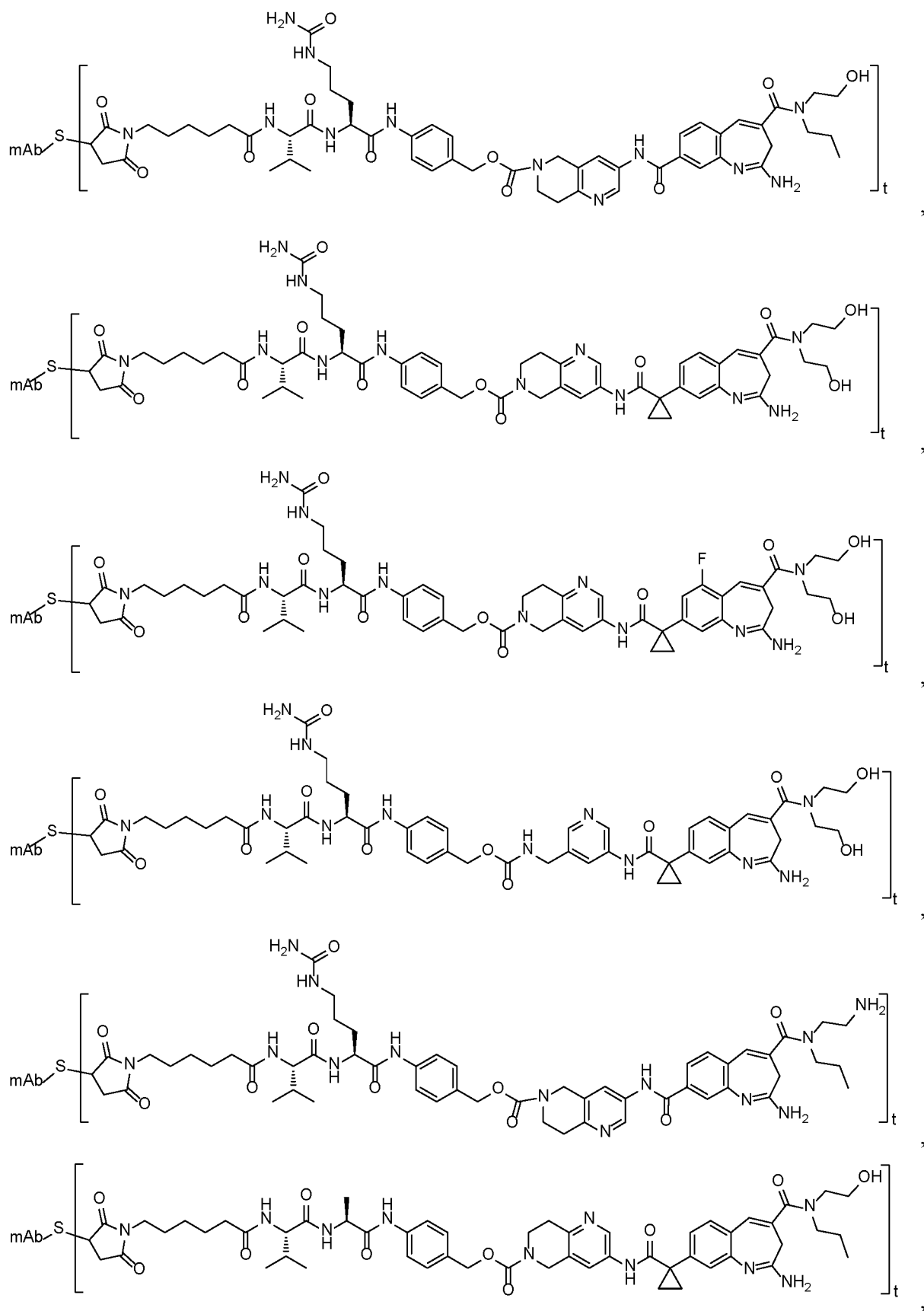


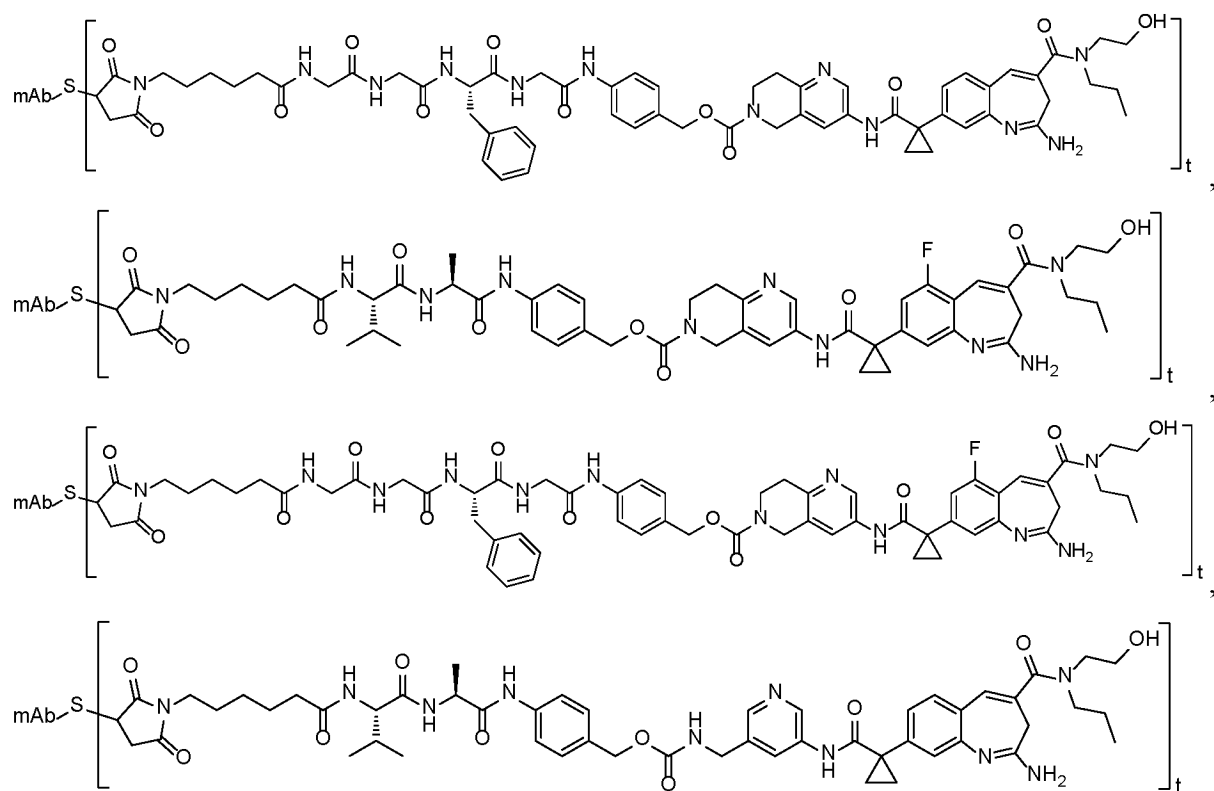
карбонильный конец в линкере присоединен к D.

29. Иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 21-26, где иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III характеризуется любой из следующих структур:

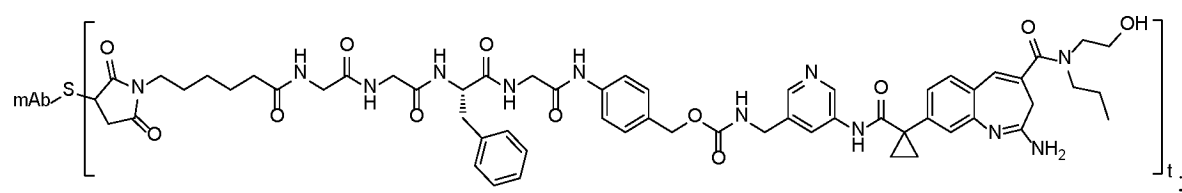








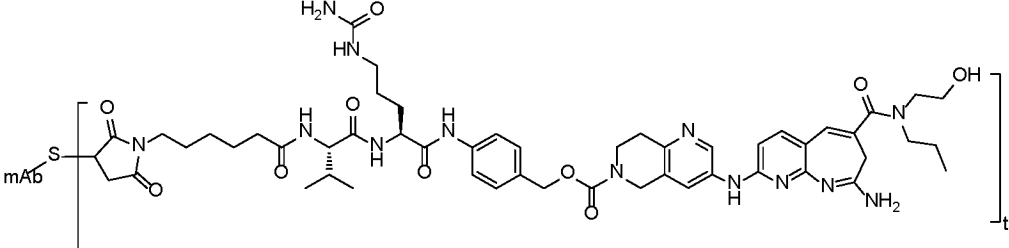
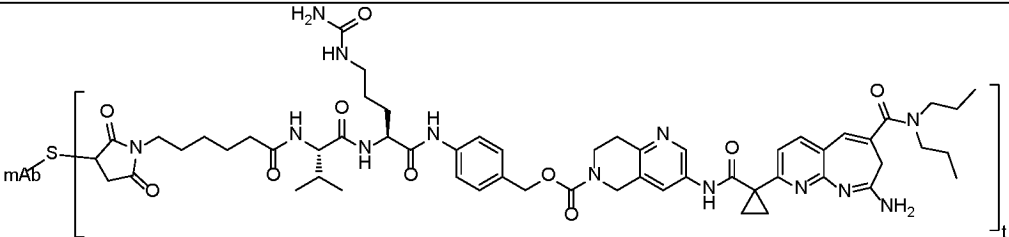
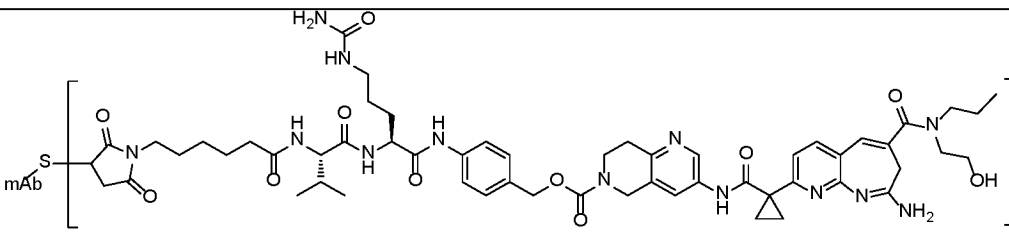
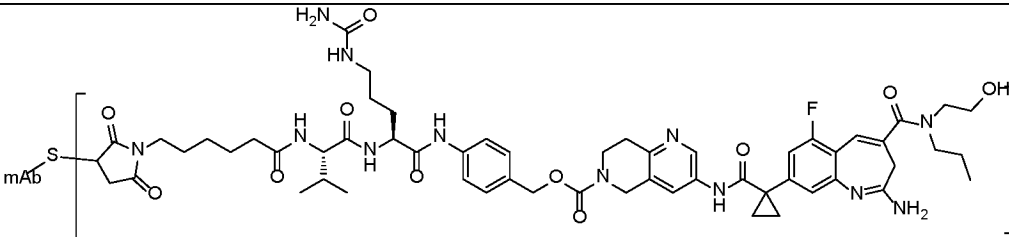
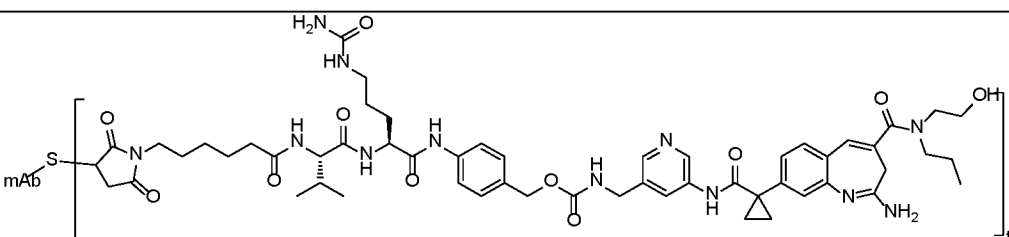
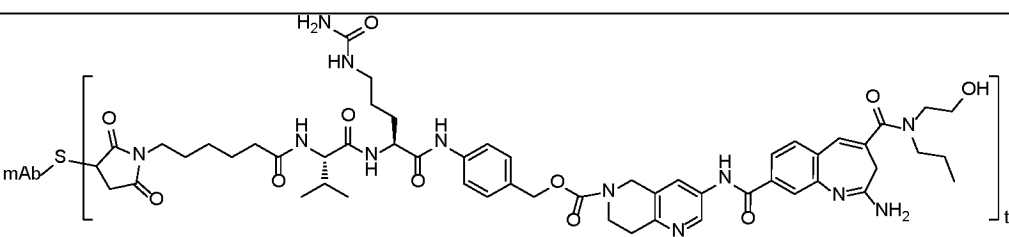
ИЛИ



например,

Структура	t
	4,27

Структура	t
	4,39
	4,14
	4,57
	4,14
	4,23
	4,29

Структура	t
	4,04
	4,16
	4,28
	3,93
	4,72
	4,61

Структура	t
	4,45
	4,39
	4,35
	3,21
	4,03
	3,86
	3,98

[illegible]

30. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество К и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

при этом вещество К представляет собой вещество К-1, вещество К-2 или вещество К-3;

вещество К-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11;

вещество К-2 представляет собой соединение формулы II', его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 13-20;

вещество К-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 21-29.

31. Фармацевтическая композиция по п. 30, где фармацевтическая композиция удовлетворяет одному или более из следующих условий:

иш) вещество К представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль;

vvv) количество вещества К представляет собой терапевтически эффективное количество;

www) фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество предусматривает фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или средство для составления;

xxx) фармацевтическая композиция вводится посредством следующих путей: внутримышечного, внутрибрюшинного, внутривенного, подкожного, внутрикожного или местного введения.

32. Применение вещества К или фармацевтической композиции по п. 30 или п. 31 в изготовлении лекарственного препарата;

при этом вещество К представляет собой вещество К-1, вещество К-2 или вещество К-3;

вещество К-1 представляет собой соединение формулы I, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11;

вещество К-2 представляет собой соединение формулы II, его сольват, его фармацевтически приемлемую соль или сольват его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 13-20;

вещество К-3 представляет собой иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 21-29;

лекарственный препарат представляет собой 1) лекарственный препарат, который обеспечивает регуляцию Т-клеток и других иммунных клеток, 2) лекарственный препарат, который обеспечивает лечение и/или облегчение проявлений опухолей или вирусных инфекционных заболеваний, или 3) лекарственный препарат, который обеспечивает лечение, облегчение проявлений и/или предупреждение TLR8-опосредованных связанных заболеваний.

33. Применение по п. 32, где применение удовлетворяет одному или более из следующих условий:

ууу) вещество К представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или иммуностимулирующий конъюгат на основе антитела формулы III или фармацевтически приемлемую соль;

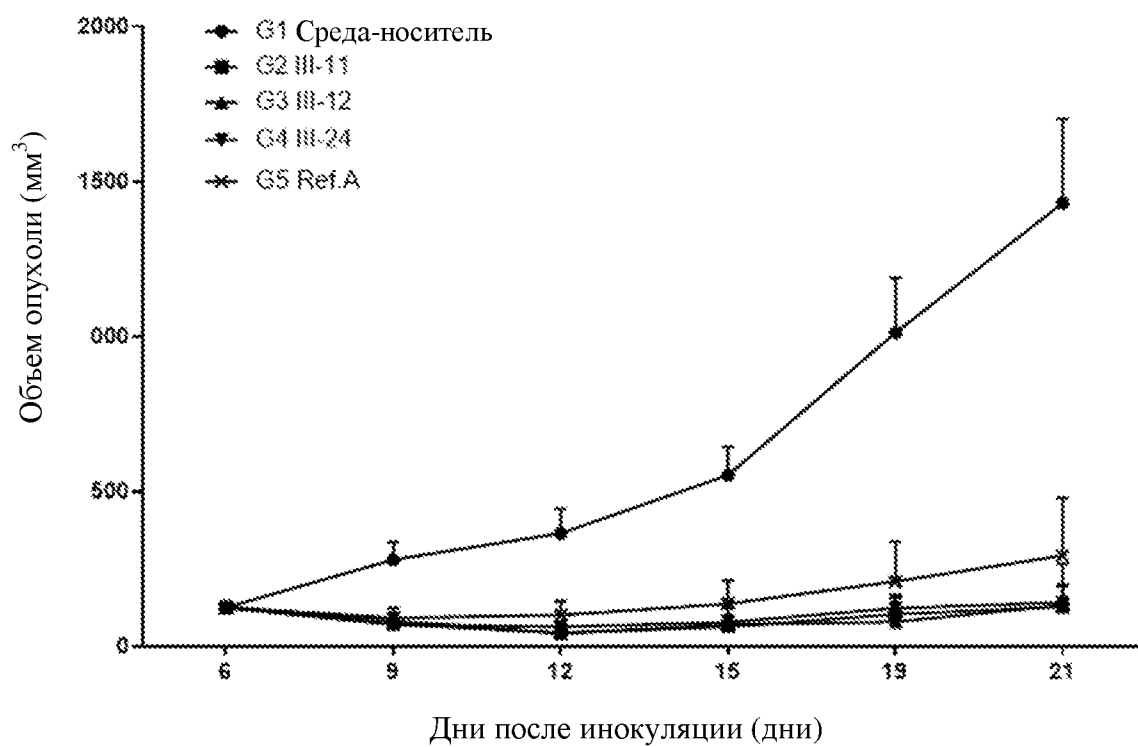
zzz) количество вещества К представляет собой терапевтически эффективное

количество;

aaaa) TLR8-опосредованные связанные заболевания относятся к опухолям или вирусным инфекционным заболеваниям;

bbbb) опухоль представляет собой злокачественную опухоль.

ГРАФИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ



Фигура 1