(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202393362 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.17

(22) Дата подачи заявки
2022.05.27

(51) Int. Cl. ***C07D 491/22*** (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 47/50 (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНА, КОНЪЮГАТЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

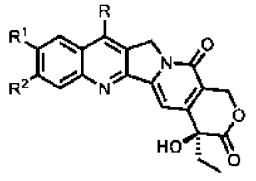
(31) **63/194,138; 63/203,667; 63/290,587**
(32) **2021.05.27; 2021.07.27; 2021.12.16**
(33) **US**
(86) **PCT/CA2022/050864**
(87) **WO 2022/246576 2022.12.01**

(71) Заявитель:
ЗАЙМВОРКС БиСи ИНК. (CA)

(72) Изобретатель:
Петерсен Марк Эдмунд, Брант Майкл Дж., Коломбо Раффаэле, Рич Джеймс Р., Ласалль Мануэль Мишель Огюст, Барншер Стюарт Дэниел, Дас Самир (CA)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны аналоги камптотецина по формуле (I) и конъюгаты, содержащие аналоги камптотецина. Аналоги и конъюгаты камптотецина можно использовать в качестве терапевтических средств, особенно при лечении рака, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.



202393362 A1

202393362 A1

АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНА, КОНЬЮГАТЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к области терапии и, в частности, к аналогам камптотецина, конъюгатам, содержащим аналоги камптотецина, и их применению в терапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Камптотецин представляет собой натуральный продукт, ингибирующий топоизомеразу I и обладающий широким спектром противоопухолевой активности. Однако камптотецин плохо растворим, что делает его непригодным для клинических исследований. Таким образом, значительные усилия были направлены на идентификацию аналогов или производных камптотецина со свойствами, более подходящими для терапевтического применения. Два производных, иринотекан и топотекан, были одобрены для лечения рака. Иринотекан представляет собой пролекарство, которое *in vivo* превращается в более активный аналог SN-38. Третье производное, белотекан, было одобрено в Корее.

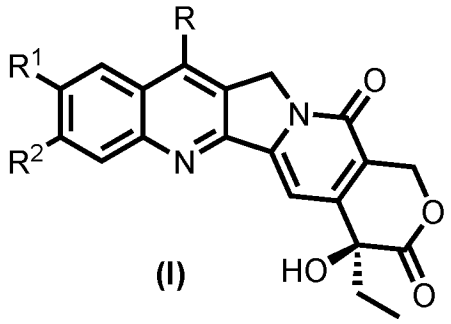
[0003] Аналоги камптотецина также были разработаны в качестве полезной нагрузки для конъюгатов антитело-лекарственное средство (КАЛС). Два таких КАЛС были одобрены для лечения рака. Трастузумаб дерукстекан (Enhertu™), в котором аналог камптотецина, дерукстекан (Dxd), конъюгирован с антителом к HER2, трастузумаб, через расщепляемый линкер на основе тетрапептида, и сацитузумаб говитекан (Trodelvy™), в котором аналог камптотецина, SN-38 конъюгирован с антителом к Trop-2, сацитузумабом, через гидролизуемый, pH-чувствительный линкер.

[0004] Описаны другие аналоги и производные камптотецина, а также содержащие их КАЛС. См., например, международные публикации (PCT) WO 2019/195665; WO 2019/236954; WO 2020/200880 и WO 2020/219287.

[0005] Эта вводная информация предоставляется с целью предоставления известной информации, которая, по мнению заявителя, может иметь отношение к настоящему изобретению. Не предполагается ни признания в обязательном порядке, ни должно быть истолкования того, что любая предшествующая информация представляет собой предшествующий уровень техники в отношении заявленного изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем документе описаны соединения-аналоги камптотецина, конъюгаты, содержащие данные соединения, и способы лечения с применением данных соединений и конъюгатов. В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I):



(I)

где:

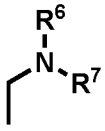
R^1 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$, и

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$,

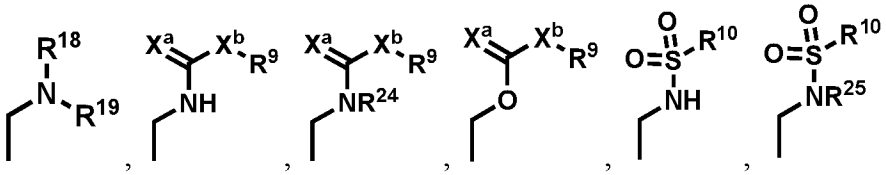
и где:

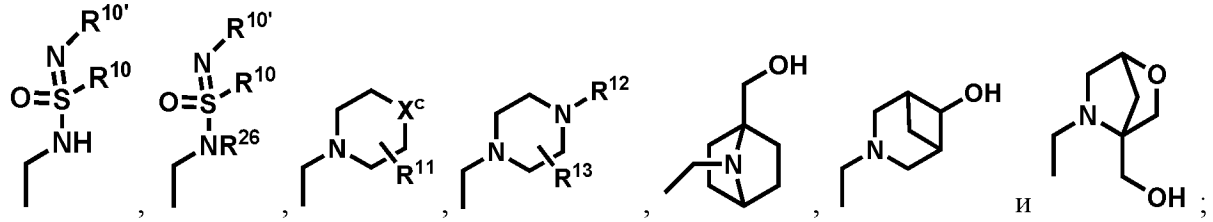
когда R^1 представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^3 или R^4, и когда R^1 не представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^4;

R^3 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,



, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^4 выбран из: 



;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и $-C(O)R^{17}$;

R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

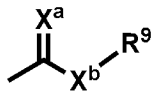
каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

$R^{10'}$ выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, и –

(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$,

при условии, что соединение не является (S)-9-амино-11-бутил-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дионом.

[0007] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^1 представляет собой NH_2, и R^2 не представляет собой -H.

[0008] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0009] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования пролиферации раковых клеток, включающему приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I). Другой аспект относится к способу уничтожения раковых клеток, включающему приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения Формулы (I).

[0010] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I). Другой аспект относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I).

Другой аспект относится к способу лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения Формулы (I).

[0011] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению Формулы (I) для применения в терапии. Другой аспект относится к соединению Формулы (I) для применения при лечении онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

[0012] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения Формулы (I) при производстве лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

[0013] Другой аспект настоящего изобретения относится к конъюгату, имеющему формулу (X):

$T-[L-(D)_m]_n$

(X)

где:

T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

D представляет собой аналог камптотецина, как описано в данном документе;

m равно целому числу от 1 до 4, и

n равно целому числу от 1 до 10.

[0014] Другой аспект настоящего изобретения относится к конъюгату, имеющему Формулу (X):

$T-[L-(D)_m]_n$

(X)

где:

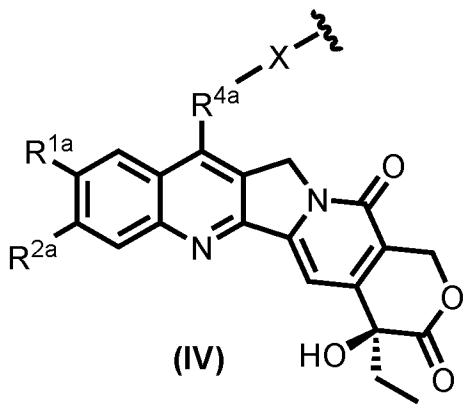
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

D представляет собой соединение Формулы (IV):

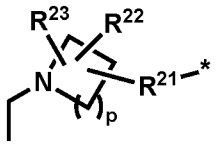
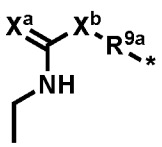
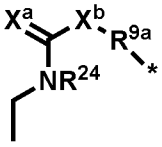
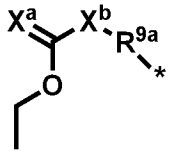
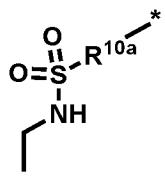
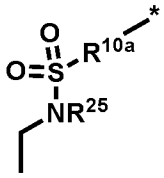
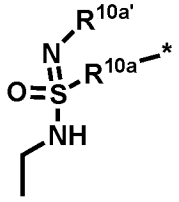
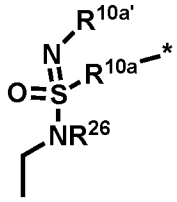
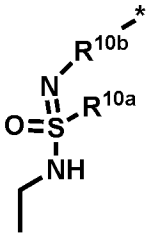
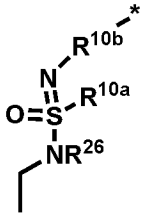
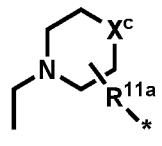
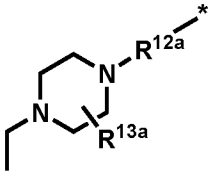


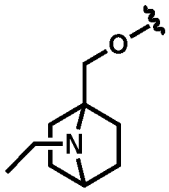
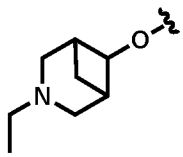
(IV)

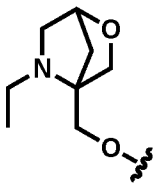
где:

R^{1a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$;

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{4a} выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p представляет собой 1, 2, 3 или 4; или

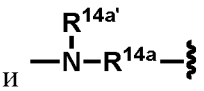
X представляет собой O, и R^{4a}-X- выбран из:  и 

 ;

R^{5a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $–C_3$-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и $–(C_1$-C_6 алкил)-арила;

R^{8a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $–C_3$-C_8 циклоалкила и $–C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

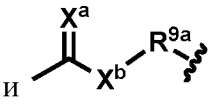
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкил;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

обозначает точку присоединения к линкеру, L.

[0015] Другой аспект настоящего изобретения относится к конъюгату, имеющему Формулу (X):

T-[L-$(D)_m$]$_n$

(X)

где:

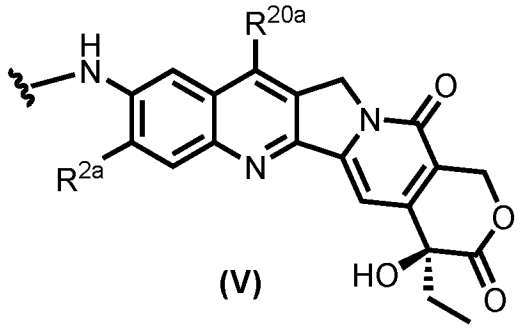
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

D представляет собой соединение Формулы (V):

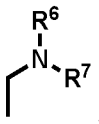
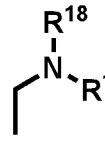
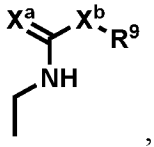


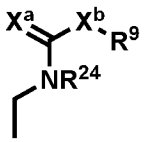
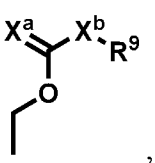
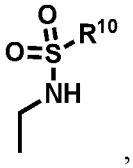
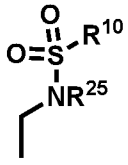
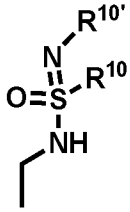
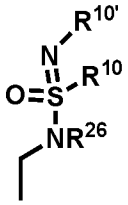
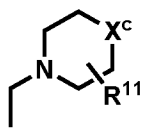
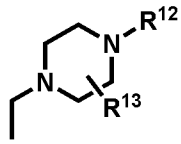
(V)

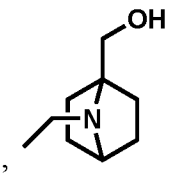
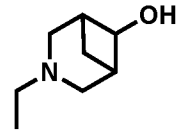
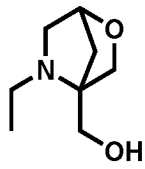
где:

R^{2a} выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^{20a} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,

 , $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

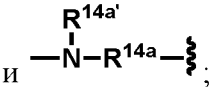
 ,  и  ;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и $-C(O)R^{17}$;

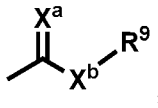
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10a} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

$R^{10a'}$ выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

обозначает точку присоединения к линкеру, L.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к конъюгату, имеющему Формулу (X):

T-[L-$(D)_m$]$_n$

(X)

где:

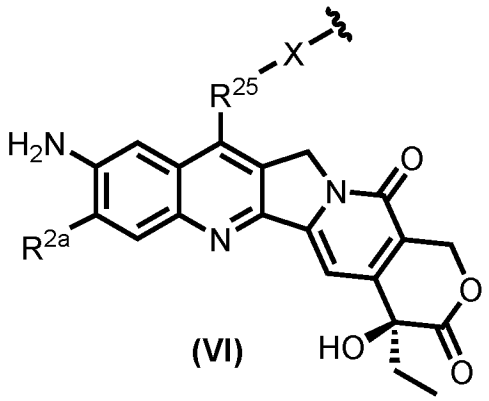
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

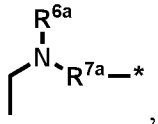
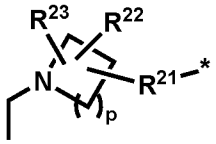
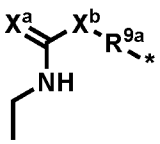
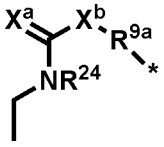
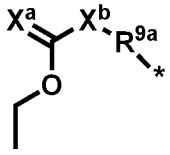
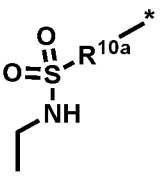
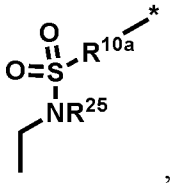
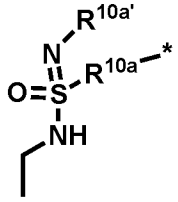
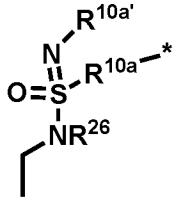
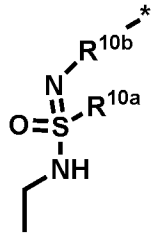
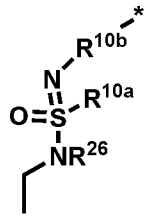
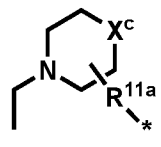
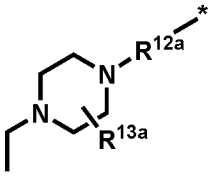
D представляет собой соединение Формулы (VI):

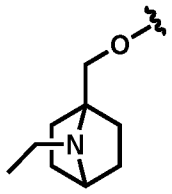
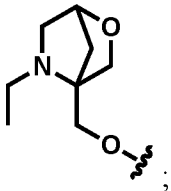


(VI)

где:

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, $-CO_2R^{8a}$, -C(O)-, -арила, -гетероарила,–(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p представляет собой 1, 2, 3 или 4; или

X представляет собой O, и R^{25}-X- выбран из:  и  ;

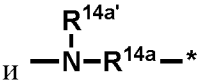
R^{5a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $–C_3$-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{6a} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

R^{7a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17a};

R^{8a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

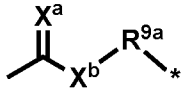
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкил;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

обозначает точку присоединения к линкеру, L.

[0017] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей конъюгат Формулы (X) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0018] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования пролиферации раковых клеток, включающему приведение клеток в контакт с эффективным количеством конъюгата Формулы (X). Другой аспект относится к способу уничтожения раковых клеток, включающему приведение клеток в контакт с эффективным количеством конъюгата Формулы (X).

[0019] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения онкологического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества конъюгата Формулы (X). Другой аспект относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества конъюгата Формулы (X). Другой аспект относится к способу лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества конъюгата Формулы (X).

[0020] Другой аспект настоящего изобретения относится к конъюгату Формулы (X) для применения в терапии. Другой аспект относится к конъюгату Формулы (X) для применения при лечении онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

[0021] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению конъюгата Формулы (X) при производстве лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0022] **На Фиг. 1** представлены схемы общих процедур, которые можно использовать при получении промежуточных продуктов для синтеза аналогов и конъюгатов камптотецина, описанных в настоящем документе. (**A**) Схема синтеза I: Общий способ 1; (**B**) Схема синтеза II: Общий способ 2; (**C**) Схема синтеза III: Общий способ 3; (**D**) Схема синтеза IV: Общий способ 4; (**E**) Схема синтеза V: Общий способ 5; (**F**) Схема синтеза VI: Общий способ 7, (**G**) Схема синтеза VII: Общий способ 8.

[0023] **На Фиг. 2** продемонстрирован эффект неспецифического цитолиза конъюгатов, содержащих описанные в данном документе аналоги камптотецина, конъюгированные с трастузумабом с DAR 8, на HER2-негативные раковые клетки MDA-MB-468, (**A**) в концентрации 1 нМ и (**B**) в концентрации 0,1 нМ.

[0024] **На Фиг. 3** продемонстрирована противоопухолевая активность конъюгатов, содержащих описанные в данном документе аналоги камптотецина, конъюгированные с трастузумабом с DAR 8, в модели ксенотрансплантата JIMT-1 онкологического заболевания молочной железы, экспрессирующего HER2 (средний).

[0025] **На Фиг. 4** продемонстрированы типовые структуры лекарственное средство-линкер (DL), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C7 (Таблица 4).

[0026] **На Фиг. 5** продемонстрированы типовые структуры лекарственное средство-линкер (DL), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C10 (Таблица 5).

[0027] **На Фиг. 6** продемонстрированы типовые структуры лекарственное средство-линкер (DL), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C7 или C10 (Таблица 6).

[0028] **На Фиг. 7** продемонстрированы типовые структуры конъюгатов (DC), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C7 (Таблица 7).

[0029] **На Фиг. 8** продемонстрированы типовые структуры конъюгатов (DC), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C10 (Таблица 8).

[0030] **На Фиг. 9** продемонстрированы типовые структуры конъюгатов (DC), содержащие аналоги камптотецина Формулы (I) со связью C7 или C10 (Таблица 9).

[0031] **На Фиг.10 A-C** показана противоопухолевая активность *in vivo* антитела к FRα v30384 (**A**), конъюгированного с аналогами камптотецина, Соединением 139 и Соединением 141, в DAR 8 в модели ксенотрансплантата OV90, (**B**), конъюгированным с аналогами камптотецина Соединением 140 и Соединением 141 с DAR 8 в модели ксенотрансплантата OV90 и (**C**) конъюгированные с аналогами камптотецина Соединением 139, Соединением 140, Соединением 141 и Соединением 148 с DAR 8 в модели ксенотрансплантата H2110.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Настоящее изобретение относится к аналогам камптотецина и конъюгатам, содержащим аналоги камптотецина. Показано, что аналоги и конъюгаты камптотецина обладают цитотоксической активностью, например, против раковых клеток. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению аналогов и конъюгатов камптотецина в качестве терапевтических средств, особенно при лечении онкологического заболевания.

Определения

[0033] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

[0034] Как применяется в данном документе, термин «около» относится к приблизительно +/-10% вариации от данного значения. Следует понимать, что такое изменение всегда включается в любое данное значение, предоставленное в данном документе, независимо от

того, упоминается ли оно конкретно.

[0035] Применение слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» может означать «один», но оно также соответствует значению «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

[0036] Как применяется в данном документе, термины «включающий», «имеющий», «охватывающий» и «содержащий» и их грамматические вариации являются включающими или неограничивающими, и не исключают дополнительные неперечисленные элементы и/или этапы способов. В контексте данного документа термин «по существу состоящий» в связи с композицией, применением или способом, отмечает возможно присутствующие дополнительные элементы и/или этапы способа, но такие дополнения фактически не влияют на стиль, которым излагаются композиция, способ или применяемые функции. Термин «состоящий из», при применении в данном документе в связи с композицией, применением или способом, исключает наличие дополнительных элементов и/или этапов способа. Композиция, применение или способ, описанные в данном документе как включающие определенные элементы и/или стадии, в некоторых вариантах осуществления, также могут по существу состоять из таких элементов и/или стадий, а в других вариантах осуществления состоят из таких элементов и/или стадий, независимо от конкретного упоминания в этих вариантах осуществления.

[0037] В контексте данного документа термин «ацил» относится к группе -C(O)R, где R представляет собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[0038] Термин «ацилокси» относится к группе -OC(O)R, где R представляет собой алкил.

[0039] В контексте данного документа термин «алкокси» относится к группе -OR, где R представляет собой алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или циклогетероалкил.

[0040] В контексте данного документа термин «алкил» относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода. Примеры алкила включают, помимо прочего, метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, втор-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, *трет*-пентил, неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, *н*-гексил и т.п.

[0041] В контексте данного документа термин «алкиламиноарил» относится к алкильной группе по определению настоящего документа, замещенной одной аминоарильной группой по определению настоящего документа.

[0042] В контексте данного документа термин «алкилгетероциклоалкил» относится к алкильной группе по определению настоящего документа, замещенной одной гетероциклоалкильной группой по определению настоящего документа.

[0043] В контексте данного документа термин «алкилтио» относится к группе -SR, где R

представляет собой алкильную группу.

[0044] В контексте данного документа термин «амидо» относится к группе -C(O)NRR', где R и R' независимо представляют собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[0045] В контексте данного документа термин «амино» относится к группе -NRR', где R и R' независимо представляют собой водород, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[0046] В контексте данного документа термин «аминоалкил» относится к алкильной группе по определению настоящего документа, замещенной одной или более аминогруппами, например, одной, двумя или тремя аминогруппами.

[0047] В контексте данного документа термин «аминоарил» относится к арильной группе по определению настоящего документа, замещенной одной аминогруппой.

[0048] В контексте данного документа термин «арил» относится к 6-12-членной моно- или бициклической углеводородной кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры арила включают, помимо прочего, фенил, нафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, 5,6,7,8-тетрагидронафталинил, инданил и т.п.

[0049] В контексте данного документа термин «карбокси» относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой H, алкил, арил, гетероарил, циклоалкил или циклогетероалкил.

[0050] В контексте данного документа термин «циано» относится к группе -CN.

[0051] В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к моно- или бициклическому насыщенному углеводороду, содержащему определенное количество атомов углерода. Примеры циклоалкила включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[3.1.1]гептан и тому подобное.

[0052] В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе по определению данного документа, замещенной одним или более атомами галогена.

[0053] В контексте данного документа термины «галоген» и «гало» относятся к фтору (F), брому (Br), хлору (Cl) и йоду (I).

[0054] В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к 6-12-членной моно- или бициклической кольцевой системе, в которой по меньшей мере один атом кольца является гетероатомом и по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры гетероатомов включают, помимо прочего, O, S и N. Примеры гетероарила включают, помимо прочего: пиридил, бензофуранил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, бензоксазолил, бензотиазолил, изохинолинил, хиназолинил,

хиноксалинил, пирролил, индолил и т.п.

[0055] В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил» относится к моно- или бициклической неароматической кольцевой системе, содержащей определенное количество атомов и в которой по меньшей мере один атом кольца представляет собой гетероатом, например, O, S или N. Гетероциклильный заместитель может быть присоединен через любой из доступных атомов кольца, например, углерод в кольце или азот в кольце. Примеры гетероциклоалкила включают, помимо прочего, азиридинил, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил и тому подобное.

[0056] В контексте данного документа термины «гидрокси» и «гидроксил» относятся к группе -OH.

[0057] В контексте данного документа термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе по определению данного документа, замещенной одной или более гидроксигруппами.

[0058] В контексте данного документа термин «нитро» относится к группе $-NO_2$.

[0059] В контексте данного документа термин «сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой H, алкил или арил.

[0060] В контексте данного документа термин «сульфонамидо» относится к группе $-NH-S(O)_2R$, где R представляет собой H, алкил или арил.

[0061] В контексте данного документа термины «тио» и «тиол» относятся к группе -SH.

[0062] Если специально не указано, что она «незамещена», любая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа, упомянутая в настоящем документе, понимается как «необязательно замещенная», *т.е.* каждая такая ссылка включает как незамещенные, так и замещенные версии этих групп. Например, ссылка на «-C_1-C_6 алкил» включает как незамещенный -C_1-C_6 алкил, так и -C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более заместителями. Примеры заместителей включают, помимо прочего, галоген, ацил, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонил, сульфонамидо, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа, упомянутая в настоящем документе, необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонил и сульфонамидо.

[0063] Описанная в данном документе химическая группа, которая является «замещенной», может включать один заместитель или множество заместителей вплоть до полной валентности замещения для этой группы. Например, метильная группа может

включать 1, 2 или 3 заместителя, а фенильная группа может включать 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей. В случае, если группа замещена более чем одним заместителем, заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0064] В контексте данного документа термины «субъект» и «пациент» относятся к животному, нуждающемуся в лечении. Животное, нуждающееся в лечении, может быть человеком или животным, отличным от человека, например млекопитающим, птицей или рыбой. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациентом представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент представляет собой человека.

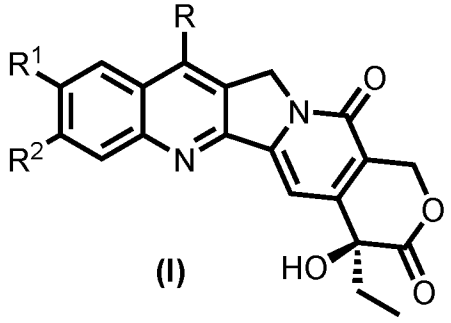
[0065] «Эффективное количество» соединения или конъюгата, описанное в данном документе в отношении конкретного результата, которого необходимо достичь, представляет собой количество, достаточное для достижения желаемого результата. Например, «эффективное количество» соединения, когда оно упоминается в отношении уничтожения раковых клеток, относится к количеству соединения, достаточному для оказания уничтожающего эффекта.

[0066] Следует понимать, что положительное прочтение признака в одном вариант осуществления служит основанием для исключения этого признака в альтернативном варианте осуществления. В частности, если перечень вариаций представлен для данного варианта осуществления или пункта формулы изобретения, следует понимать, что один или более количество вариантов могут быть удалены из этого перечня, а сокращенный перечень может образовывать альтернативный вариант осуществления, независимо от того, отмечается ли конкретно такой альтернативный вариант осуществления или нет.

[0067] Предполагается, что любой способ осуществления, обсуждаемый в данном документе, может быть реализован в отношении любого другого способа, применения или композиции, описанных в данном документе, и наоборот.

АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНА

[0068] В одном аспекте, соединения-аналоги камптотецина по настоящему изобретению представляют собой соединения, имеющие формулу (I):



(I)

где:

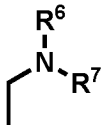
R^1 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$, и

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$,

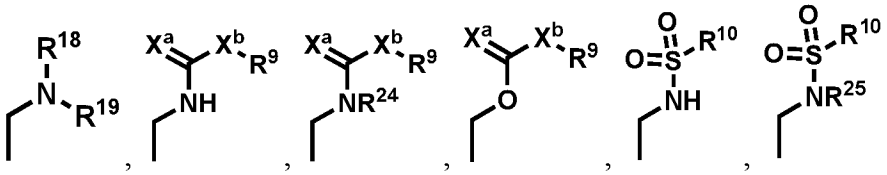
и где:

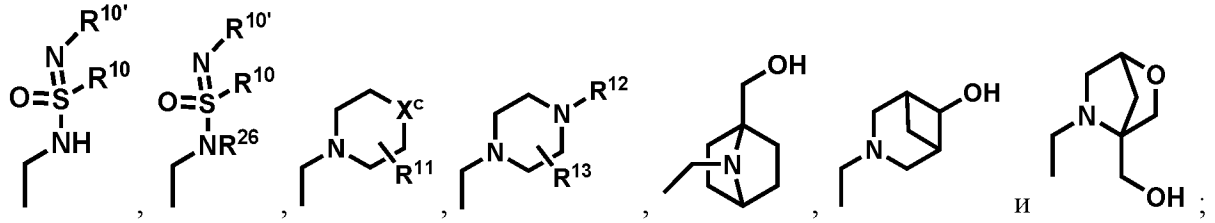
когда R^1 представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^3 или R^4, и когда R^1 не представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^4;

R^3 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-(C_1$-C_6 алкил)-O-R^5,



, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила;

R^4 выбран из: 



R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, -арила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-(C_1$-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и $-C(O)R^{17}$;

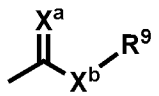
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила,$-(C_1$-C_6 алкил)-арила, $-S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, $-C_3$-C_8

циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

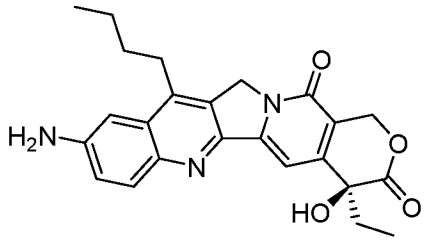
R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$,

при условии, что соединение не представляет собой (*S*)-9-амино-11-бутил-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион:



[0069] В некоторых вариантах осуществления, аналоги камптотецина представляют собой соединения Формулы (I) при условии, что когда R^1 представляет собой NH_2, тогда R^2 не представляет собой H.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^1 выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 и NH_2.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^1 представляет собой NH_2.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^1 выбран из: -H, -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^1 выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3 и -OCF_3.

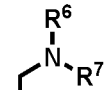
[0074] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^2 выбран из: -H, -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

[0075] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^2 выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

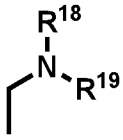
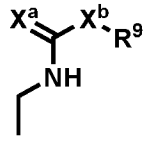
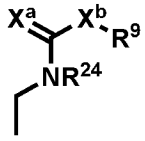
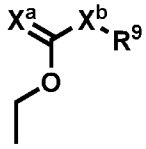
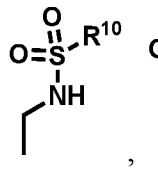
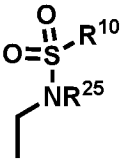
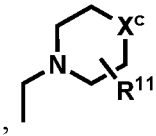
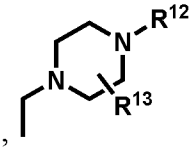
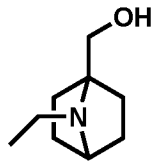
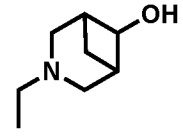
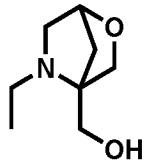
[0076] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^2 выбран из:

-H, -F, -Br и -Cl.

[0077] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^2 выбран из: -F, -Br и -Cl.

[0078] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^3 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[0079] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^4 выбран из:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[0080] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^5 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[0082] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -

аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[0086] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

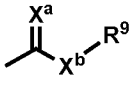
[0087] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0089] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0090] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[0091] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[0092] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и 

.

[0093] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[0095] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-

C_6 алкил)-аминоарила.

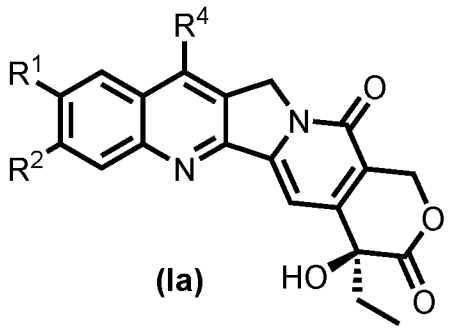
[0097] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{17} выбран из: незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, незамещенного арила, -гидроксиарила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (I), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00100] Также рассматриваются комбинации любых из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (I) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00101] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) имеет формулу (Ia):



(Ia)

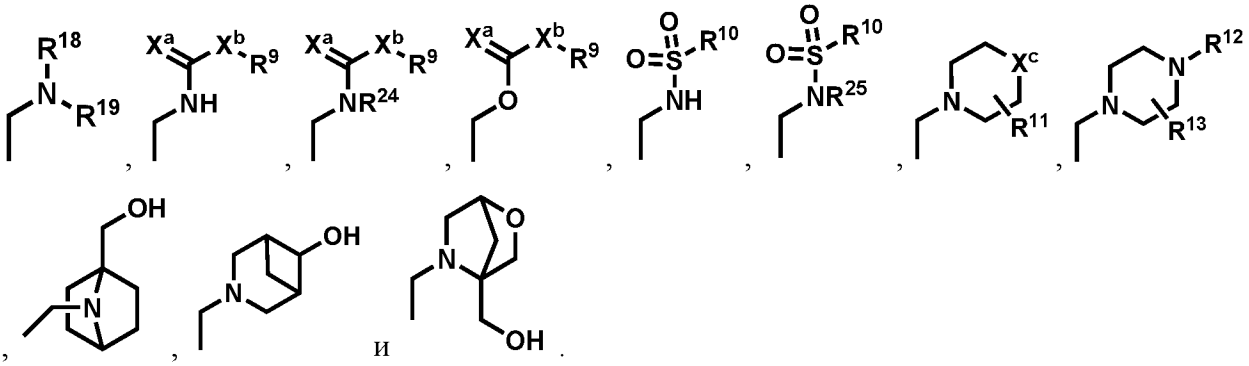
где: R^1, R^2, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, $R^{10'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, $R^{14'}$, R^{16}, R^{18}, R^{19}, X^a, X^b и X^c такие, как определено для Формулы (I).

[00102] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^1 выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 и -NH_2.

[00103] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^2 выбран из: -H, -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

[00104] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^2 выбран из: -H, -F и -Cl.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^4 выбран из:



[00106] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^5 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00107] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00108] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00109] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00110] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00111] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

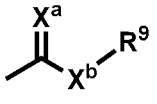
[00112] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00113] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00114] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00115] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00116] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и  .

[00118] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{17} выбран из: незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, незамещенного арила, -гидроксиарила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

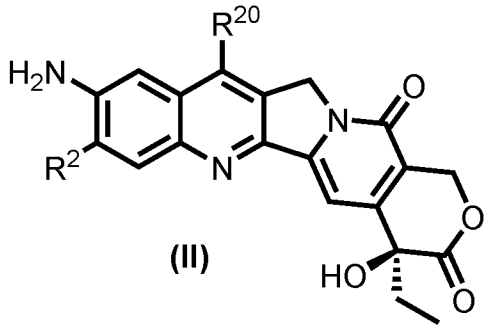
[00123] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (Ia), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00125] Также рассматриваются комбинации любых из вышеизложенных вариантов

осуществления соединений Формулы (Ia) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00126] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) имеет формулу (II):

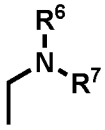
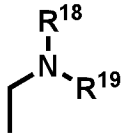
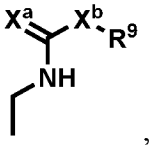
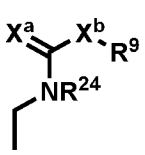
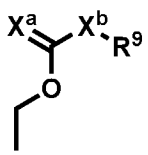
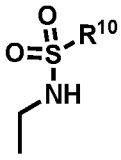
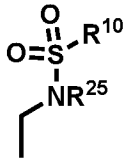
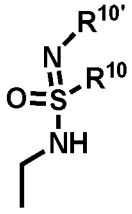
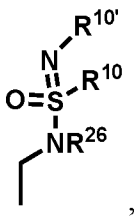
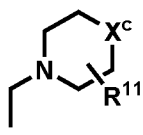
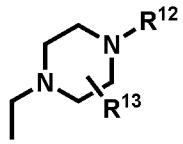
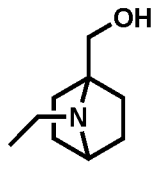
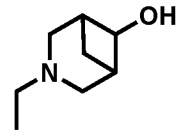
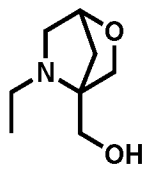


(II)

где:

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^{20} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,


, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17};

R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

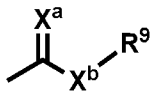
каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -

арила, -гетероарила, и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

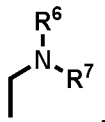
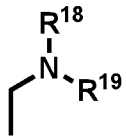
X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$,

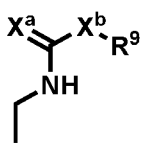
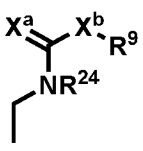
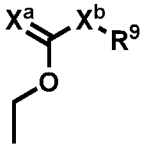
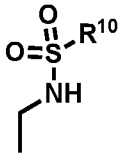
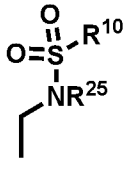
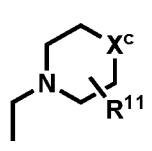
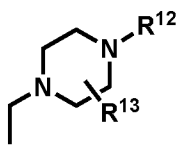
при условии, что соединение не является (S)-9-амино-11-бутил-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дионом.

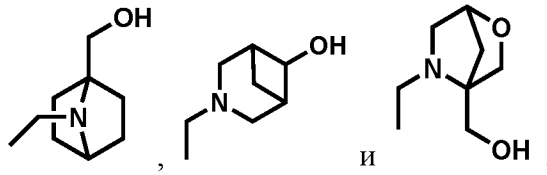
[00127] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3.

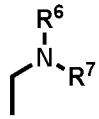
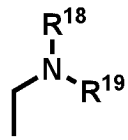
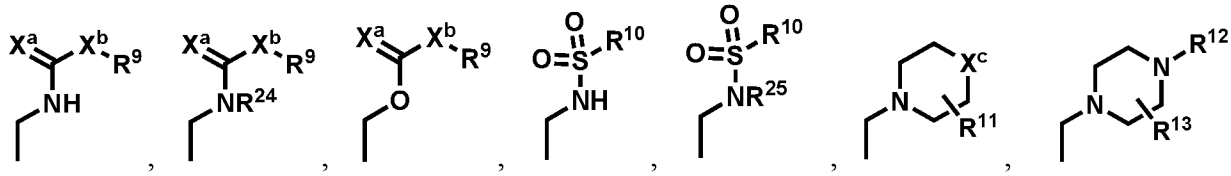
[00128] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

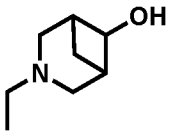
[00129] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из F и Cl.

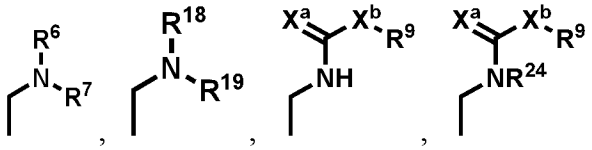
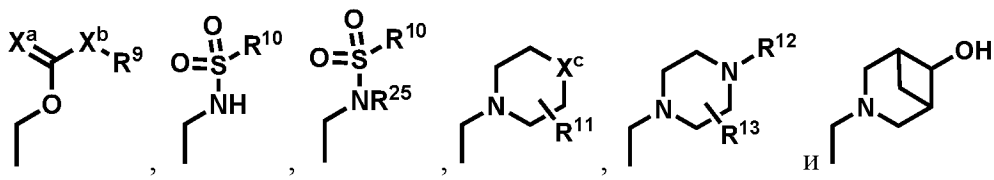
[00130] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,

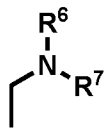
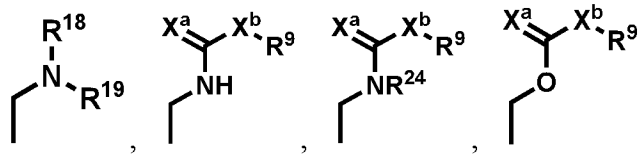
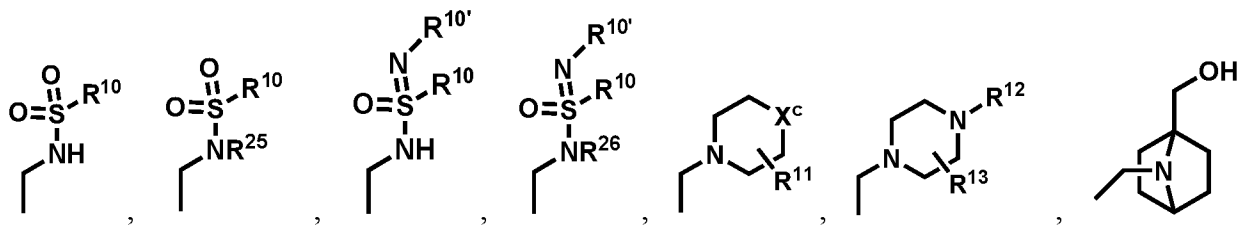
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

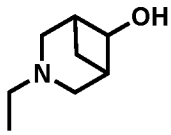
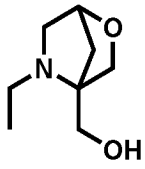


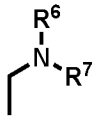
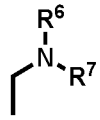
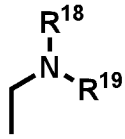
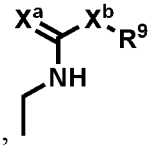
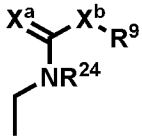
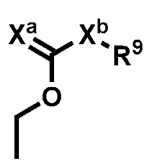
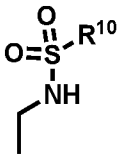
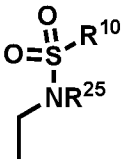
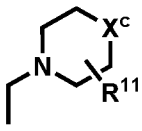
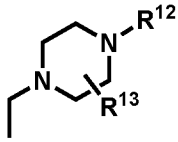
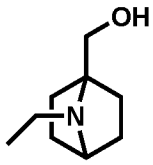
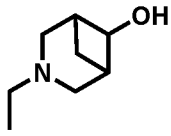
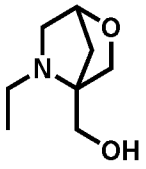
[00131] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  , 

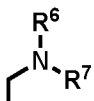
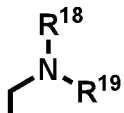
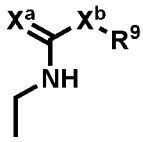
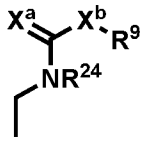
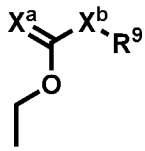
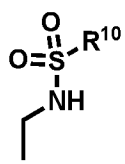
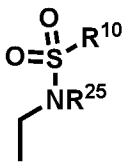
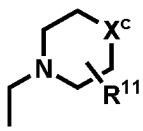
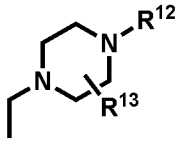
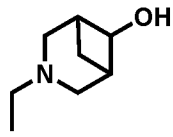


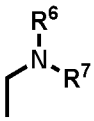
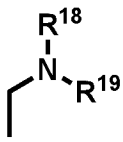
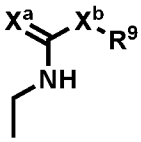
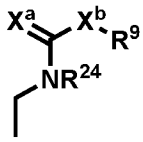
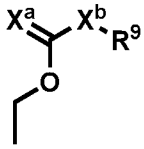
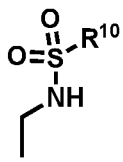
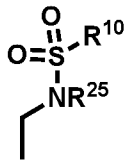
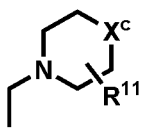
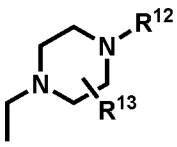
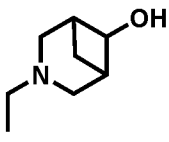
[00132] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , 

[00133] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{20} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , -CO_2R^8, незамещенного арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила,  , 

 и  .

[00134] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$, и R^{20} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00135] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$, и R^{20} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00136] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^2 выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$, и R^{20} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00137] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^5 выбран из: -H, незамещенного $-C_1$-C_6 алкила, $-C_1$-C_6 галогеналкила, $-C_1$-C_6 гидроксиалкила, $-C_1$-C_6

аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^6 представляет собой H, и R^7 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^6 представляет собой H, и R^7 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00143] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00144] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00146] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

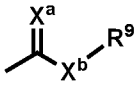
[00148] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00149] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6

гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00150] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00151] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и 

.

[00153] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00154] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00156] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00157] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{17} представляет собой -C_1-C_6 алкил.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{17} выбран из: незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, незамещенного арила, -гидроксиарила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

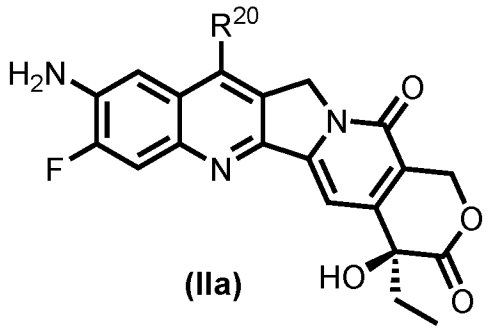
[00159] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -

(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[00160] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (II), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

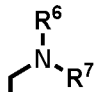
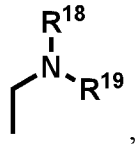
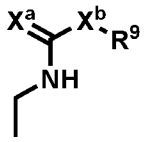
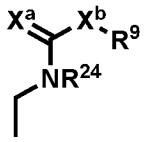
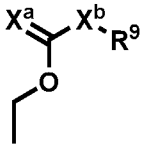
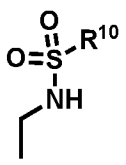
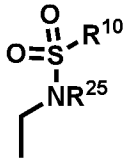
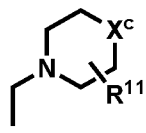
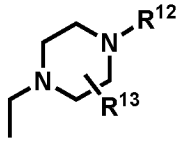
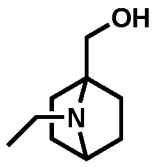
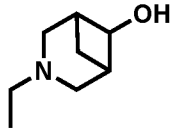
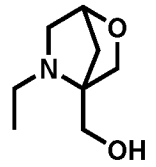
[00161] Также рассматриваются комбинации любого из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (II) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения..

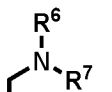
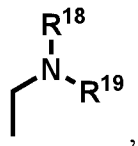
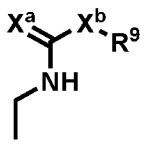
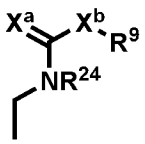
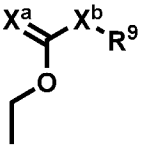
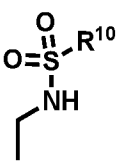
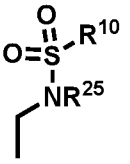
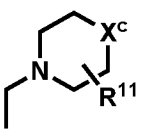
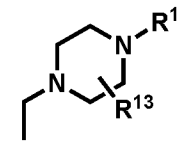
[00162] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) имеет Формулу (IIa):

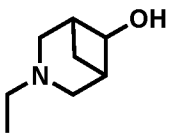


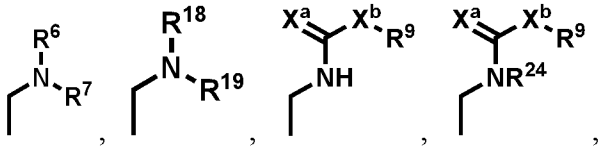
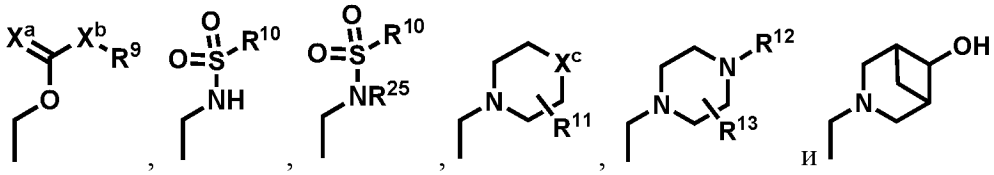
(IIa)

где: R^{20}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, $R^{10'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, $R^{14'}$, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, X^a, X^b и X^c такие, как определено для Формулы (II).

[00163] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00164] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и



[00165] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  ,  ,

O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00170] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^6 представляет собой H, и R^7 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00172] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00176] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

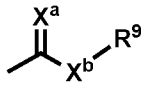
[00178] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{12} выбран

из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и  .

[00183] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{17} представляет собой -C_1-C_6 алкил.

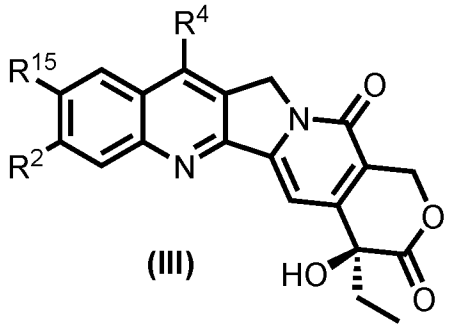
[00188] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{17} выбран из: незамещенного C_1-C_6 алкила. -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, незамещенного -арила, -гидроксиарила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIa), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00191] Также рассматриваются комбинации любых из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (IIa), и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) имеет Формулу (III):

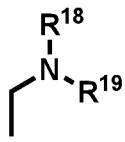
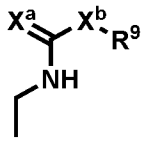
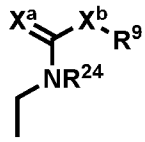
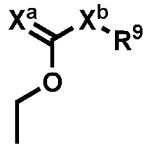
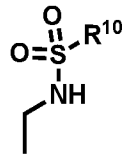
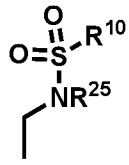


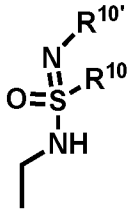
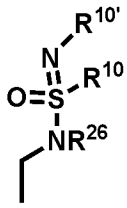
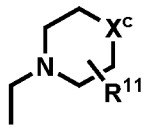
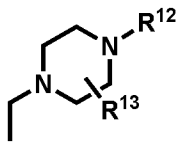
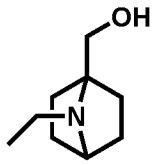
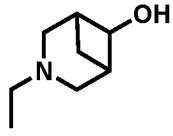
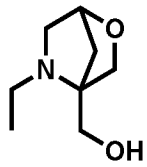
(III)

где:

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^{15} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^4 выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

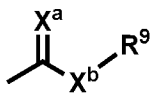
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, $-S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, $-C_3$-C_8

циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^2 выбран из: -H, -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

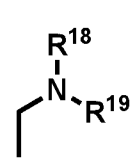
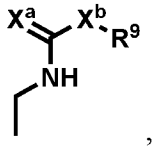
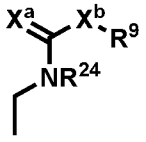
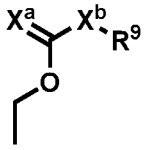
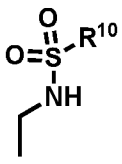
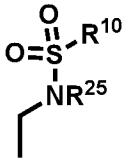
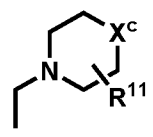
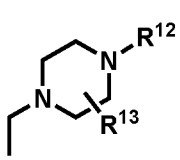
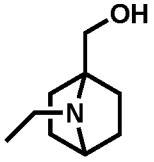
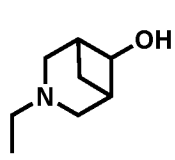
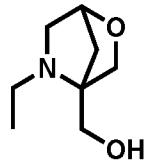
[00194] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^2 выбран из: -H, -F и -Cl.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{15} выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3 и -OCF_3.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{15} выбран из: -CH_3 и -OCH_3.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^2 выбран из: -H, -F и -Cl, и R^{15} выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3 и -OCF_3.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^2 выбран из: -H, -F и -Cl, и R^{15} выбран из: -CH_3 и -OCH_3.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^4 выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00200] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^5 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6

аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00203] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

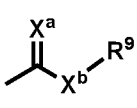
[00206] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00208] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и  .

[00212] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

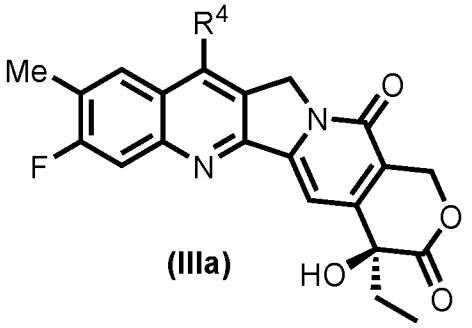
[00215] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

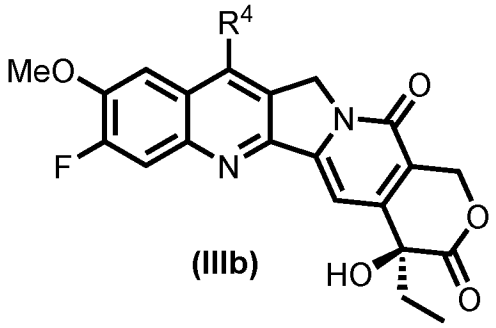
[00217] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (III), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00218] Также рассматриваются комбинации любого из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (III) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) имеет Формулу (IIIa) или (IIIb):

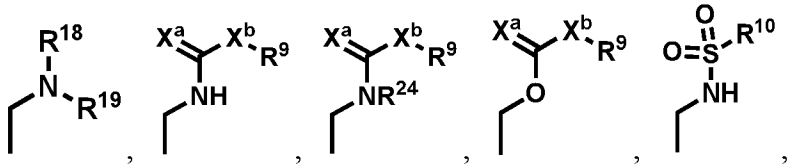


(IIIa)

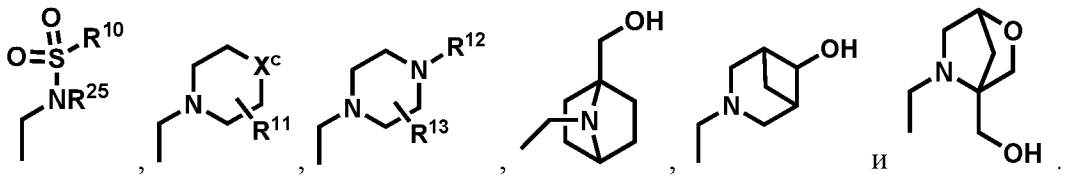


(IIIb)

где: R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, $R^{10'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, $R^{14'}$, R^{16}, R^{18}, R^{19}, X^a, X^b и X^c такие, как определено в Формуле (III).

[00220] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^4 выбран из: 

,



[00221] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^5 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00223] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00225] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00226] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

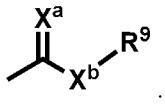
[00228] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый R^{10} независимо выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-

C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00231] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00232] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и  .

[00233] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00235] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00237] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[00238] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IIIa) или Формулы (IIIb), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00239] Также рассматриваются комбинации любых из вышеизложенных вариантов осуществления для каждого из соединений Формулы (IIIa) и Формулы (IIIb), и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00240] Как описано выше, некоторые соединения Формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IIIb) могут включать одно или более свободных амино, гидрокси, карбонила (например,

кето или альдегид) или группы карбоновой кислоты. Настоящее изобретение также охватывает защищенные варианты соединений Формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IIIb), в которых свободные в других отношениях амино, гидрокси, карбонильная (например, кето- или альдегидная) или группа карбоновой кислоты защищена соответствующей защитной группой. Термин «защитная группа» относится к химической группе, которая при присоединении к потенциально реакционноспособной функциональной группе маскирует, снижает или предотвращает реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитная группа может быть селективно удалена по желанию в ходе синтеза.

[00241] Защитные группы хорошо известны в данной области техники, и различные примеры описаны, например, в «*Protective Groups in Organic Chemistry*» (Greene, W. & Wuts, P.G.M., 2006, John Wiley & Sons). Примеры аминозащитных групп включают, помимо прочего, формил, ацетил, трифторацетил, бензил (Bn), бензоил (Bz), бензилоксикарбонил (CBZ), трет-бутоксикарбонил (Boc), триметилсилил (TMS), 2-триметилсилил-этансульфонил (TES), тритил, замещенный тритил, тозил, фталимид, аллоксикарбонил (Alloc) и 9-фторенилметилоксикарбонил (FMOC). Примеры гидроксизащитных групп включают, помимо прочего, ацетил, бензил (Bn), трет-бутил, бензоил (Bz), β-метоксиэтоксиметильный эфир (MEM), диметокситритил (DMT), метоксиметильный эфир (MOM), метокситритил [(4-метоксифенил)дифенилметил] (MMT), п-метоксибензильный эфир (PMB), п-метоксифенильный эфир (PMP), метилтиометильный эфир, пивалоил (Piv), тетрагидропиранил (THP), тетрагидрофуран (THF), тритил, триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS или TBS), триизопропилсилилоксиметил (TOM) и триизопропилсилил (TIPS). Примеры карбонильных защитных групп включают, но не ограничиваются этим, ацетали, полуацетали и кетали. Примеры защитных групп карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются этим, метиловые сложные эфиры, бензиловые сложные эфиры, *трет*-бутиловые сложные эфиры, силиловые эфиры сложные, ортоэфиры и оксазолин.

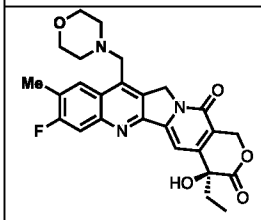
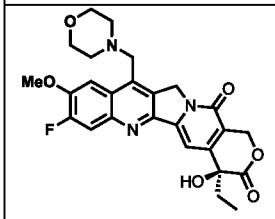
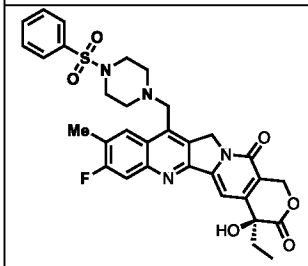
[00242] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к защищенным соединениям Формулы (II) или (IIa), в которых свободная аминогруппа при C10 защищена. Некоторые варианты осуществления относятся к защищенным соединениям Формулы (II) или (IIa), в которых свободная аминогруппа у C10 защищена формильной, ацетильной, трифторацетильной, бензильной (Bn), бензоильной (Bz), бензилоксикарбонильной (CBZ), трет-бутоксикарбонильной (Boc), тритильной, замещенной тритильной, тозильной, фталимидной, аллоксикарбонильной (Alloc) или 9-флуоренилметилоксикарбонильной (FMOC) группой. Некоторые варианты осуществления

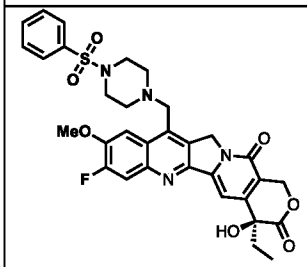
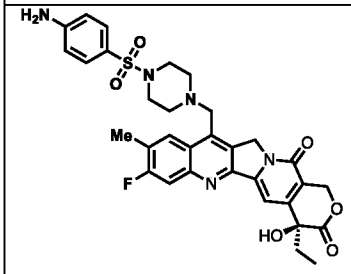
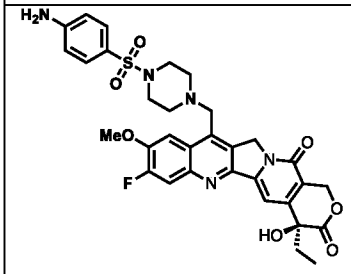
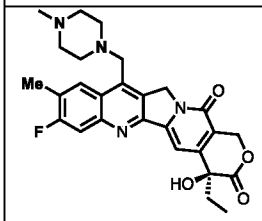
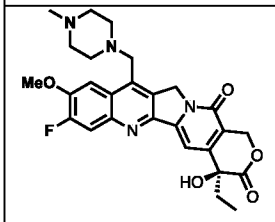
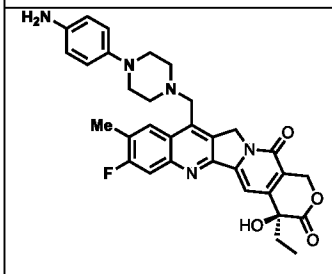
относятся к защищенным вариантам соединений Формулы (II) или (IIa), в которых свободная аминогруппа при C10 защищена ацетильной группой.

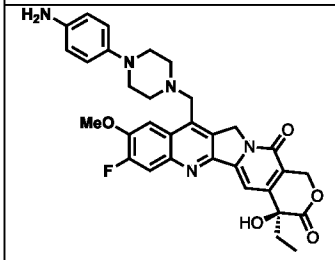
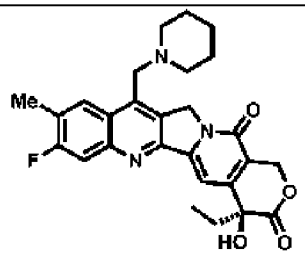
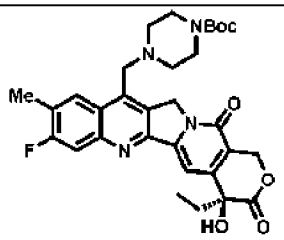
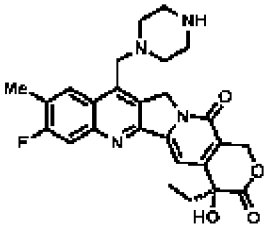
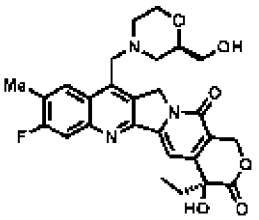
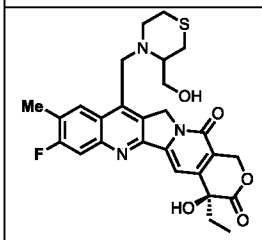
[00243] В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа, определенная в любой из Формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IIIb), необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила, сульфонамидо, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа, определенная в любой из Формул (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa) или (IIIb), необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила и сульфонамидо.

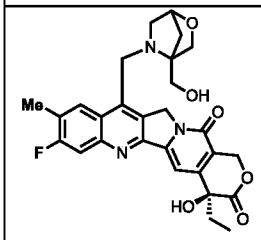
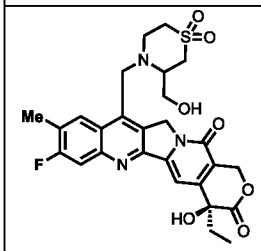
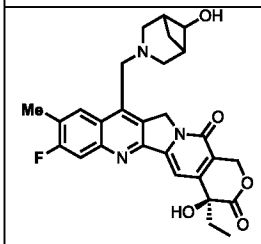
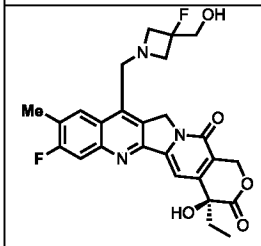
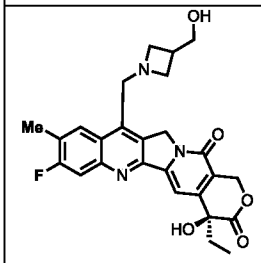
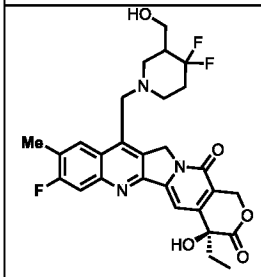
[00244] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аналог камптотецина представляет собой соединение Формулы (I) или его защищенную версию и выбран из соединений, представленных в Таблице 1.

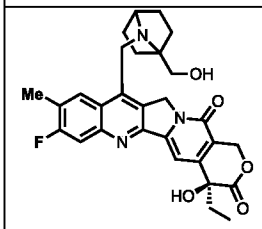
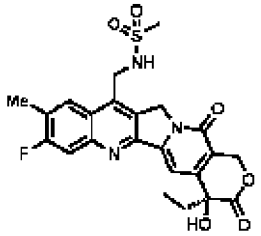
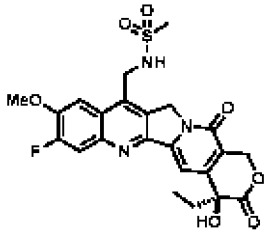
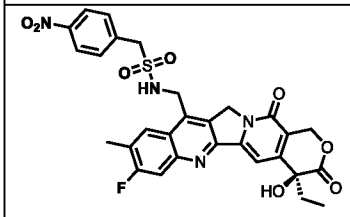
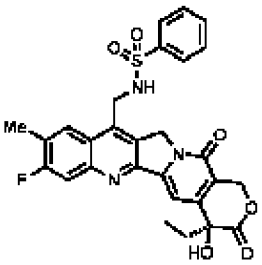
Таблица 1: Типовые аналоги камптотецина Формулы (I)

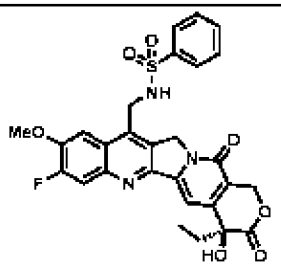
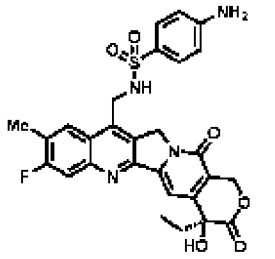
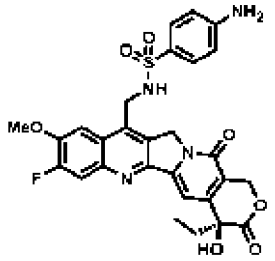
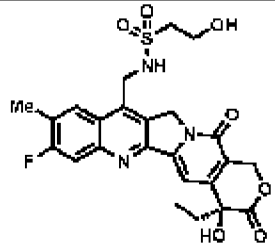
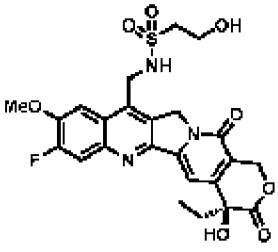
Структура	**Соединение**	
	Название	**Номер**
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 100
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 101
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 102

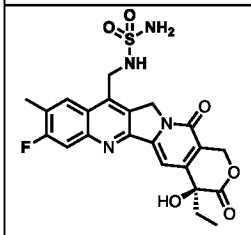
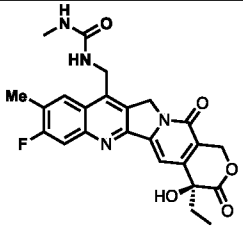
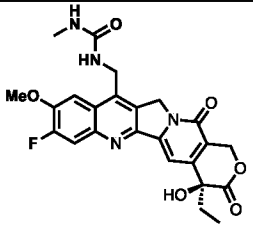
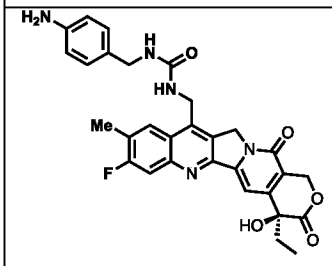
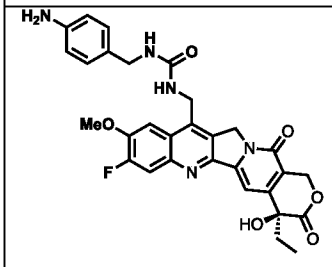
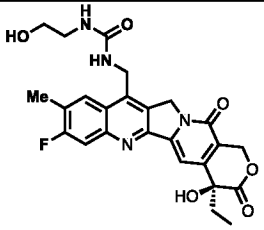
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 103
	(*S*)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 104
	(*S*)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 105
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 106
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 107
	(*S*)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-	Соединение 108

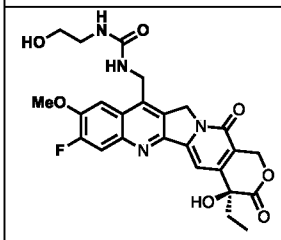
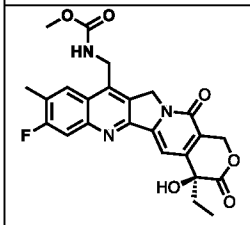
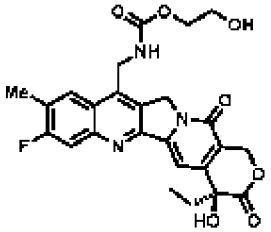
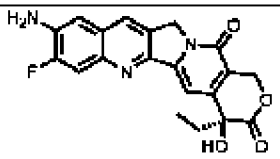
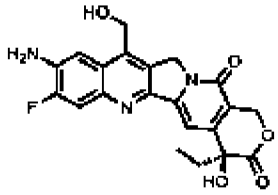
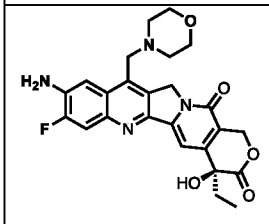
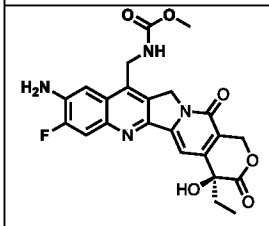
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	
	(*S*)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 109
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 110
	*трет*-бутил (*S*)-4-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат	Соединение 111
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 112
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((*R*)-2-(гидроксиметил)морфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 113
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)тиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 114

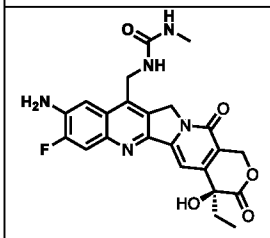
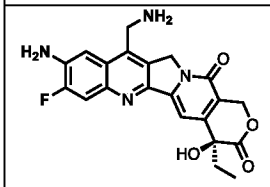
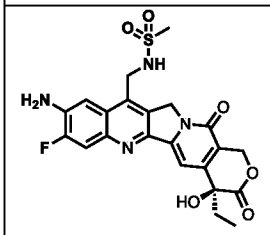
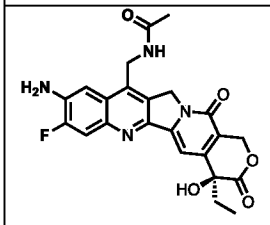
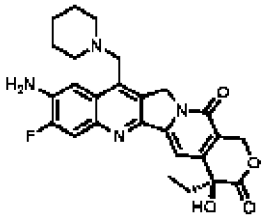
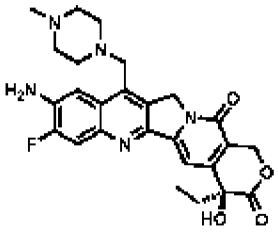
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 115
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)-1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 116
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 117
	(*S*)-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 118
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 119
	(4*S*)-11-((4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-	Соединение 120

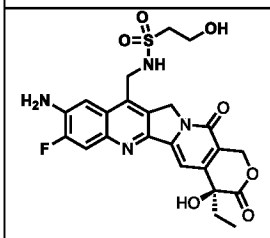
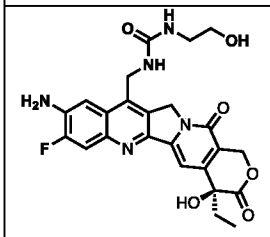
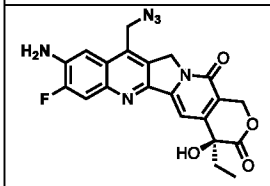
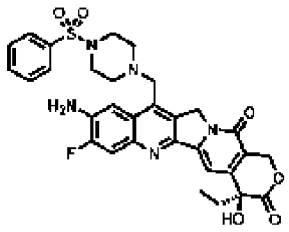
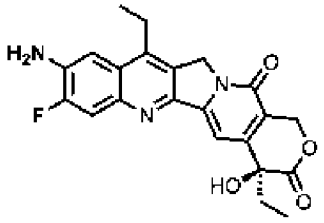
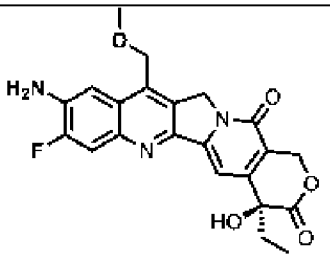
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	
	(4*S*)-11-((4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 121
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 122
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 123
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-1-(4-нитрофенил)метансульфонамид	Соединение 124
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 125

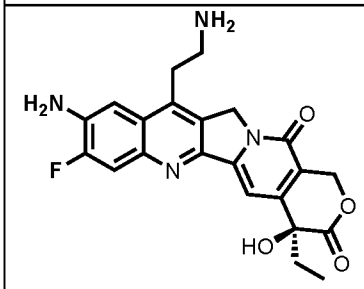
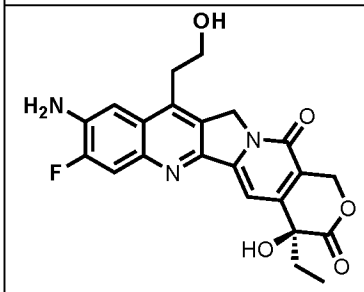
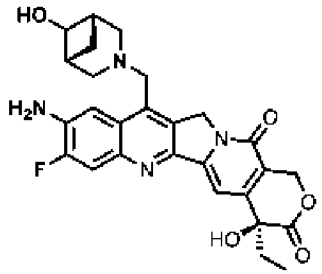
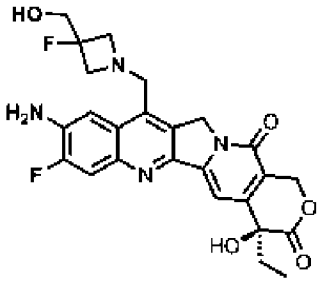
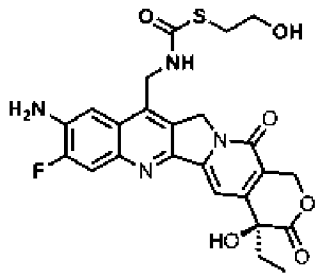
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 126
	(*S*)-4-амино-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 127
	(*S*)-4-амино-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 128
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 129
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 130

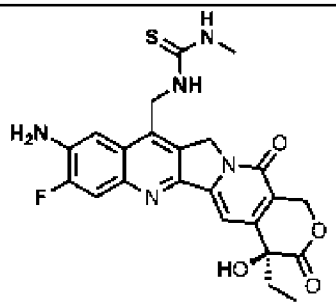
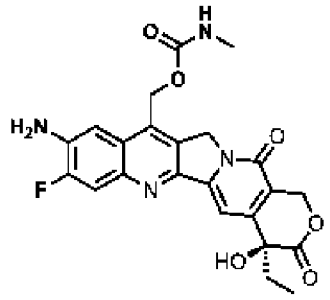
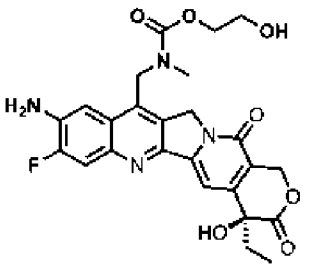
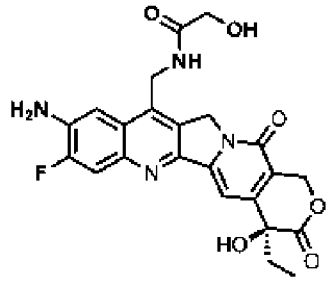
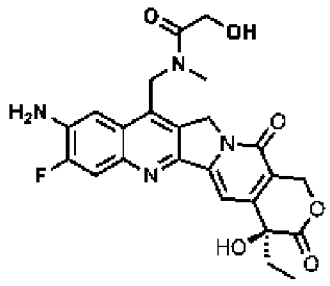
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамид	Соединение 131
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 132
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 133
	(*S*)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)мочевина	Соединение 134
	(*S*)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)мочевина	Соединение 135
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина	Соединение 136

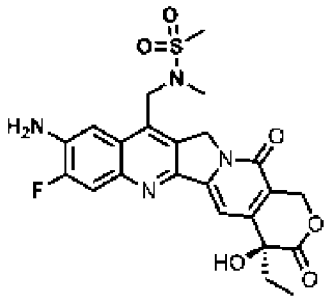
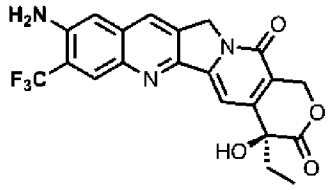
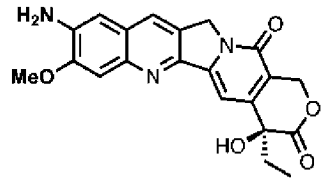
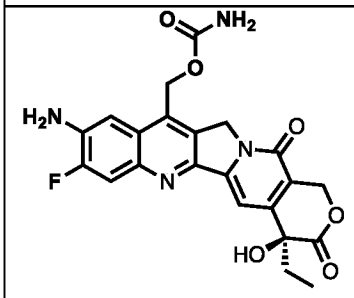
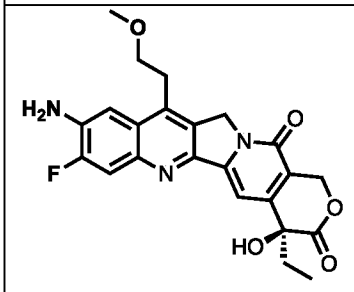
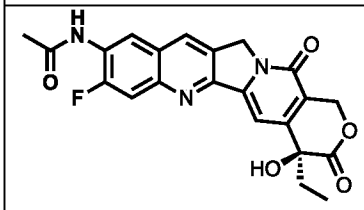
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина	Соединение 137
	метил (*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат	Соединение 138
	2-гидроксиэтил (*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат	Соединение 139
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 140
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 141
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 142
	метил (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-	Соединение 143

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	b]хинолин-11-ил)метил)карбамат	
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 144
	(*S*)-9-амино-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 145
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 146
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)ацетамид	Соединение 147
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 148
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 149

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 150
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина	Соединение 151
	(*S*)-9-амино-11-(азидометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 152
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 153
	(*S*)-9-амино-4,11-диэтил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 154
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(метоксиметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 155

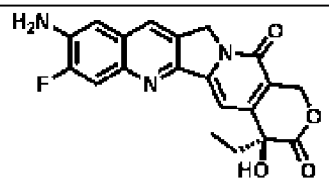
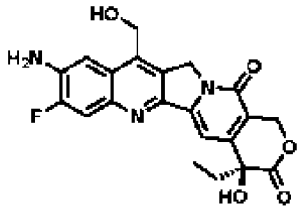
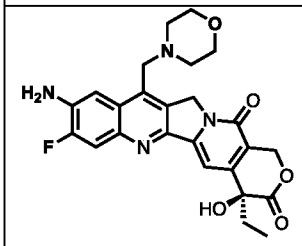
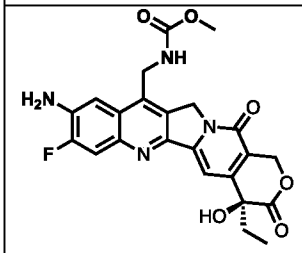
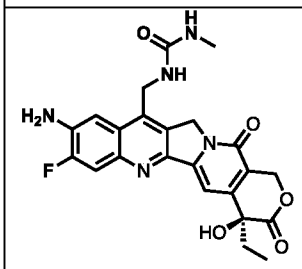
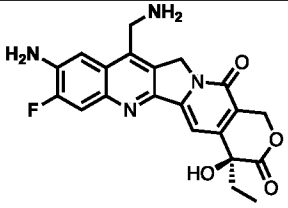
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-9-амино-11-(2-аминоэтил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 156
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-гидроксиэтил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 157
	(4*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((1*R*,5*S*)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 158
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 159
	*S*-(2-гидроксиэтил) (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамотиоат	Соединение 160

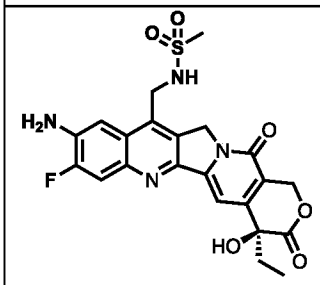
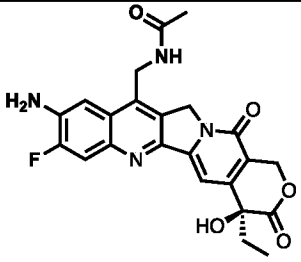
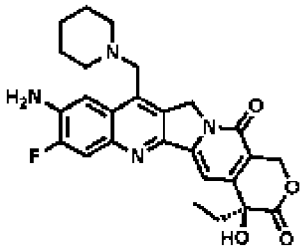
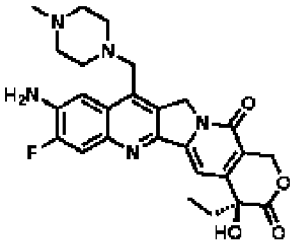
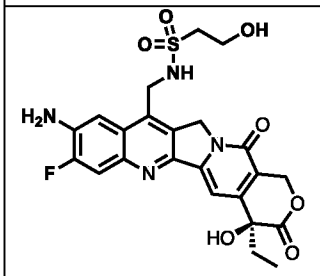
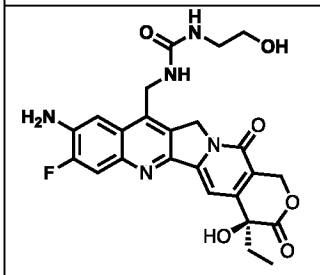
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилтиомочевина	Соединение 161
	(*S*)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил метилкарбамат	Соединение 162
	2-гидроксиэтил (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)(метил)карбамат	Соединение 163
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиацетамид	Соединение 164
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид	Соединение 165

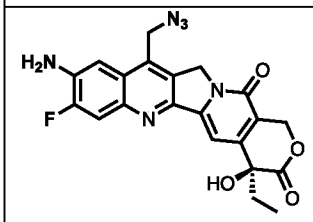
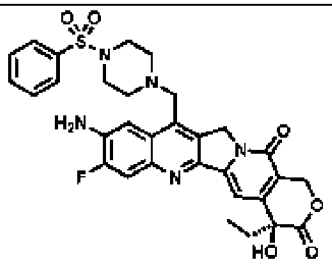
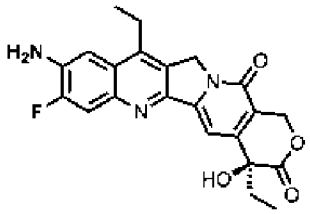
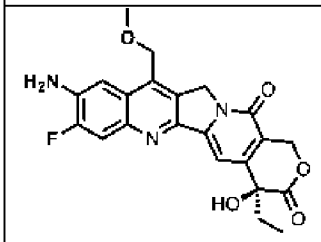
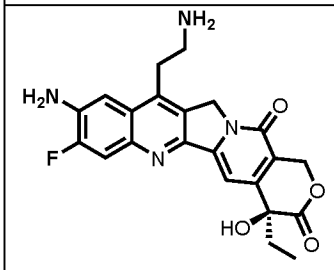
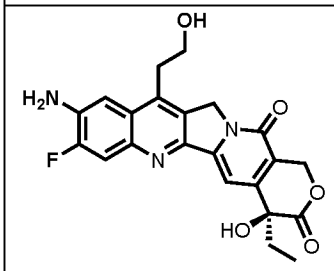
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-*N*-метилметансульфонамид	Соединение 166
	(*S*)-9-амино-4-этил-4-гидрокси-8-(трифторметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 167
	(*S*)-9-амино-4-этил-4-гидрокси-8-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 168
	(*S*)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил карбамат	Соединение 169
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 170
	(*S*)-*N*-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)ацетамид	Соединение 171

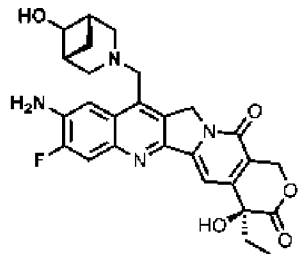
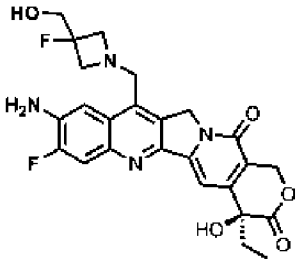
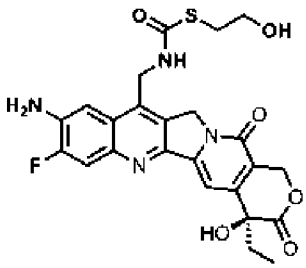
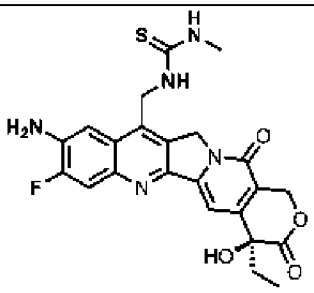
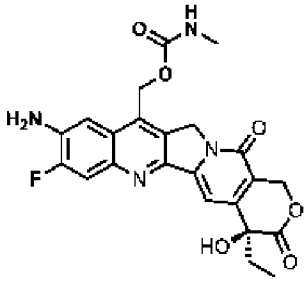
[00245] В некоторых вариантах осуществления, аналог камптотецина представляет собой соединение, имеющее Формулу (II) или его защищенную версию, и выбран из соединений, представленных в Таблице 2.

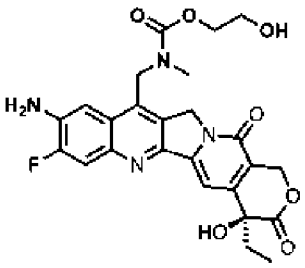
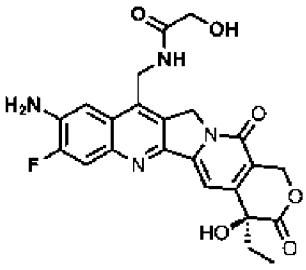
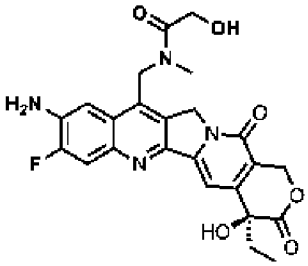
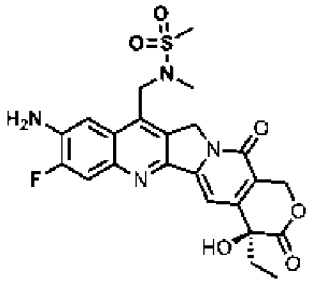
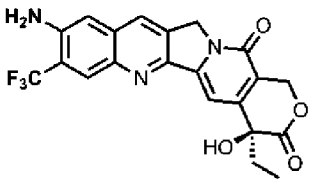
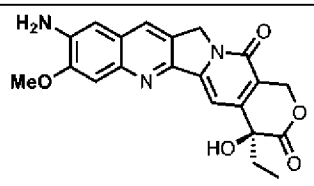
Таблица 2: Типовые аналоги камптотецина Формулы (II)

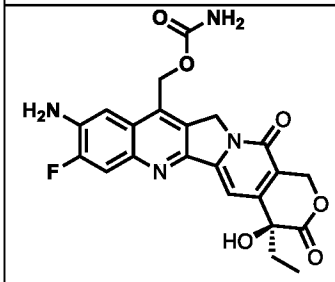
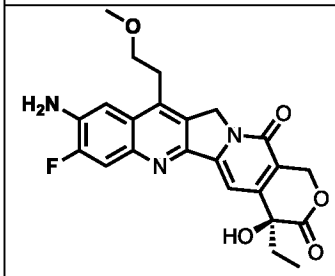
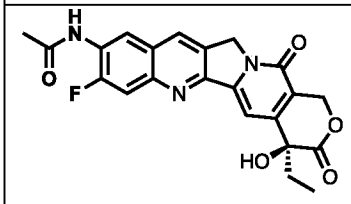
Структура	Соединение	
	Название	**Номер**
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 140
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 141
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 142
	метил (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат	Соединение 143
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 144
	(*S*)-9-амино-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 145

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 146
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)ацетамид	Соединение 147
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 148
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 149
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 150
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-	Соединение 151

Структура	Соединение	
	Название	**Номер**
	гидроксиэтил)мочевина	
	(*S*)-9-амино-11-(азидометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 152
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 153
	(*S*)-9-амино-4,11-диэтил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 154
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(метоксиметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 155
	(*S*)-9-амино-11-(2-аминоэтил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 156
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-гидроксиэтил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 157

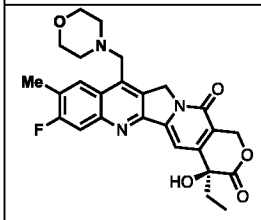
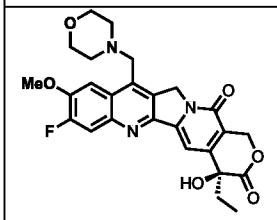
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(4*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((1*R*,5*S*)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 158
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 159
	*S*-(2-гидроксиэтил) (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамотиоат	Соединение 160
	(*S*)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилтиомочевина	Соединение 161
	(*S*)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил метилкарбамат	Соединение 162

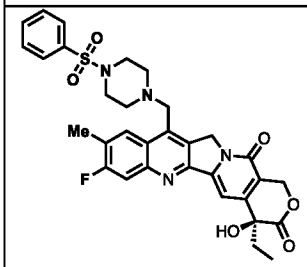
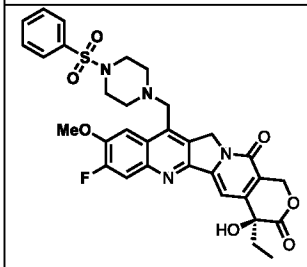
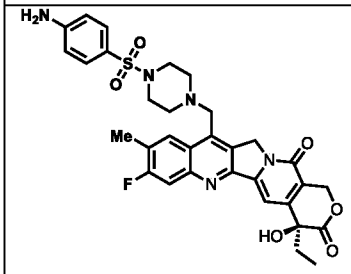
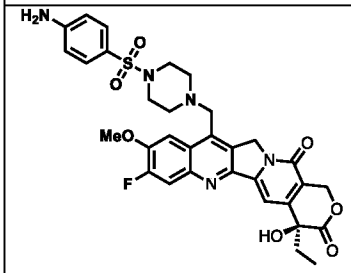
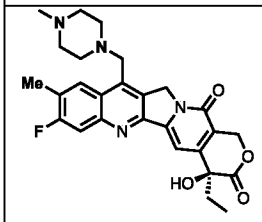
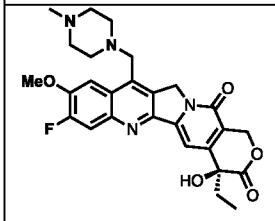
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	2-гидроксиэтил (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)(метил)карбамат	Соединение 163
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиацетамид	Соединение 164
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидрокси-*N*-метилацетамид	Соединение 165
	(*S*)-*N*-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-*N*-метилметансульфонамид	Соединение 166
	(*S*)-9-амино-4-этил-4-гидрокси-8-(трифторметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 167
	(*S*)-9-амино-4-этил-4-гидрокси-8-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 168

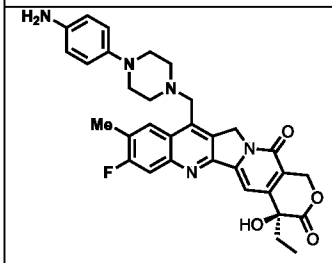
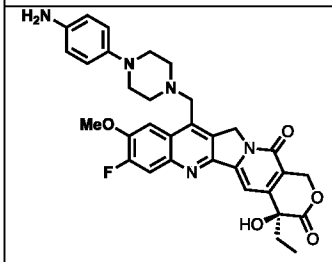
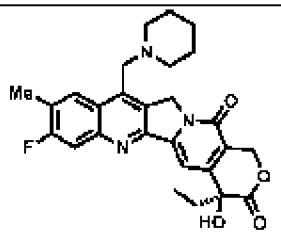
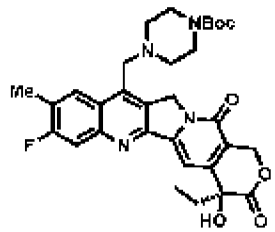
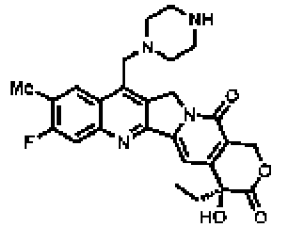
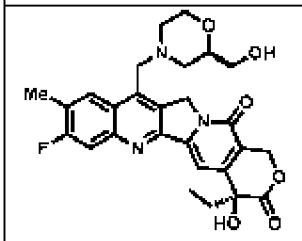
Структура	Соединение	
	Название	**Номер**
	(*S*)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил карбамат	Соединение 169
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 170
	(*S*)-*N*-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-9-ил)ацетамид	Соединение 171

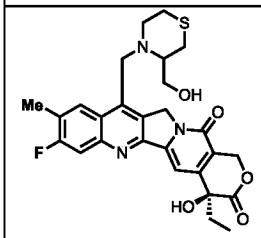
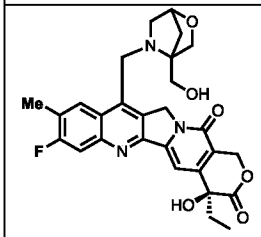
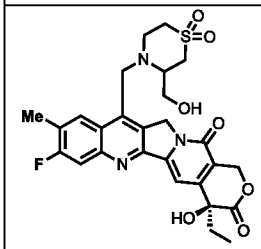
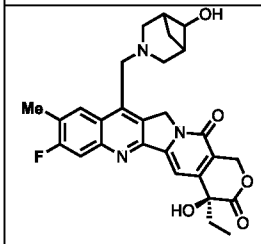
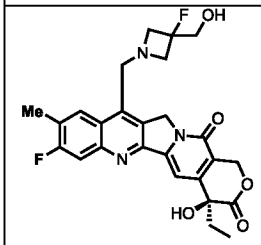
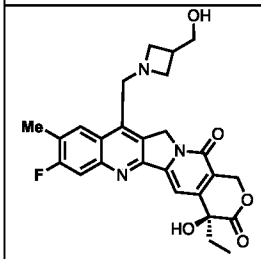
[00246] В некоторых вариантах осуществления, аналог камптотецина представляет собой соединение, имеющее Формулу (III) или его защищенную версию, и выбран из соединений, представленных в Таблице 3.

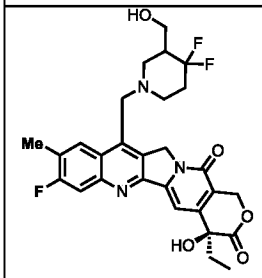
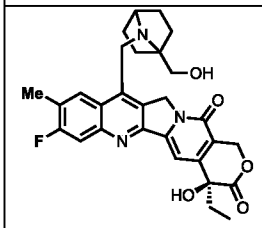
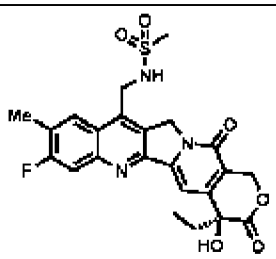
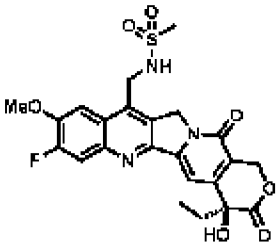
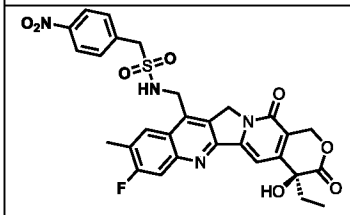
Таблица 3: Типовые аналоги камптотецина Формулы (III)

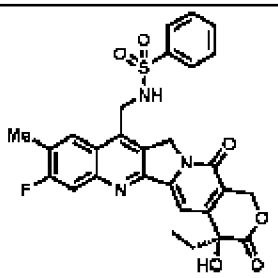
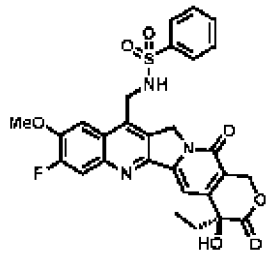
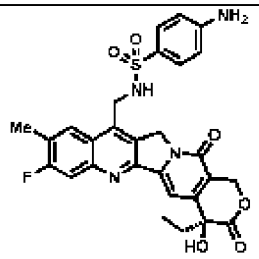
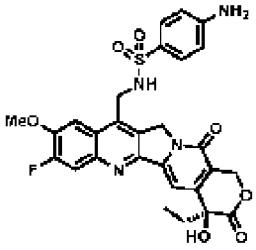
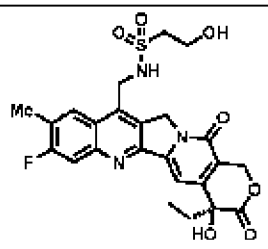
Структура	Соединение	
	Название	**Номер**
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 100
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 101

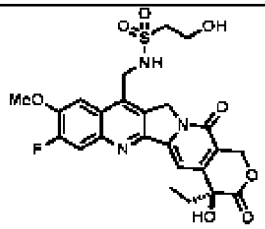
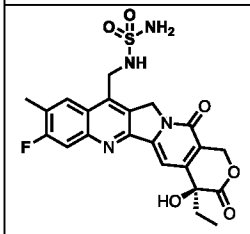
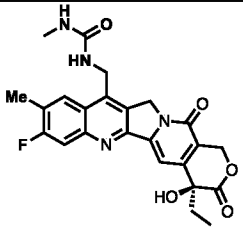
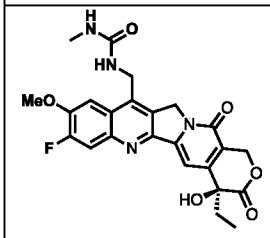
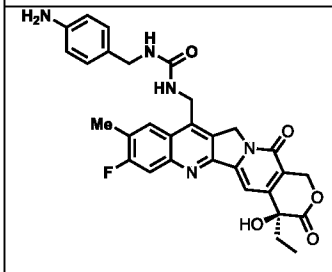
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 102
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 103
	(*S*)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 104
	(*S*)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 105
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 106
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-	Соединение 107

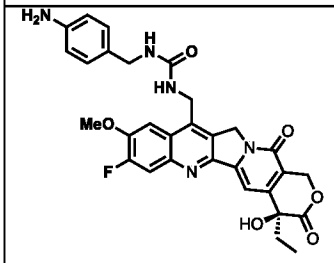
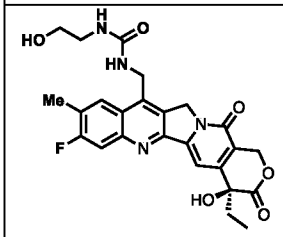
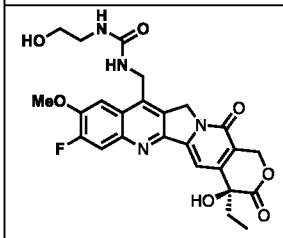
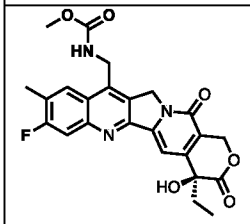
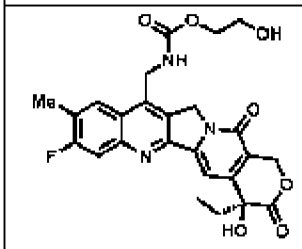
Структура	Соединение	
	Название	Номер
	b]хинолин-3,14(4*H*)-дион	
	(*S*)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 108
	(*S*)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 109
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 110
	*трет*-бутил (*S*)-4-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат	Соединение 111
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 112
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((*R*)-2-(гидроксиметил)морфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 113

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)тиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 114
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 115
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)-1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 116
	(4*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 117
	(*S*)-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 118
	(*S*)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 119

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(4*S*)-11-((4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 120
	(4*S*)-11-((4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион	Соединение 121
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 122
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид	Соединение 123
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-1-(4-нитрофенил)метансульфонамид	Соединение 124

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 125
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 126
	(*S*)-4-амино-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 127
	(*S*)-4-амино-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид	Соединение 128
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 129

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-*N*-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид	Соединение 130
	(*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамид	Соединение 131
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 132
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина	Соединение 133
	(*S*)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)мочевина	Соединение 134

Структура	Соединение	
	Название	Номер
	(*S*)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)мочевина	Соединение 135
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина	Соединение 136
	(*S*)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина	Соединение 137
	метил (*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат	Соединение 138
	2-гидроксиэтил (*S*)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-11-ил)метил)карбамат	Соединение 139

[00247] Следует понимать, что ссылка на соединения Формулы (I) в оставшейся части данного описания включает в различных вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), Формулы (II), Формулы (IIa), Формулы (III), Формулы (IIIa) и Формулы (IIIb) в той же степени, как если бы были конкретно изложены варианты осуществления, описывающие каждую из этих формул по отдельности.

[00248] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) могут обладать

достаточно кислотной группой, достаточно основной группой или обеими функциональными группами и, соответственно, реагировать с рядом органических и неорганических оснований или органических и неорганических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей. . В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения Формулы (I), которая практически нетоксична для живых организмов. Типовые фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные реакцией соединения Формулы (I) с фармацевтически приемлемым минералом или органической кислотой, или органическим или неорганическим основанием. Такие соли известны как соли присоединения кислоты и соли присоединения основания.

[00249] Кислоты, обычно используемые для образования кислотно-аддитивных солей, представляют собой неорганические кислоты, включая, но не ограничиваясь этим, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и органические кислоты, включая, но не ограничиваясь этим, *п*-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, *п*-бромфенилсульфоновую кислоту, угольную кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту и уксусную кислоту. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, гидрохлориды, дигидрохлориды, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, гамма-гидроксибутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот, представляющие особый интерес, представляют собой соли, образованные минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и соли, образованные органическими кислотами, такими как малеиновая кислота и метансульфоновая кислота.

[00250] Соли аминогрупп могут также включать соли четвертичного аммония, в которых аминный азот несет подходящую органическую группу, такую как алкильная, низшая алкенильная, низшая алкинильная или аралкильная группа.

[00251] Соли присоединения оснований включают соли, полученные из неорганических оснований, таких как аммоний или гидроксиды щелочных или щелочноземельных

металлов, карбонаты, гидрокарбонаты и т.п. Основания, полезные при получении фармацевтически приемлемых солей, включают, помимо прочего, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, карбонат калия, карбонат натрия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, гидроксид кальция и карбонат кальция.

[00252] Специалист в данной области техники поймет, что конкретный противоион, входящий в состав фармацевтически приемлемой соли, обычно не имеет решающего характера, пока соль в целом является фармакологически приемлемой и пока противоион не придает нежелательных свойств соли в целом.

[00253] Некоторые варианты осуществления относятся к фармацевтически приемлемым сольватам соединения Формулы (I). Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые соединения Формулы (I) могут объединяться с растворителями, такими как вода, метанол, этанол или ацетонитрил, с образованием фармацевтически приемлемых сольватов, таких как соответствующий гидрат, метанолят, этанолат или ацетонитрилат. Другие примеры растворителей, которые можно использовать для получения сольватов, включают изопропанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту, этаноламин и ацетон, а также смешивающиеся составы смесей сольватов, которые известны специалисту в данной области техники.

Получение аналогов камптотецина

[00254] Аналоги камптотецина Формулы (I) могут быть получены стандартными методами синтеза органической химии из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов. См. также Li, *et al.,* 2019, *ACS Med. Chem. Lett.*, 10(10): 1386−1392 и публикацию заявки на патент США № 2004/0266803. Репрезентативные примеры подходящих путей синтеза подробно описаны в приведенных в данном документе примерах (см. также Фигуру 1). Специалист в данной области техники поймет, что для синтеза аналогов камптотецина Формулы (I) можно использовать альтернативные способы, и поэтому описанные в данном документе подходы не претендуют на то, чтобы быть исчерпывающими.

КОНЪЮГАТЫ

[00255] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам соединений Формулы (I), содержащим одно или более соединений Формулы (I), конъюгированных с нацеливающим фрагментом через один или более линкеров.

[00256] Конъюгаты настоящего изобретения могут содержать одно или более соединений Формулы (I), конъюгированных с нацеливающим фрагментом. Например, несколько соединений Формулы (I) могут быть конъюгированы с нацеливающим фрагментом путем присоединения соединения к множеству различных сайтов нацеливающего фрагмента. Альтернативно или в дополнение, несколько соединений Формулы (I) могут быть

конъюгированы с нацеливающим фрагментом путем использования одного или более поливалентных линкеров, каждый из которых позволяет присоединить несколько соединений к одному сайту нацеливающего фрагмента.

[00257] Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам Формулы (X):

$T-[L-(D)_m]_n$

(X)

где:

T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

D представляет собой аналог камптотецина, как описано в данном документе;

m равно целому числу от 1 до 4, и

n равно целому числу от 1 до 10.

[00258] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), m равно от 1 до 2. В некоторых вариантах осуществления, m равно 1.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), n равно от 1 до 8, например, от 2 до 8, или от 2 до 6. В некоторых вариантах осуществления, n равно от 2 до 4.

[00260] Как отмечено выше и отражено параметрами m и n в формуле (X), нацеливающий фрагмент «T» может быть конъюгирован более чем с одним соединением Формулы (I) «D». Специалисты в данной области техники поймут, что хотя любой конкретный нацеливающий фрагмент T конъюгирован с целым числом соединений D, анализ препарата конъюгата для определения соотношения соединения D к нацеливающему фрагменту T может дать нецелочисленный результат, что отражает статистическое среднее значение. Это соотношение соединения D и нацеливающего фрагмента T обычно можно назвать соотношением лекарственного средства к антителу или «DAR». Соответственно, препараты конъюгатов, имеющие нецелочисленные DAR, охватываются Формулой (X). Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин «DAR» можно использовать для определения конъюгатов, содержащих нацеливающие фрагменты, отличные от антител.

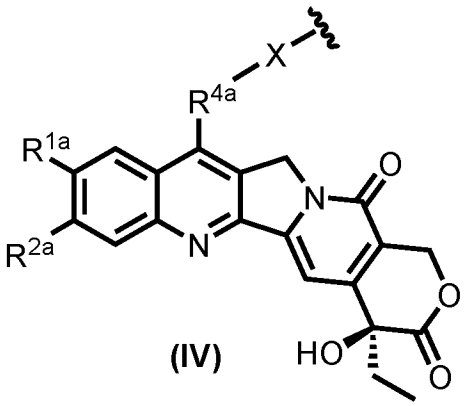
Аналог камптотецина, D

[00261] В соответствии с настоящим изобретением конъюгаты Формулы (X) содержат аналог камптотецина в качестве фрагмента лекарственного средства D, причем аналог камптотецина представляет собой соединение Формулы (I).

[00262] В некоторых вариантах осуществления в конъюгатах Формулы (X) D представляет собой соединение Формулы (Ia), Формулы (II), Формулы (IIa), Формулы (III), Формулы

(IIIa) или Формулы (IIIb). В некоторых вариантах осуществления в конъюгатах Формулы (X) D представляет собой соединение, выбранное из соединений, представленных в таблицах 1-3.

[00263] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам, имеющим Формулу (X), в которой D представляет собой соединение Формулы (IV):

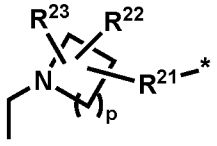
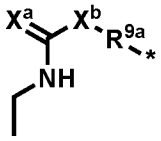
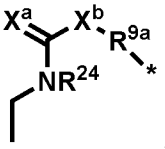
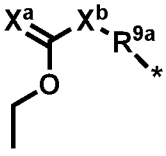
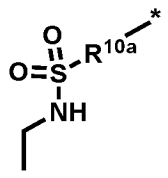
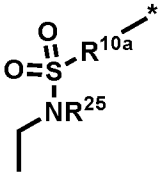
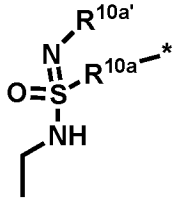
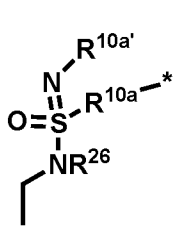
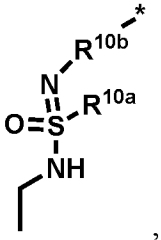
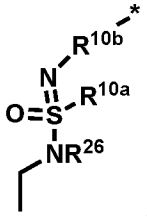
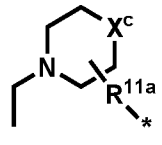
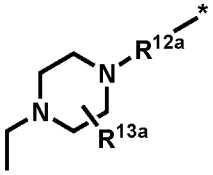


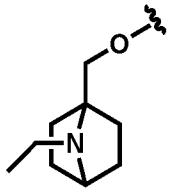
(IV)

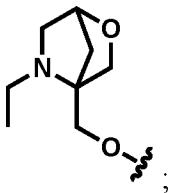
где:

R^{1a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$;

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{4a} выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p представляет собой 1, 2, 3 или 4; или

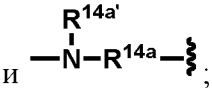
X представляет собой O, и R^{4a}-X- выбран из:  и


;

R^{5a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{8a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

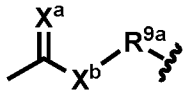
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкила;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

 обозначает точку присоединения к линкеру, L.

[00264] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{1a} выбран

из: $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{1a} выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

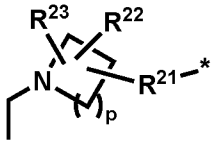
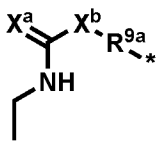
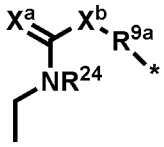
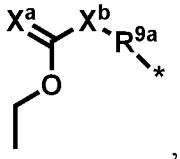
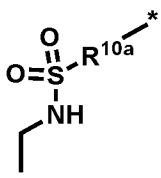
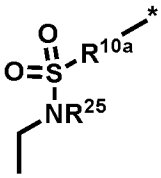
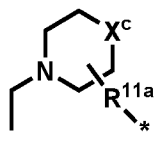
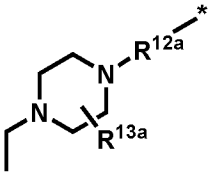
[00266] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{1a} выбран из: $-CH_3$, $-OCH_3$ и NH_2.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{1a} выбран из: $-CH_3$ и $-OCH_3$.

[00268] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

[00269] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{2a} выбран из: -H, -F и -Cl.

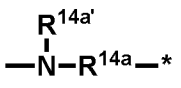
[00270] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{2a} представляет собой -F.

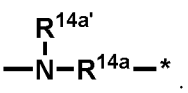
[00271] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{4a} выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00272] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), X представляет собой -O- или -NH-.

[00273] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый R^{9a} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила.

[00274] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый R^{9a} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила и $-(C_1$-C_6 алкил)-арила.

[00275] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый R^{10a} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, $-(C_1$-C_6 алкил)-арила и  .

[00276] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый R^{10a} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -арила, $-(C_1$-C_6 алкил)-арила и  .

[00277] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{12a} выбран

из: -C_1-C_6 алкила, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00278] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{13a} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00279] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), $R^{14a'}$ выбран из: H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, –C_1-C_6 гидроксиалкила, –C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

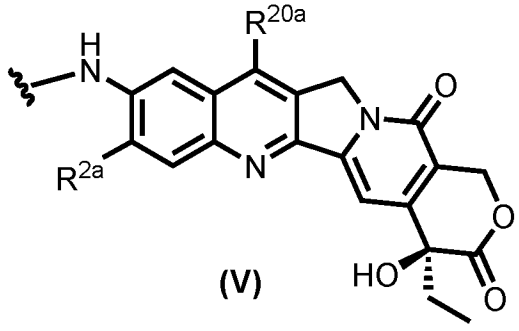
[00280] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), R^{16a} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00281] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_3-C_8 циклоалкила.

[00282] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (IV), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00283] Также рассматриваются комбинации любого из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (IV) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00284] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам, имеющим Формулу (X), в которой D представляет собой соединение Формулы (V):

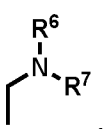


(V)

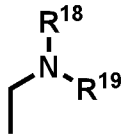
где:

R^{2a} выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3;

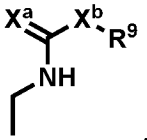
R^{20a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,



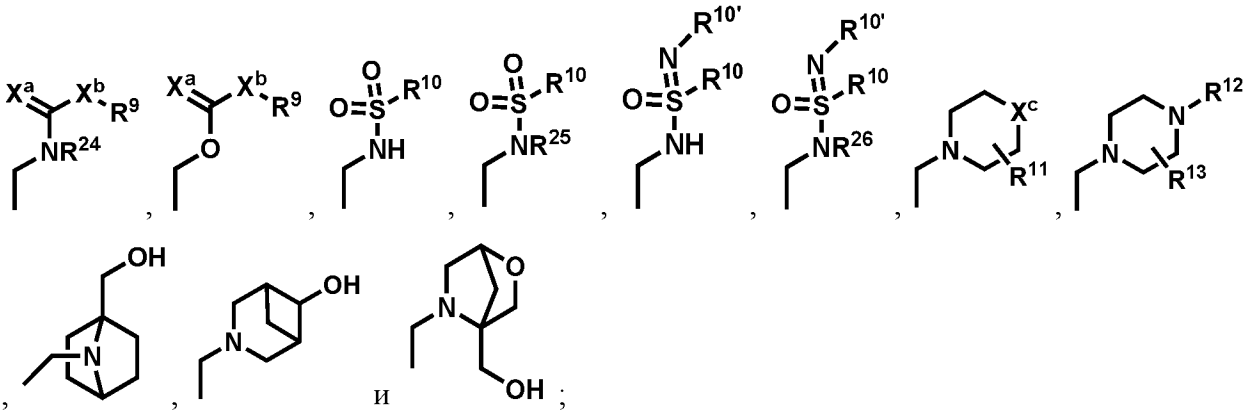
, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,



,



,

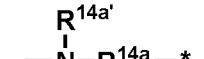


R^5 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17};

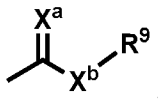
R^8 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

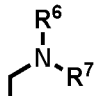
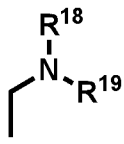
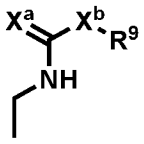
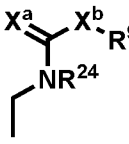
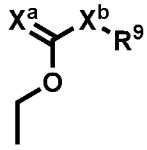
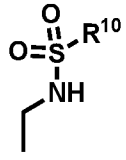
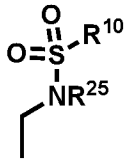
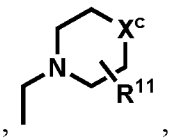
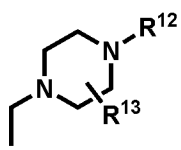
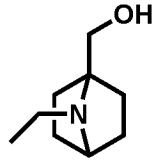
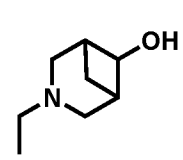
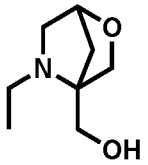
X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

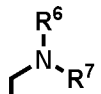
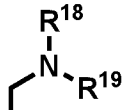
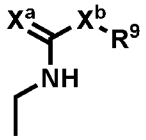
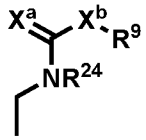
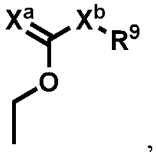
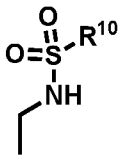
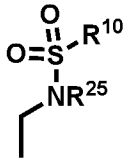
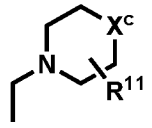
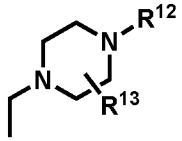
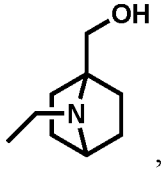
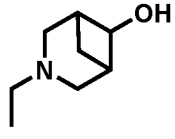
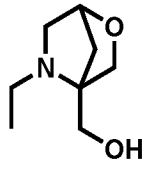
обозначает точку присоединения к линкеру, L.

[00285] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{2a} выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

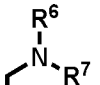
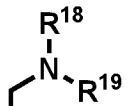
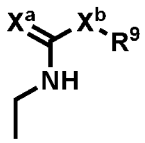
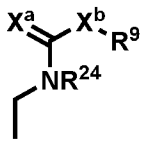
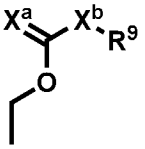
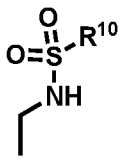
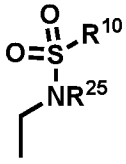
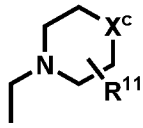
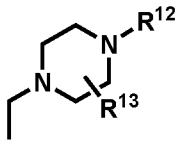
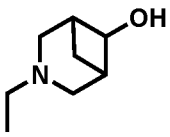
[00286] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{2a} выбран из: -CF_3, -F, -Cl и -OCH_3.

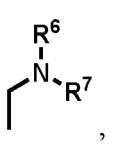
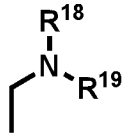
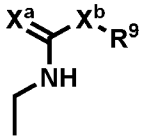
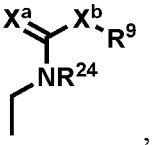
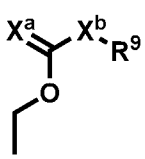
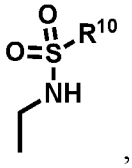
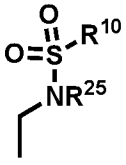
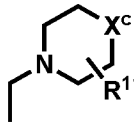
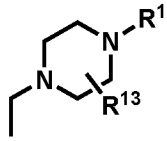
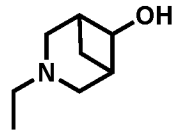
[00287] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{2a} представляет собой F.

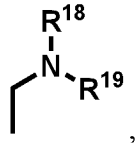
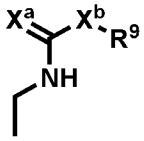
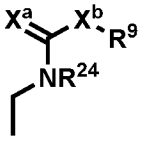
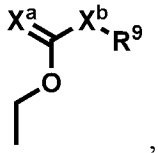
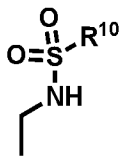
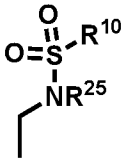
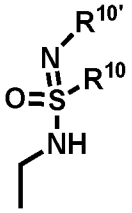
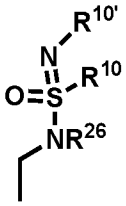
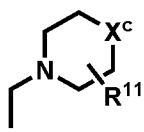
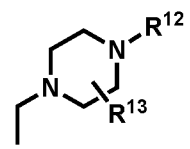
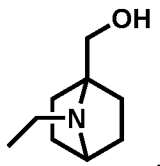
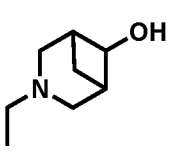
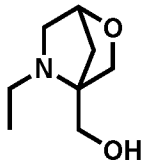
[00288] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{20a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00289] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{20a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00290] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{20a} выбран

из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00291] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{20a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00292] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{20a} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, , -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00293] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00294] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^6 представляет собой H, и R^7 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00295] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^6 представляет собой H, и R^7 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00296] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17}.

[00297] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^8 выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00298] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00299] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый R^9 независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

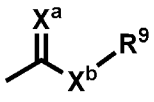
[00300] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый R^9 независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00301] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00302] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00303] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{11} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00304] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16}$.

[00305] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{12} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -CO_2R^8, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила, -$S(O)_2R^{16}$ и  .

[00306] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{13} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00307] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00308] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{16} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00309] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{16} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила, незамещенного -арила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

[00310] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{17} выбран из: незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, незамещенного -арила, -гидроксиарила, -аминоарила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-аминоарила.

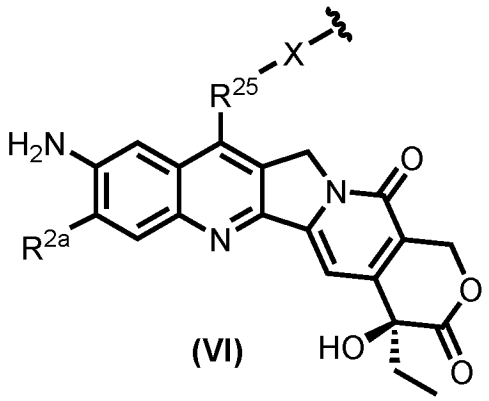
[00311] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 аминоалкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5.

[00312] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), R^{17} представляет собой -C_1-C_6 алкил.

[00313] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (V), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00314] Также рассматриваются комбинации любых из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (V), и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

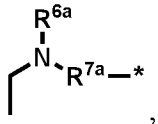
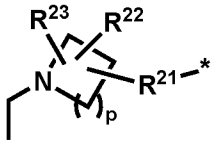
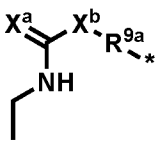
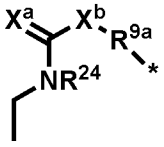
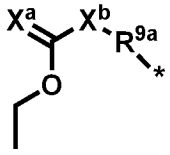
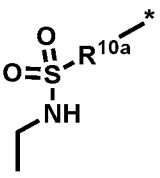
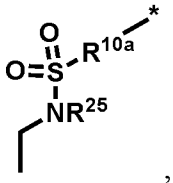
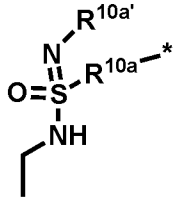
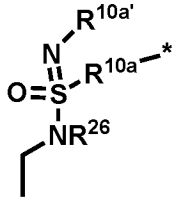
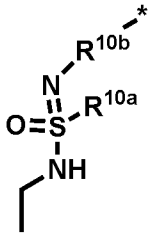
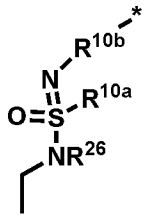
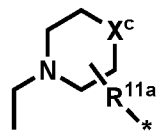
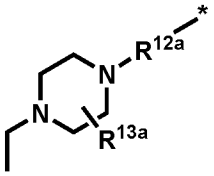
[00315] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам, имеющим Формулу (X), в которой D представляет собой соединение Формулы (VI):

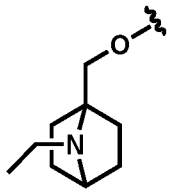
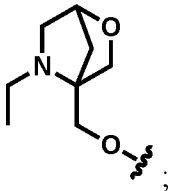


(VI)

где:

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, $-CO_2R^{8a}$, -C(O)-, -арила, -гетероарила,–(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p представляет собой 1, 2, 3 или 4; или

X представляет собой O, и R^{25}-X- выбран из:  и  ;

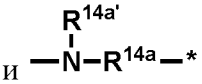
R^{5a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $–C_3$-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{6a} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

R^{7a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17a};

R^{8a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

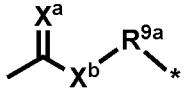
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкил;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

обозначает точку присоединения к линкеру, L.

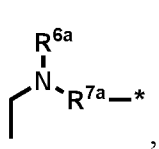
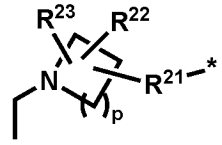
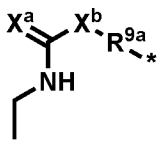
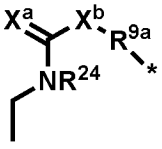
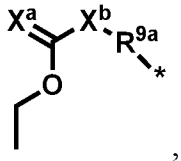
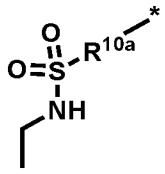
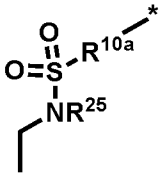
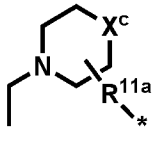
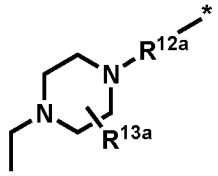
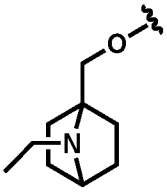
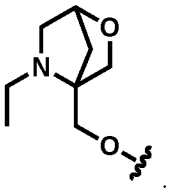
[00316] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{2a} выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3.

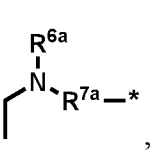
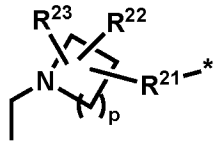
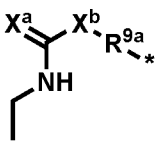
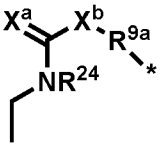
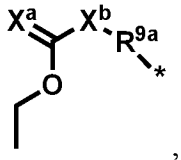
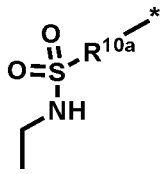
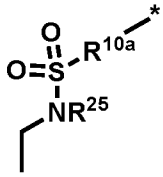
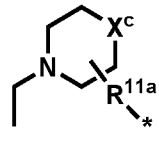
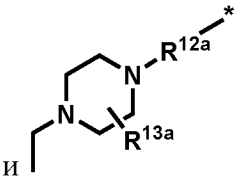
[00317] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{2a} выбран

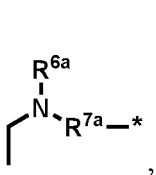
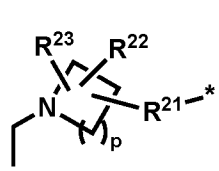
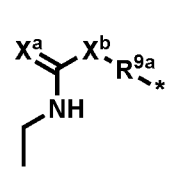
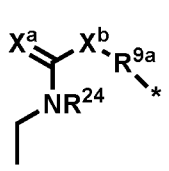
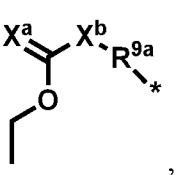
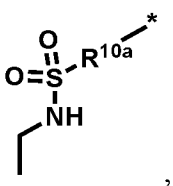
из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$ и $-OCF_3$.

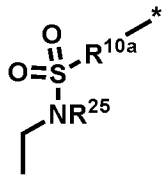
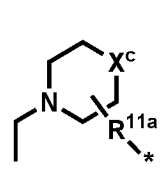
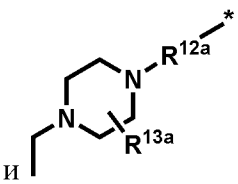
[00318] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{2a} выбран из: F и Cl.

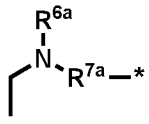
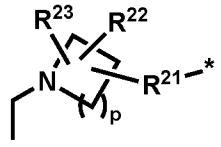
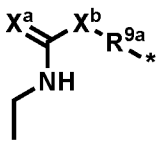
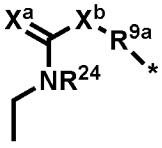
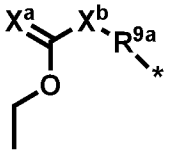
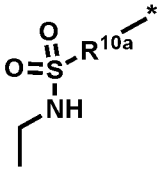
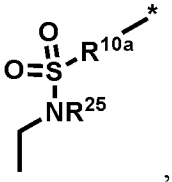
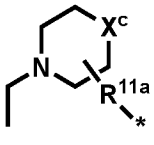
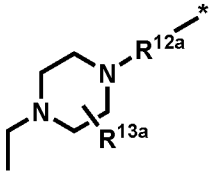
[00319] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{2a} представляет собой F.

[00320] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; или X представляет собой O, и R^{25}-X- выбран из:  и  .

[00321] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[00322] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a},  ,  ,  ,  ,  ,  ,



и


[00323] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[00324] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), X представляет собой -O- или -NH-.

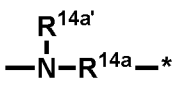
[00325] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{6a} представляет собой H.

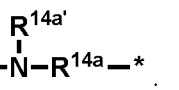
[00326] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{6a} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00327] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{7a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C(O)R^{17a}.

[00328] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00329] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00330] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  .

[00331] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -арила,–(C_1-C_6 алкил)-арила и  .

[00332] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -арила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и -$S(O)_2R^{16a}$.

[00333] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{13a} выбран из: -H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила и -C_1-C_6 аминоалкила.

[00334] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), $R^{14a'}$ выбран из: H, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, –C_1-C_6 гидроксиалкила, –C_1-C_6 аминоалкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила.

[00335] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{16a} выбран из: -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила.

[00336] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), R^{17a} представляет собой -C_1-C_6 алкил.

[00337] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, незамещенного -C_1-C_6 алкила, -C_1-C_6 галогеналкила, -C_1-C_6 гидроксиалкила, -C_1-C_6 аминоалкила и -C_3-C_8 циклоалкила.

[00338] В некоторых вариантах осуществления, в соединениях Формулы (VI), каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH и O.

[00339] Также рассматриваются комбинации любого из вышеизложенных вариантов осуществления соединений Формулы (VI) и каждая комбинация образует отдельный вариант осуществления для целей настоящего изобретения.

[00340] В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа, определенная в любой из Формул (IV), (V) или (VI), необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонил, сульфонамидо, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа, определенная в любой из Формул (IV), (V) или (VI), необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила и сульфонамидо.

Нацеливающий фрагмент, T

[00341] Нацеливающий фрагмент T, содержащийся в конъюгатах Формулы (X), представляет собой молекулу, которая связывается, реактивно связывается или образует комплексы с рецептором, антигеном или другой рецептивным фрагментом, связанным с данной популяцией клеток-мишеней. Обычно нацеливающий фрагмент T выполняет

функцию доставки аналога камптотецина D к конкретной популяции клеток-мишеней, с которой реагирует нацеливающий фрагмент T. Примеры нацеливающих фрагментов включают, помимо прочего, белки (такие как антитела, фрагменты антител и факторы роста), гликопротеины, пептиды (такие как бомбезин и пептид, высвобождающий гастрин), лектины, витамины (такие как фолиевая кислота) и молекулы переносчики биогенных веществ (например, трансферрин).

[00342] Обычно нацеливающий фрагмент T будет связан с линкером L через гетероатом нацеливающего фрагмента T, такой как сера (например, из сульфгидрильной группы), кислород (например, из карбонила, карбоксила или гидроксильной группы) или азот (например, от первичной или вторичной аминогруппы). Эти гетероатомы могут естественным образом присутствовать в нацеливающем фрагменте T или могут быть введены посредством инженерии и/или экспрессии, или могут быть введены посредством химической или ферментативной модификации с использованием способов, известных в данной области.

[00343] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент T представляет собой антитело. Соответственно, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к конъюгатам антитело-лекарственное средство (КАЛС), имеющим общую формулу (X), в которой нацеливающий фрагмент T представляет собой антитело.

[00344] В случае, если конъюгат представляет собой КАЛС, антитело, включенное в качестве нацеливающего фрагмента T, может представлять собой полноразмерное поликлональное или моноклональное антитело, фрагмент антигенсвязывающего антитела (такой как Fab, scFab, Fab', $F(ab')_2$, Fv или scFv), доменное антитело (dAb) или миметик антитела (такой как аффитело, DARPin, антикалин, версателo, дуокалин, липокалин или авимер). Антитело обычно направлено на конкретный антиген, например, ассоциированный с заболеванием антиген, такой как опухолеассоциированный антиген, антиген, ассоциированный с аутоиммунным заболеванием, или вирусный антиген.

[00345] В некоторых вариантах осуществления, в которых конъюгат представляет собой КАЛС, нацеливающий фрагмент T представляет собой моноклональное антитело, фрагмент антигенсвязывающего антитела (такой как Fab, scFab, Fab', $F(ab')_2$, Fv или scFv) или доменное антитело (dAb).

[00346] Способы получения поликлональных и моноклональных антител известны в данной области техники. В качестве примера, моноклональные антитела могут быть получены способами, включая, но не ограничиваясь этим, метод гибридомы, первоначально описанный Kohler и Milstein (1975, *Nature* 256:495-497), метод гибридомы B-клеток человека (Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72), метод EBV-гибридомы

(Cole *et al.*, 1985, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96), и метод выбранных лимфоцитарных антител (SLAM) (Babcook, *et al.*, 1996, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(15):7843-8; McLean *et al.*, 2005, *J Immunol.*, 174(8):4768-4778). Антитела различных классов иммуноглобулинов, включая IgG, IgM, IgE, IgA и IgD и их подклассы, могут найти применение в качестве нацеливающих фрагментов в различных вариантах осуществления. В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент представляет собой антитело класса IgG.

[00347] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент T может представлять собой моноклональное антитело. Моноклональное антитело может представлять собой, например, моноклональное антитело не относящееся к человеку (например, мышиное антитело), моноклональное антитело человека, гуманизированное моноклональное антитело или химерное антитело (например, антитело человека и мыши). Моноклональные антитела человека можно получать любым из многочисленных способов, известных в данной области техники (см., например, Teng *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:7308-7312; Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72-79; Olsson *et al.*, 1983, *Meth. Enzymol.* 92:3-16; Huse *et al.*, 1989, *Science* 246:1275-1281, и патент США № 8012714). Химерные и гуманизированные моноклональные антитела можно получить с помощью методов рекомбинантной ДНК, известных в данной области техники, например, с использованием методов, описанных в международных патентных публикациях №№ WO 87/02671 и WO 86/01533; публикации европейских патентов №№ 0 184 187; 0 171 496 и 0 173 494; патенты США №№ 4816567 и 5225539; Berter *et al.*, 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.*, 139:3521-3526; Sun *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:214-218; Wood *et al.*, 1985, *Nature*, 314:446-449; Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl. Cancer Inst.*, 80:1553-1559; Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques*, 4:214; Jones *et al.*, 1986, *Nature*, 321:552-525, и Beidler *et al.*, 1988, *J. Immunol.*, 141:4053-4060). Антитела, иммуноспецифичные для данного целевого антигена, также могут быть получены коммерческим путем.

[00348] В некоторых вариантах осуществления антитело, включенное в конъюгат, может представлять собой биспецифическое или полиспецифическое антитело. Способы получения биспецифических и мультиспецифических антител известны в данной области техники (см., например, Milstein *et al.*, 1983, *Nature*, 305:537-539; Traunecker *et al.*, 1991, *EMBO J.*, 10:3655-3659; Suresh *et al.*, 1986, *Meth. Enzymol.*, 121:210; Rodrigues *et al.*, 1993, *J. Immunol.*, 151:6954-6961; Carter *et al.*, 1992, *Bio/Technology*, 10:163-167; Carter *et al.*, 1995, *J. Hematotherapy*, 4:463-470; Merchant *et al.*, 1998, *Nature Biotechnology*, 16:677-681, и Международные публикации (PCT) №№ WO 94/04690, WO 2012/032080, WO 2012/058768 и WO 2013/063702).

[00349] В некоторых вариантах осуществления нацеливающий фрагмент T, содержащийся в конъюгате, представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, который связывается с опухолевым специфическим антигеном (TAA). Примеры опухолеассоциированных антигенов включают, но не ограничиваются этим, 5T4, ADAM-9, ALK, AMHRII, ASCT2, Axl, B7-H3, BCMA, C4,4a, CA6, CA9, CanAg, CD123, CD138, CD142, CD166, CD184, CD19, CD20, CD205, CD22, CD248, CD25, CD3, CD30, CD33, CD352, CD37, CD38, CD40L, CD44v6, CD45, CD46, CD48, CD51, CD56, CD7, CD70, CD71, CD74, CD79b, CDH6, CEACAM5, CEACAM6, cKIT, CLDN18,2, CLDN6, CLL-1, c-MET, Крипто, CSP-1, CXCR5, DLK-1, DLL3, DPEP3, Дисадгерин, EFNA4 , EGFR, EGFRviii, ENPP3, EpCAM, EphA2, EphA3, ETBR, FGFR2, FGFR3, FLT3, FRα, FSH, GCC, GD2, GD3, Globo H, GPC-1, GPC3, gpNMB, HER-2, HER-3, HLA-DR, HSP90, IGF-1R, IL-13R, IL1RAP, IL7R, IL4R, KAAG-1, LAMP-1, Y-антиген Льюиса, LGALS3BP, LGR5, LH/hCG, LHRH, LIV-1, LRP-1, LRRC15, Ly6E, MAGE, MSLN, MET, MICA, MICB, MT1-MMP, MTX3, MTX5, MUC1, MUC16, NaPi2b, Нектин-4, NOTCH3, OAcGD2, OX001L, p-кадгерин, PD-1, PD-L1, фосфатидилсерин (PS), полиморфный эпителиальный муцин (PEM), рецептор пролактина (PRLR), PSMA, PTK7, RNF43, ROR1, ROR2, SAIL, SLAMF7, SLC44A4, SLITRK6, SSTR2, STEAP-1, STING, сиалил-Tn, TIM-1, TM4SF1, TNFα, TRA, TROP-2, TAG-72, TA-MUC1, TIM-3, UPK2 и UPK1b.

Линкер, L

[00350] Конъюгаты Формулы (X) включают линкер L, который представляет собой бифункциональный или многофункциональный фрагмент, способный связывать один или более аналогов камптотецина D с нацеливающим фрагментом T. Бифункциональный (или моновалентный) линкер L связывает одно соединение D с одним сайтом нацеливающего фрагмента T, тогда как многофункциональный (или поливалентный) линкер L связывает более одного соединения D с одним сайтом нацеливающего фрагмента T. Линкер, который связывает одно соединение D, к более чем одному сайту нацеливающего фрагмента T также можно считать многофункциональным в некоторых вариантах осуществления.

[00351] Линкер L включает функциональную группу, способную вступать в контакт с целевой группой или группами нацеливающего фрагмента T, и по меньшей мере одну функциональную группу, способную вступать в контакт с целевой группой аналога камптотецина D. Подходящие функциональные группы известны в данной области техники и включают те, которые описаны, например, в *Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press). Группы нацеливающего фрагмента T и аналога камптотецина D, которые могут служить целевыми группами для присоединения линкера, включают, помимо прочего, тиоловые, гидроксильные, карбоксильные, аминные, альдегидные и

кетоновые группы.

[00352] Неограничивающие примеры функциональных групп, способных вступать в контакт с тиолами, включают малеимид, галогенацетамид, галогенацетил, активированные эфиры (такие как сукцинимидные эфиры, 4-нитрофениловые эфиры, пентафторфениловые эфиры и тетрафторфениловые эфиры), ангидриды, хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды, изоцианаты и изотиоцианаты. В этом контексте также полезны «самостабилизирующиеся» малеимиды, как описано в Lyon *et al.*, , *2014 Nat. Biotechnol.*, 32:1059-1062.

[00353] Неограничивающие примеры функциональных групп, способных вступать в контакт с аминами, включают активированные сложные эфиры (такие как сложные эфиры N-гидроксисукцинамида (NHS), сложные эфиры сульфо-NHS, имидоэфиры, такие как реагент Траута, сложные эфиры тетрафторфенила (TFP) и сульфодихлорфениловые сложные эфиры), изотиоцианаты, альдегиды и ангидриды кислот (такие как диэтилентриаминпентауксусный ангидрид (DTPA)). Другие примеры включают сукцинимидо-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат (TSTU) и гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (PyBOP).

[00354] Неограничивающие примеры функциональных групп, способных вступать с электрофильной группой, такой как карбонильная группа альдегида или кетона, включают гидразид, оксим, амино, гидразин, тиосемикарбазон, карбоксилат гидразина и арилгидразид.

[00355] В некоторых вариантах осуществления, в которых нацеливающий фрагмент T представляет собой антитело, линкер L может включать функциональную группу, которая позволяет соединять два межцепочечных цистеина на антителе, такую как линкер ThioBridge™ (Badescu *et al.*, 2014, *Bioconjug. Chem.* 25:1124–1136), дитиомалеимидный (DTM) линкер (Behrens *et al.*, 2015, *Mol. Pharm.* 12:3986–3998), линкер на основе дитиоарил(TCEP)пиридазиндиона (Lee *et al.*, 2016, *Chem. Sci.*, 7:799-802) или линкер на основе дибромпиридазиндиона (Maruani *et al.*, 2015, *Nat. Commun.*, 6:6645).

[00356] Альтернативно, нацеливающий фрагмент T может быть модифицирован для включения неприродной реакционноспособной группы, такой как азид, которая обеспечивает конъюгацию с линкером через комплементарную реакционноспособную группу на линкере. Например, для конъюгации линкера с нацеливающим фрагментом можно использовать реакции клик-химии (см., например, Chio & Bane, 2020, *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97), такие как реакция азид-алкинового циклоприсоединения (AAC), которая успешно используется при разработке конъюгатов антитело-лекарственное средство. Реакция AAC может представлять собой катализируемую медью реакцию AAC (CuAAC),

которая включает связывание азида с линейным алкином, или реакцию AAC, промотируемую напряжением (SPAAC), которая включает связывание азида с циклооктином.

[00357] Линкер L может представлять собой расщепляемый или нерасщепляемый линкер. Расщепляемый линкер представляет собой линкер, который подвержен расщеплению в определенных условиях, например, внутриклеточных условиях (например, в эндосоме или лизосоме) или вблизи клетки-мишени (например, в микроокружении опухоли). Примеры включают линкеры, чувствительные к протеазам, кислотам или чувствительным к восстановлению. Напротив, нерасщепляемые линкеры основаны на деградации антитела в клетке, что обычно приводит к высвобождению фрагмента аминокислота-линкер-лекарственное средство.

[00358] Примеры расщепляемых линкеров включают, например, линкеры, содержащие аминокислотную последовательность, которая представляет собой последовательность распознавания расщепления для протеазы. В данной области техники известно множество таких последовательностей распознавания расщепления. Для конъюгатов, которые не предназначены для интернализации клеткой, может быть использована, например, аминокислотная последовательность, которая распознается и расщепляется протеазой, присутствующей во внеклеточном матриксе вблизи клетки-мишени, такой как раковая клетка. Примеры внеклеточных протеаз, ассоциированных с опухолью, включают, например, плазмин, матриксные металлопротеазы (ММП), эластазу и калликреин-родственные пептидазы.

[00359] Для конъюгатов, предназначенных для интернализации клеткой, линкер L может содержать аминокислотную последовательность, которая распознается и расщепляется эндосомальной или лизосомальной протеазой. Примеры таких протеаз включают, например, катепсины B, C, D, H, L и S и легумаин.

[00360] Последовательности распознавания расщепления могут представлять собой, например, дипептиды, трипептиды или тетрапептиды. Неограничивающие примеры последовательностей распознавания дипептидов, которые могут быть включены в расщепляемые линкеры, включают, но не ограничиваются этим, Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me_3Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, ФенилGly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln и Val-Lys. Примеры последовательностей три- и тетрапептидного расщепления включают, но не ограничиваются этим, Ala-Ala-Asn, Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-

Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly и Gly-Phe-Gly-Gly.

[00361] Дополнительные примеры расщепляемых линкеров включают дисульфидсодержащие линкеры, такие как N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)бутаноат (SPDB) и N-сукцинимидил-4-(2-пиридилдитио)-2-сульфобутаноат (сульфо-SPDB). Дисульфидсодержащие линкеры могут необязательно включать дополнительные группы для создания стерических препятствий рядом с дисульфидной связью, чтобы улучшить внеклеточную стабильность линкера, например, включение геминальной диметильной группы. Другие расщепляемые линкеры включают линкеры, гидролизуемые при определенном pH или в пределах определенного диапазона pH, такие как гидразонные линкеры. Линкеры, содержащие комбинации этих функциональных групп, также могут быть полезны, например, в данной области техники известны линкеры, содержащие как гидразон, так и дисульфид.

[00362] Еще одним примером расщепляемого линкера является линкер, содержащий β-глюкуронид, который расщепляется β-глюкуронидазой, ферментом, присутствующим в лизосомах и интерстиции опухоли (см., например, De Graaf *et al.,* 2002, *Curr. Pharm. Des.* 8:1391–1403 и международную патентную публикацию № WO 2007/011968). β-глюкуронид может также улучшать гидрофильность линкера L.

[00363] Другим примером линкера, который расщепляется внутри клетки и улучшает гидрофильность, является линкер, содержащий фрагмент диэфира пирофосфата (см., например, Kern *et al.,* 2016, *J Am Chem Soc.,* 138:2430-1445).

[00364] В некоторых вариантах осуществления линкер L, входящий в состав конъюгата Формулы (X), представляет собой расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер L содержит последовательность распознавания расщепления. В некоторых вариантах осуществления линкер L может содержать аминокислотную последовательность, которая распознается и расщепляется лизосомальной протеазой.

[00365] Расщепляемые линкеры необязательно могут дополнительно содержать одну или более дополнительных функциональных групп, таких как саморазрушающиеся и самоэлиминирующиеся группы, удлиняющиеся фрагменты или гидрофильные фрагменты.

[00366] Саморазрушающиеся и самоэлиминирующиеся группы, которые находят применение в линкерах, включают, например, *p*-аминобензильную (PAB) и *p*-аминобензилоксикарбонильную (PABC) группы и метилированный этилендиамин (MED). Другие примеры саморазрушающихся групп включают, но не ограничиваются этим, ароматические соединения, которые по электронной структуре подобны группе PAB или PABC, такие как гетероциклические производные, например, производные 2-аминоимидазол-5-метанола, как описано в патенте США № 7375078. . Другие примеры

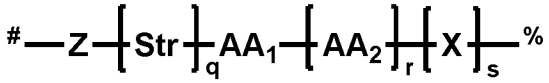
включают группы, которые подвергаются циклизации при гидролизе амидной связи, такие как замещенные и незамещенные амиды 4-аминомасляной кислоты (Rodrigues *et al.*, 1995, *Chemistry Biology* 2:223-227) и амиды 2-аминофенилпропионовой кислоты (Amsberry, *et al.*, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867-5877).Саморазрушающиеся/самоэлиминирующие группы обычно присоединяются к амино- или гидроксильной группе соединения D. Саморазрушающиеся/самоэлиминирующие группы, по отдельности или в комбинации, часто включаются в линкеры на основе пептидов, но также могут быть включены в другие типы линкеров.

[00367] Удлиняющие фрагменты, которые находят применение в линкерах конъюгатов лекарственных средств, включают, например, алкиленовые группы и удлиняющие фрагменты на основе алифатических кислот, дикарбоновых кислот, аминов или диаминов, таких как дигликолят, малонат, капроат и капроамид. Другие удлиняющие фрагменты включают, например, удлиняющие фрагменты на основе глицина и удлиняющие фрагменты из полиэтиленгликоля (ПЭГ) или монометоксиполиэтиленгликоля (мПЭГ).

[00368] Удлиняющие фрагменты ПЭГ и мПЭГ также могут функционировать как гидрофильные фрагменты внутри линкера. Например, ПЭГ или мПЭГ могут быть включены в линкер либо «в линию», либо в виде боковых групп для повышения гидрофильности линкера (см., например, публикацию патентной заявки США № US 2016/0310612). Различные ПЭГ-содержащие линкеры коммерчески доступны от таких компаний, как Quanta BioDesign, Ltd (Плейн-Сити, Огайо). Другие гидрофильные группы, которые необязательно могут быть включены в линкер L, включают, например, β-глюкуронид, сульфонатные группы, карбоксилатные группы и диэфиры пирофосфата.

[00369] В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Формулы (X) могут содержать расщепляемый линкер. В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Формулы (X) могут содержать пептидсодержащий линкер. В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Формулы (X) могут содержать расщепляемый протеазой линкер.

[00370] В некоторых вариантах осуществления в конъюгатах Формулы (X) линкер L представляет собой расщепляемый линкер Формулы (XI):



(XI)

где:

Z представляет собой связывающую группу, которая соединяет линкер с целевой группой в нацеливающем фрагменте, T;

Str представляет собой удлиняющий фрагмент;

каждый из AA_1 и AA_2 независимо представляет собой аминокислоту, где AA_1-$[AA_2]_r$ образует сайт расщепления протеазой;

X представляет собой саморасщепляющуюся группу;

q равно 0 или 1;

r равно 1, 2 или 3;

s равно 0, 1 или 2;

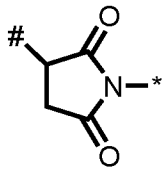
представляет собой точку присоединения к нацеливающему фрагменту, T, и

% представляет собой точку присоединения к аналогу камптотецина, D.

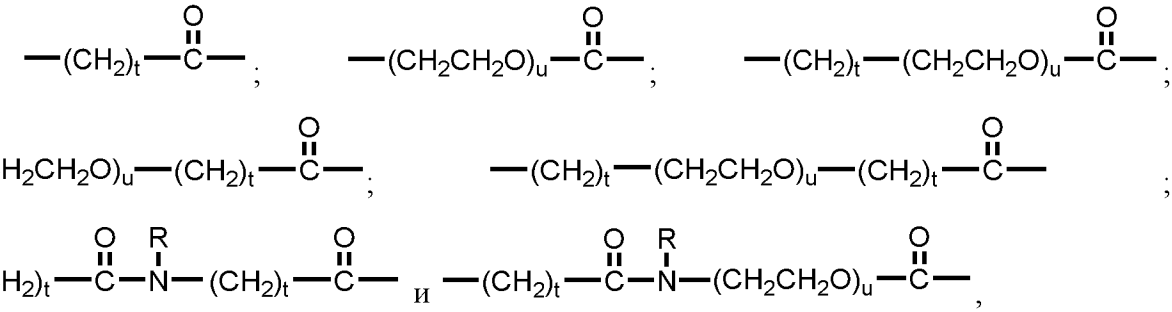
[00371] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), q равно 1.

[00372] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), s равно 1. В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), s равно 0.

[00373] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI):

Z представляет собой  , где # представляет собой точку присоединения к T, и * представляет собой точку присоединения к оставшейся части линкера.

[00374] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), Str выбран из:



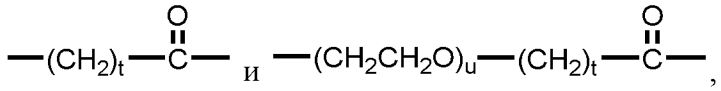
где:

R представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

t равно целому числу от 2 до 10, и

u равно целому числу от 1 до 10.

[00375] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), Str выбран из:



где:

R представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

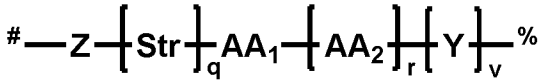
t равно целому числу от 2 до 10, и

u равно целому числу от 1 до 10.

[00376] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XI), AA_1-$[AA_2]_r$ имеет последовательность, выбранную из: Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me_3Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, фенилGly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln и Val-Lys. Примеры последовательностей три- и тетрапептидного расщепления включают, но не ограничиваются этим, Ala-Ala-Asn, Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly и Gly-Phe-Gly-Gly.

[00377] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), m равно 1, и линкер, L, имеет Формулу (XI).

[00378] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), линкер, L, представляет собой расщепляемый линкер Формулы (XII):



(XII)

где:

Z представляет собой связывающую группу, которая соединяет линкер с целевой группой в нацеливающем фрагменте, T;

Str представляет собой удлиняющий фрагмент;

каждый из AA_1 и AA_2 независимо представляют собой аминокислоту, где AA_1-$[AA_2]_r$ образует сайт расщепления протеазой;

Y представляет собой -NH-CH_2- или -NH-CH_2-C(O)-;

q равно 0 или 1;

r равно 1, 2 или 3;

v равно 0 или 1;

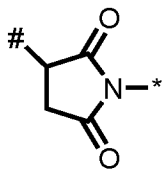
представляет собой точку присоединения к нацеливающему фрагменту, T, и

% представляет собой точку присоединения к аналогу камптотецина, D.

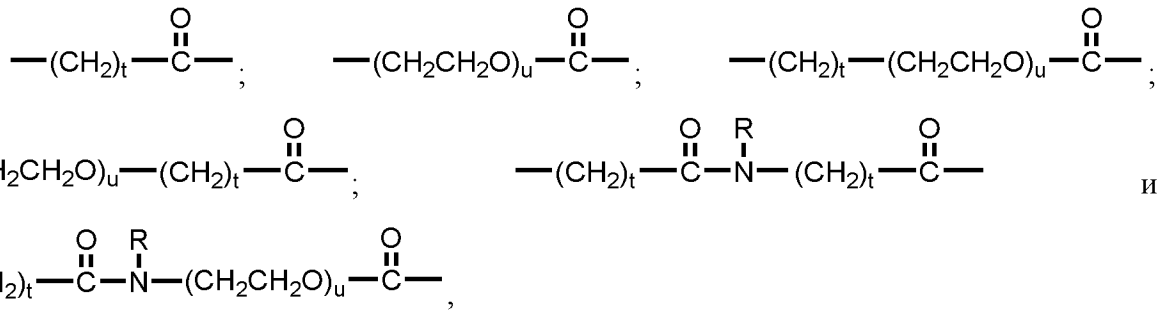
[00379] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), q равно 1.

[00380] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), s равно 0. В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), s равно 1.

[00381] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII):

Z представляет собой  , где # представляет собой точку присоединения к T, и * представляет собой точку присоединения к оставшейся части линкера.

[00382] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), Str выбран из:



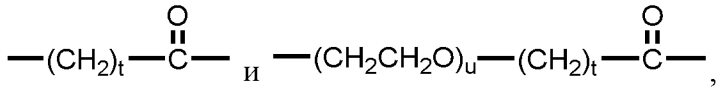
где:

R представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

t равно целому числу от 2 до 10, и

u равно целому числу от 1 до 10.

[00383] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), Str выбран из:



где:

R представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

t равно целому числу от 2 до 10, и

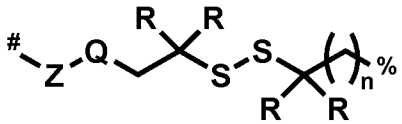
u равно целому числу от 1 до 10.

[00384] В некоторых вариантах осуществления, в линкерах Формулы (XII), AA_1-$[AA_2]_r$ имеет последовательность, выбранную из: Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me_3Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, фенилGly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln и Val-Lys. Примеры последовательностей три- и тетрапептидного расщепления включают, но не ограничиваются этим, Ala-Ala-Asn, Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly и Gly-Phe-Gly-Gly.

[00385] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), m равно 1, и линкер, L, имеет Формулу (XII).

[00386] В некоторых вариантах осуществления, конъюгаты Формулы (X) может содержать

дисульфидсодержащий линкер. В некоторых вариантах осуществления в конъюгатах Формулы (X) линкер L представляет собой расщепляемый линкер Формулы (XIII):



(XIII)

где:

Z представляет собой связующая группа, которая соединяет линкер к целевой группе на нацеливающем фрагменте, T;

Q представляет собой $–(CH_2)_p-$ или $–(CH_2CH_2O)_q-$, где каждый из p и q независимо представляют собой целое число от 1 до 10;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

n равно 1, 2 или 3;

представляет собой точку присоединения к нацеливающему фрагменту, T, и

% представляет собой точку присоединения к аналогу камптотецина, D.

[00387] В некоторых вариантах осуществления, в конъюгатах Формулы (X), m равно 1, и линкер, L, имеет Формулу (XIII).

[00388] В некоторых вариантах осуществления конъюгаты Формулы (X) могут содержать линкер, содержащий β-глюкуронид.

[00389] В данной области техники известны различные нерасщепляемые линкеры для связывания лекарственных средств с нацеливающими фрагментами, и они могут быть полезны в композициях конъюгатов по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления. Примеры нерасщепляемых линкеров включают линкеры, имеющие фрагмент N-сукцинимидилового эфира или N-сульфосукцинимидиловый эфир для приведения в контакт с клеточно-связывающим агентом, а также фрагмент на основе малеимидо- или галогенацетила для приведения в контакт с лекарственным средством или наоборот. Пример такого нерасщепляемого линкера основан на сульфосукцинимидил-4-[N-малеимидометил]циклогексан-1-карбоксилате (сульфо-SMCC). Конъюгация сульфо-SMCC обычно происходит через малеимидную группу, которая приводиться в контакт с сульфгидрилами (тиолами, -SH) соединения D, в то время как сложный эфир сульфо-NHS приводиться в контакт с первичными аминами (как обнаружено в лизине и на N-конце белков или пептидов) на нацеливающий фрагмент T. Другие неограничивающие примеры таких линкеров включают линкеры на основе N-сукцинимидил-4-(малеимидометил)циклогексанкарбоксилата (SMCC), N-сукцинимидил-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбокси-(6-амидокапроата) («длинноцепочечный» SMCC или LC-SMCC), N-сукцинимидилового эфира к-малеимидодекановой кислоты

(KMUA), N-сукцинимидилового эфира γ-малеимидомасляной кислоты (GMBS), N-гидроксисукцинимидного эфира ε-малеимидокапроновой кислоты (EMCS), м-малеимидобензоил-N-гидроксисукцинимидного эфира (MBS), N-(α-малеимидоацетокси)-сукцинимидного эфира (AMAS), сукцинимидил-6-(β-малеимидопропионамидо)гексаноата (SMPH), N-сукцинимидил 4-(п-малеимидофенил)бутирата (SMPB) и N-(п-малеимидофенил)изоцианата (PMPI). Другие примеры включают группы, содержащие функциональную группу на основе галогенацетила, такую как N-сукцинимидил-4-(йодацетил)аминобензоат (SIAB), N-сукцинимидил иодоацетат (SIA), N-сукцинимидил бромацетат (SBA) и N-сукцинимидил 3-(бромацетамидо)пропионат (SBAP).

[00390] Неограничивающие примеры лекарственное вещество-линкеров, содержащих аналоги камптотецина Формулы (I), показаны в Таблице 4 (Фиг. 4), Таблице 5 (Фиг. 5) и Таблице 6 (Фиг. 6). Неограничивающие примеры конъюгатов, содержащих данные лекарственное вещество-линкеры, показаны в Таблице 7 (Фиг. 7), Таблице 8 (Фиг. 8) и Таблице 9 (Фиг. 9). В некоторых вариантах осуществления конъюгат Формулы (X) содержит лекарственное средство-линкер, выбранный из лекарственное средство-линкеров, показанных в Таблицах 4, 5 и 6. В некоторых вариантах осуществления конъюгат Формулы (X) выбран из конъюгатов, представленных в таблицах 7, 8 и 9, где T представляет собой нацеливающий фрагмент, а n равно целому числу от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления конъюгат Формулы (X) выбран из конъюгатов, представленных в таблицах 7, 8 и 9, где T представляет собой нацеливающий фрагмент, а n равно целому числу от 2 до 8. В некоторых вариантах осуществления конъюгат Формулы (X) выбран из конъюгатов, представленных в таблицах 7, 8 и 9, где T представляет собой антитело или фрагмент антигенсвязывающего антитела.

Получение

[00391] Конъюгаты Формулы (X) могут быть получены стандартными методами, известными в данной области техники (см., например, *Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press)). Различные линкеры и линкерные компоненты коммерчески доступны или могут быть получены с использованием стандартных методов синтетической органической химии (см., например, March's Advanced Organic Chemistry (Smith & March, 2006, Sixth Ed., Wiley); Toki *et al.,* (2002) *J. Org. Chem.* 67:1866-1872; Frisch *et al.,* (1997) *Bioconj. Chem.* 7:180-186; *Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press)). Кроме того, различные услуги по конъюгации антител с лекарственными средствами коммерчески доступны от таких компаний, как Lonza Inc. (Аллендейл, Нью-Джерси), Abzena PLC (Кембридж, Великобритания), ADC Biotechnology (Сент-Асаф, Великобритания), Baxter BioPharma Solutions (Baxter Healthcare Corporation, Дирфилд,

Иллинойс) и Piramel Pharma Solutions (Гренджмут, Великобритания).

[00392] Обычно получение конъюгатов включает сначала получение лекарственного средства-линкера D-L, содержащего один или более аналогов камптотецина Формулы (I) и линкера L, а затем конъюгирование лекарственного средства-линкера D-L с соответствующей группой нацеливающего фрагмента T. Однако лигирование линкера L с нацеливающим фрагментом T и последующее лигирование нацеливающего фрагмента-линкера T-L с одним или более аналогами камптотецина Формулы (I), D, однако является альтернативным подходом, который может быть использован в некоторых вариантах осуществления.

[00393] Подходящие группы в соединениях Формулы (I), D для присоединения линкера L в любом из вышеуказанных подходов включают, но не ограничиваются ими, тиоловые группы, аминогруппы, группы карбоновой кислоты и гидроксильные группы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения линкер L присоединен к соединению Формулы (I), D через гидроксильную или аминогруппу этого соединения.

[00394] Подходящие группы в нацеливающем фрагменте T для присоединения линкера L в любом из вышеуказанных подходов включают сульфгидрильные группы (например, на боковой цепи остатков цистеина), аминогруппы (например, на боковой цепи остатки лизина), группы карбоновых кислот (например, на боковых цепях остатков аспартата или глутамата) и углеводные группы.

[00395] Например, нацеливающий фрагмент T может содержать одну или более встречающихся в природе сульфгидрильных групп, позволяющих нацеливающему фрагменту T связываться с линкером L через атом серы сульфгидрильной группы. Альтернативно, нацеливающий фрагмент T может содержать один или более остатков лизина, которые могут быть химически модифицированы для введения одной или более сульфгидрильных групп. Реагенты, которые можно использовать для модификации остатков лизина, включают, но не ограничиваются этим, *N*-сукцинимидил-S-ацетилтиоацетат (SATA), N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитио)пропионат («SPDP») и гидрохлорид 2-иминотиолан (реактив Траута). Альтернативно, нацеливающий фрагмент T может содержать одну или более углеводных групп, которые могут быть химически модифицированы для включения одной или более сульфгидрильных групп.

[00396] Углеводные группы нацеливающего фрагмента T также могут быть окислены с образованием альдегидной (-CHO) группы (см., например, Laguzza *et al.*, 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55), которые впоследствии могут подвергаться приведением в контакт с линкером L, например, через гидразиновую или гидроксиламиновую группу на линкере L.

[00397] Нацеливающий фрагмент T также может быть модифицирована для включения

дополнительных остатков цистеина (см., например, патенты США № 7521541; 8455622 и 9000130) или неприродных аминокислот, которые обеспечивают реакционноспособные остатки, таких как селенометионин, *n*-ацетилфенилаланин, формилглицин или *n*-азидометил-L-фенилаланин (см., например, Hofer *et al.,* 2009, *Biochemistry*, 48:12047-12057; Axup *et al.,* 2012, *PNAS,* 109:16101-16106; Wu *et al.,* 2009, *PNAS,* 106:3000-3005; Zimmerman *et al.,* 2014, *Bioconj. Chem.,* 25:351-361), чтобы обеспечить сайт-специфическую конъюгацию. Альтернативно, нацеливающий фрагмент T может быть модифицирован для включения неприродной реакционноспособной группы, такой как азид, которая обеспечивает конъюгацию с линкером через комплементарную реакционноспособную группу на линкере, например, с помощью клик-химии (см., например, Chio & Bane, 2020, *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97).

[00398] Другие протоколы модификации белков для присоединения или ассоциации линкера L известны в данной области техники и включают протоколы, описанные в Coligan *et al.*, Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002).

[00399] В тех вариантах осуществления, в которых нацеливающий фрагмент T представляет собой антитело, несколько различных реакционноспособных групп антитела могут функционировать в качестве сайта конъюгации, включая ε-аминогруппы на остатках лизина, боковые углеводные фрагменты, группы карбоновой кислоты боковой цепи на аспартате или остатки глутамата, дисульфидные группы цистеина-цистеина и тиоловые группы цистеина. Аминокислоты, используемые для конъюгации, могут быть частью природной последовательности антитела или они могут быть введены с помощью методов сайт-специфической инженерии, известных в данной области техники, как отмечено выше.

[00400] Альтернативно, конъюгаты антитело-лекарственное средство можно получить с использованием фермента трансглутаминазы, например, бактериальной трансглутаминазы (BTG) из *Streptomyces mobaraensis* (см., например, Jeger *et al.*, 2010, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:9995-9997). БТГ образует амидную связь между карбоксамидом боковой цепи глютамина (акцептор амина, обычно на антителе) и алкиленаминогруппой (донор амина, обычно на линкере лекарственного средства), которая может представлять собой, например, ε- аминогруппа лизина или 5-амино-н-пентильная группа. Антитела также могут быть модифицированы путем включения глутаминсодержащего пептида или «метки», что позволяет использовать конъюгацию BTG для конъюгации антитела с лекарственное средство-линкером (см., например, публикацию патентной заявки США № US 2013/0230543 и международную (PCT) публикацию № WO 2016/144608).

[00401] В аналогичном подходе к конъюгации используется фермент сортаза A. В этом подходе антитело обычно модифицируется для включения мотива узнавания сортазы A

(LPXTG, где X представляет собой любую природную аминокислоту), а лекарственное средство-линкер конструируют так, чтобы он включал мотив олигоглицина (обычно GGG), чтобы обеспечить транспептидацию, опосредованную сортазой A (см., например, Beerli, *et al.,* 2015, PLos One, 10:e0131177; Chen *et al.,* 2016, *Nature:Scientific Reports*, 6:31899).

[00402] После завершения конъюгации среднее количество соединений Формулы (I), конъюгированных с нацеливающим фрагментом T (т.е. «отношение лекарственного средства к антителу» или DAR), может быть определено с помощью стандартных методов, таких как спектроскопический анализ УФ/ВИД, методы на основе ИФА, методы хроматографии, такие как хроматография гидрофобного взаимодействия (HIC), масс-спектрометрия UV-MALDI (MC) и MALDI-TOF MC. Кроме того, необязательно также может быть проанализировано распределение форм, связанных с лекарственным средством (например, фракция нацеливающего фрагмента T, содержащая ноль, одно, два, три и т.д. соединений Формулы (I), D). В данной области известны различные методы измерения распределения DAR, включая MC (с сопутствующей стадией хроматографического разделения или без нее), хроматографию гидрофобного взаимодействия, ВЭЖХ с обращенной фазой или изоэлектрофокусирующий гель-электрофорез (ИЭФ) (см., например, Wakankar *et al.,* 2011, *mAbs,* 3:161-172).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00403] Соединения Формулы (I) и конъюгаты, содержащие соединения Формулы (I), обычно составляют для терапевтического применения. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы (I) или его конъюгат, такой как конъюгат Формулы (X), и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Такие фармацевтические композиции могут быть приготовлены известными способами с использованием хорошо известных и легкодоступных ингредиентов.

[00404] Фармацевтические композиции могут быть составлены для введения субъекту, например, перорально (включая, например, буккальный или сублингвальный), местный, парентеральный, ректальный или вагинальный пути, или путем ингаляции или распыления. В контексте настоящего документа термин «парентеральный» включает подкожную инъекцию, а также внутрикожную, внутрисуставную, внутривенную, внутримышечную, внутрисосудистую, интрастернальную, интратекальную инъекцию или инфузию. Фармацевтическую композицию обычно составляют в формате, подходящем для введения субъекту, например, в виде сиропа, эликсира, таблетки, троше, пастилки, твердой или мягкой капсулы, пилюли, суппозитория, масляной или водной суспензии, диспергируемого порошка или гранулы, эмульсии, инъекционного препарата или раствора.

Фармацевтические композиции могут быть предоставлены в виде составов разовой дозировки.

[00405] Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены либо в твердых, либо в жидких единичных дозированных формах. Жидкие единичные дозированные формы могут быть приготовлены в соответствии с методиками, известными в области производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, таких как подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить фармацевтически элегантные и приятные на вкус препараты Эликсир можно приготовить, используя водно-спиртовой (например, этанол) носитель с подходящими подсластителями, такими как сахар и/или сахарин, вместе с ароматическим ароматизатором. Суспензии можно приготовить с использованием водного носителя и суспендирующего агента, такого как гуммиарабик, трагакант, метилцеллюлоза и т.п.

[00406] Твердые составы, такие как таблетки, содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для изготовления таблеток. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и/или смазывающие вещества, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк, а также другие обычные ингредиенты, такие как дикальцийфосфат, алюмосиликат магния, сульфат кальция, крахмал, лактоза, метилцеллюлоза и функционально аналогичные материалы. Таблетки могут быть непокрытыми или на них может быть нанесено покрытие известными способами, например, для того, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован материал замедленного действия, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

[00407] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляную среду, например, арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло. Мягкие желатиновые капсулы обычно готовят путем машинного капсулирования суспензии активного ингредиента с приемлемым растительным маслом, легким жидким

вазелином или другим инертным маслом.

[00408] Водные суспензии содержат активный ингредиент в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают суспендирующие агенты, например, карбоксилметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь, а также диспергирующие или смачивающие агенты. Диспергирующие и смачивающие агенты включают, например, встречающиеся в природе фосфатиды (например, лецитин), продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, стеарат полиоксиэтилена), продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами (например, гепта-декаэтиленоксицетанол), продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита), или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола (например, полиэтиленсорбитанмоноолеат). Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов (например, этил или н-пропил-п-гидроксибензоат), один или более красителей, один или более ароматизаторов и/или один или более подсластителей (например, сахарозу или сахарин).

[00409] Маслянистые суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом, оливковом, кунжутном или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятных на вкус препаратов для перорального применения могут быть добавлены подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы. Суспензии можно необязательно консервировать путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[00410] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, обычно содержат активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются уже упомянутые выше агенты. Также могут присутствовать один или более дополнительных наполнителей, например подсластители, ароматизаторы и/или красители.

[00411] Фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсий масло в воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло

или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или смеси таких масел. Подходящие эмульгаторы для включения в эмульсии масло-в-воде включают, например, встречающиеся в природе камеди (например, камедь акации или трагакантовая камедь), встречающиеся в природе фосфатиды (например, соевые бобы, лецитин) или сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита (например, моноолеат сорбитана) или продукты конденсации таких неполных эфиров с оксидом этилена (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Эмульсии также могут необязательно содержать подсластители и/или ароматизаторы.

[00412] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного водного или маслянистого раствора или суспензии для инъекций. Такие суспензии могут быть составлены с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, таких как описанные выше. Стерильный раствор или суспензия для инъекций может содержать активный ингредиент в нетоксичном, родительском приемлемом носителе или разбавителе. Приемлемые носители и разбавители, которые можно использовать, включают, например, 1,3-бутандиол, воду, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве носителей можно использовать стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать различные мягкие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и/или буферные агенты, также могут быть включены в инъекционный раствор или суспензию.

[00413] Фармацевтические композиции также могут быть приготовлены в виде суппозиториев для ректального введения. Эти композиции можно приготовить путем смешивания активного ингредиента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при физиологической температуре и поэтому плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао и полиэтиленгликоли.

[00414] Другие фармацевтические композиции и способы приготовления фармацевтических композиций известны в данной области техники и описаны, например, в «*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*» (ранее «*Remingtons Pharmaceutical Sciences*»); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2000).

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[00415] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к терапевтическому применению аналогов камптотецина Формулы (I) и конъюгатов, содержащих эти соединения, таких как конъюгаты Формулы (X). Некоторые варианты

осуществления относятся к применению соединений Формулы (I) или конъюгатов Формулы (X) в качестве терапевтических средств.

[00416] Аналоги камптотецина Формулы (I) проявляют цитотоксическую активность против раковых клеток, и соединения Формулы (I) и конъюгаты, содержащие эти соединения, такие как конъюгаты Формулы (X), таким образом, полезны для ингибирования аномального роста раковых или опухолевых клеток; ингибирование пролиферации раковых клеток или опухолевых клеток или лечение рака у пациента. В некоторых вариантах осуществления соединения общей Формулы (I) и конъюгаты Формулы (X) можно использовать для лечения рака. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к применению соединений общей Формулы (I) и конъюгатов общей Формулы (X) в качестве противораковых средств.

[00417] Определенные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к способам ингибирования пролиферации раковых или опухолевых клеток, включающим приведение клеток в контакт с соединением Формулы (I) или конъюгатом Формулы (X). Некоторые варианты осуществления относятся к способу уничтожения раковых или опухолевых клеток, включающему приведение клеток в контакт с соединением Формулы (I) или конъюгатом Формулы (X).

[00418] Некоторые варианты осуществления относятся к способам лечения субъекта, страдающего онкологическим заболеванием, путем введения субъекту соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X). В этом контексте лечение соединением Формулы (I) или конъюгатом Формулы (X) может привести к одному или более из уменьшения размера опухоли, замедлению или предотвращению увеличения размера опухоли, увеличению времени безрецидивной выживаемости между исчезновением или удалением опухоли и ее повторным появлением, предупреждению последующего возникновения опухоли (например, метастазирования), увеличению времени до прогрессирования, уменьшению одного или более неблагоприятный симптомов, связанный с опухолью, и/или увеличение общего времени выживания субъекта, имеющего онкологическое заболевание.

[00419] Определенные варианты осуществления относятся к применению соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X) в способе ингибирования роста опухоли у субъекта. Некоторые варианты осуществления относятся к использованию соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X) в способе ингибирования пролиферации и/или уничтожения раковых клеток *in vitro*. Некоторые варианты осуществления относятся к использованию соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X) в способе ингибирования пролиферации и/или уничтожения раковых клеток *in vivo* у субъекта, имеющего рак.

[00420] Примеры раковых заболеваний, которые можно лечить в определенных вариантах осуществления, включают гематологические новообразования, включая лейкозы, миеломы и лимфомы; карциномы, включая аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы; меланомы и саркомы. Карциномы и саркомы также часто называют «солидными опухолями». Примеры часто встречающихся солидных опухолей, которые можно лечить в определенных вариантах осуществления, включают, помимо прочего, онкологическое заболевание головного мозга, онкологическое заболевание молочной железы, онкологическое заболевание шейки матки, онкологическое заболевание толстой кишки, онкологическое заболевание головы и шеи, онкологическое заболевание почки, онкологическое заболевание легких, онкологическое заболевание яичников, онкологическое заболевание поджелудочной железы, онкологическое заболевание простаты, онкологическое заболевание желудка, онкологическое заболевание матки, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и колоректальное онкологическое заболевание. Различные формы лимфомы также могут приводить к образованию солидной опухоли и, следовательно, в определенных ситуациях также могут считаться солидными опухолями.

[00421] Определенные варианты осуществления относятся к применению соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X) при лечении аутоиммунного заболевания, такого как атопический дерматит, ревматоидный артрит, псориаз или системная красная волчанка.

[00422] Определенные варианты осуществления относятся к применению соединения Формулы (I) или конъюгата Формулы (X) при лечении вирусной инфекции, такой как ВИЧ-инфекция или коронавирусная инфекция SARS.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАБОРЫ

[00423] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) или конъюгат Формулы (X), может предоставляться как часть фармацевтического набора или упаковки. Отдельные компоненты набора обычно упаковываются в отдельные контейнеры. Подходящие контейнеры включают, например, флаконы, блистерные упаковки, пакеты с раствором для внутривенного введения, флаконы и т.п., в зависимости от состава фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления контейнер может иметь форму, допускающую введение субъекту, например, ингалятор, шприц, пипетку, глазную пипетку, предварительно смоченную марлю или тампон или другое подобное устройство, из которого содержимое может быть передано субъекту.

[00424] Набор может дополнительно включать этикетку или вкладыш в упаковку, находящийся на контейнере(ах) или связанный с ним. Термин «вкладыш в упаковку» используется для обозначения инструкций, обычно включенных в коммерческие упаковки

терапевтических продуктов, которые содержат информацию о показаниях, применении, дозировке, введению, противопоказаниях и/или предупреждениях, касающихся использования таких терапевтических продуктов. Этикетка или вкладыш в упаковку может дополнительно включать уведомление по форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, и это уведомление отражает одобрение органом-производителем использования или продажи для применения у людей или животных. . На этикетке или вкладыше в упаковке обычно указано, что соединение или конъюгат предназначены для лечения выбранного состояния, например рака.

[00425] При необходимости один или более компонентов набора могут быть лиофилизированы или предоставлены в сухой форме, такой как порошок или гранулы, и набор может дополнительно содержать подходящий растворитель для восстановления лиофилизированного или высушенного компонента(ов).

[00426] Следующие примеры представлены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

[00427] Примеры 1-3 ниже иллюстрируют различные способы получения аналогов камптотецина Формулы (I). Понятно, что специалист в данной области техники может получить эти соединения аналогичными методами или комбинируя другие способы, известные в данной области техники. Также понятно, что специалист в данной области техники сможет получить, используя методы, описанные ниже, или подобные методы, другие соединения Формулы (I), конкретно не проиллюстрированные ниже, используя соответствующие исходные компоненты и модифицируя параметры синтеза, по мере необходимости. В общем, исходные компоненты могут быть получены из коммерческих источников, таких как Sigma Aldrich (Merck KGaA), Alfa Aesar и Maybridge (Thermo Fisher Scientific Inc.), Matrix Scientific, Tokyo Chemical Industry Ltd. (TCI) и Fluorochem Ltd., или синтезированные в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники (см., например, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, John Wiley & Sons, Inc., 2013) или полученные, как описано в данном документе.

СОКРАЩЕНИЯ

[00428] В разделе «Примеры» используются следующие сокращения:

[00429] BCA: бицинхониновая кислота; Boc: ди-*трет*-бутилгидрокарбонат; CE-SDS: капиллярный электрофорез додецилсульфат натрия; ДХМ: дихлорметан; DTPA: диэтилентриаминпентауксусная кислота; DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; DMF:

диметилформамид; DMMTM: (4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид; EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; Fmoc: флуоренилметилоксикарбонил; HATU: гексафторфосфат азабензотриазол тетраметилуроний; HIC: хроматография гидрофобного взаимодействия; HOAt: 1-гидрокси-7-азабензотриазол; ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография; ЖХМС: жидкостная хроматография, масс-спектрометрия; MC: малеимидокапроил; MT: малеимидотриэтиленгликолят; NMM: *N*-метилморфолин; PNP: *n*-нитрофенол; ОФ-УВЭЖХ-МС: обращенно-фазовая сверхвысокоэффективная хроматография масс-спектрометрия; SEC: эксклюзионная хроматография; TCEP: трис(2-карбоксиэтил)фосфин; Tfp: tetrафторфенил; ТСХ: тонкослойная хроматография; ТФК: трифторуксусная кислота.

ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Общий способ 1: Превращение хлорида в амин (Схема синтеза I; Фиг. 1A)

[00430] К перемешиваемому раствору хлорида в диметилформамиде (0,05 – 0,1 М) добавляли соответствующий вторичный амин (3 экв.). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 1 – 3 ч), реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 2: Превращение амина в амид ***(Схема синтеза II; Фиг. 1B)***

[00431] К перемешиваемому раствору амина в диметилформамиде (0,05 – 0,1 М) добавляли триэтиламин (1,2 экв.), подходящую карбоновую кислоту (1,1 экв.), затем раствор DMMTM (2 экв.) в воде (1 М). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 16 ч), реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 3: Превращение амина в сульфонамид (Схема синтеза III; Фиг. 1C)

[00432] К перемешиваемому раствору амина в диметилформамиде (0,05 – 0,1 М) добавляли DIPEA (3 экв.), затем соответствующий сульфонилхлорид. По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 16 ч), реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 4: 2-Стадийное превращение амина в мочевину (Схема синтеза IV; Фиг. 1D)

[00433] Стадия 1: К перемешиваемому раствору амина в дихлорметане или диметилформамиде (0,05 – 0,1 М) добавляли *n*-нитрофенилкарбонат (1 экв.), затем триэтиламин (2 экв.). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС обычно 1 – 4 ч), реакционную смесь концентрировали досуха, затем очищали обращенно-фазовой ВЭЖХдля получения желаемого промежуточного продукта PNP-карбамата после лиофилизации. Это промежуточное соединение можно использовать либо для получения одного аналога, либо разделить на несколько партий для получения нескольких аналогов

на второй стадии.

[00434] Стадия 2: К PNP-карбаматному интермедиату в диметилформамиде (0,1–0,2 М) добавляли соответствующий первичный амин (3 экв.). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 1 ч), реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 5: Превращение амина в карбамат (Схема синтеза V; Фиг. 1E)

[00435] К перемешиваемому раствору амина в дихлорметане или диметилформамиде (0,05 – 0,1 М) добавляли *п*-нитрофенилкарбонат (1 экв.), затем триэтиламин (2 экв.). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 1 – 4 ч), к полученному промежуточному соединению PNP-карбамату добавляли соответствующий спирт. По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 1 – 16 ч), реакционную смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 6: Удаление Boc-защитной группы

[00436] К перемешиваемому раствору Boc-защищенного амина в дихлорметане (0,1 М) добавляли ТФУ (20% по объему). По завершении (определяемое с помощью ЖХМС, обычно 1 час) реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества или очищали, как описано в Общем способе 9.

Общий способ 7: Амидное сочетание, опосредованное медью (Схема синтеза VI; Фиг. 1F)

[00437] К быстро перемешиваемому раствору Boc-GGFG-OH (3 экв.) и HOAt (3 экв.) в 10% об./об. смеси диметилформамида в дихлорметане (0,02 М) добавляли EDC (соль HCl, 3 экв.). Через 5 минут добавляли раствор полезной нагрузки, содержащей амин (1 экв.), в 10% об./об. смеси диметилформамида в дихлорметане (0,02 М), после чего сразу же добавляли $CuCl_2$ (4 экв.). По завершении (определяется с помощью ЖХМС, обычно 1-16 часов) реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного твердого вещества или очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 8: Установка MT (Схема синтеза VII; Фиг. 1G)

[00438] К перемешиваемому раствору амина (1 экв.) в диметилформамиде (~0,02 М) добавляли раствор MT-OTfp (1,2-1,5 экв.) в ацетонитриле (~0,02 М), затем DIPEA (10 мкл, 4 экв.). По завершении (определяется с помощью ЖХМС, обычно 1-16 часов) реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта после лиофилизации.

Общий способ 9: Очистка соединений

[00439] Флэш-хроматография: Неочищенные продукты реакции очищали на колонках Biotage® Snap Ultra (10, 25, 50 или 100 г) (Biotage, Шарлотта, Северная Каролина), элюируя линейными градиентами смеси этилацетат/гексан или метанол/дихлорметан на автоматизированной системе флэш-системе Biotage® Isolera™ (Biotage, Шарлотта, Северная Каролина). Альтернативно, флэш-очистку с обращенной фазой проводили с использованием колонок Biotage® Snap Ultra C18 (12, 30, 60 или 120 г), элюируя линейными градиентами 0,1% ТФК в ацетонитриле/0,1% ТФК в воде. Очищенные соединения выделяли либо удалением органических растворителей с помощью роторного испарителя, либо лиофилизацией смесей ацетонитрил/вода.

[00440] Препаративная ВЭЖХ: Обращенно-фазовую ВЭЖХ неочищенных соединений проводили с использованием колонки Luna® 5 мкм C18 100 Å (150 × 30 мм) (Phenomenex, Торранс, Калифорния) на препаративной системе ЖХ/MSD Agilent 1260 Infinity II (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния) и элюирование линейными градиентами 0,1% ТФК в ацетонитриле/0,1% ТФК в воде. Очищенные соединения выделяли лиофилизацией смесей ацетонитрил/вода.

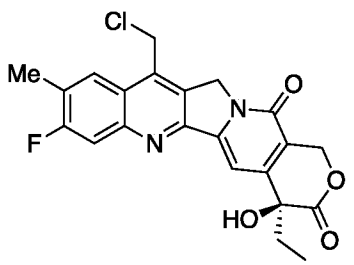
Общий способ 10: Анализ соединений

[00441] ЖХ/МС: Завершение реакций контролировали, а очищенные соединения анализировали с использованием колонки Kinetex® 2,6 мкм C18 100 Å (30 × 3 мм) (Phenomenex, Торранс, Калифорния) на одночетверной системе ЖХ/МС Agilent 1290 HPLC/6120 (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния), элюируя линейным градиентом от 10 до 100% 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле/0,1% муравьиной кислоты в воде.

[00442] ЯМР: ^{1}H ЯМР снимали на спектрометре Bruker AVANCE III 300 (300 МГц) (Bruker Corporation, Биллерика, Массачусетс). Химические сдвиги выражаются в частях на миллион (м.ч.).

ПРИМЕР 1: ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА С МЕТИЛОМ В ПОЛОЖЕНИИ C10

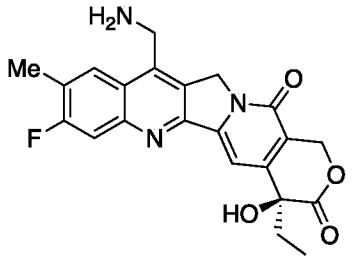
1,1: (S)-11-(хлорметил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 1,1)



[00443] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом,

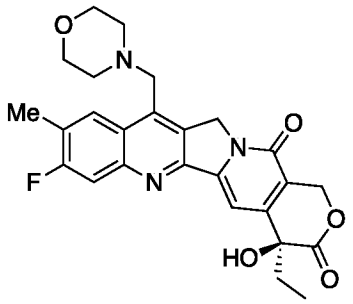
приведенном в Li, *et al.*, 2019, *ACS Med. Chem. Lett.*, 10(10): 1386−1392.

1,2: (S)-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 1,2)



[00444] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, приведенном в Li, *et al.*, 2019, *ACS Med. Chem. Lett.*, 10(10): 1386−1392.

1,3: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 100)

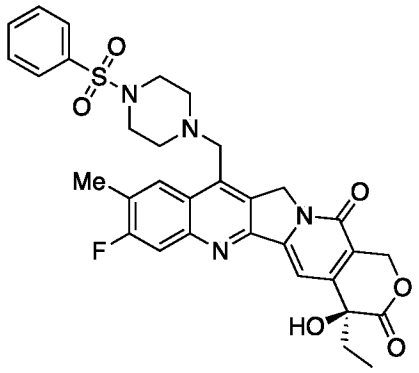


[00445] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и морфолина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 3,6 мг, 26% выход).

[00446] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 479,2 для $C_{26}H_{26}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$= 480,4.

[00447] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,77 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,33 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,81 (т, *J* = 4,7 Гц, 4H), 2,82 – 2,76 (м, 4H), 2,57 (д, *J* = 1,7 Гц, 3H), 1,99 – 1,82 (м, 2H), 1,06 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,4: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 102)

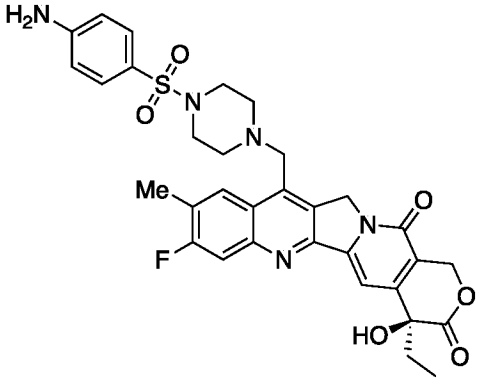


[00448] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 1,1 (10 мг) и 1-(фенилсульфонил)пиперазина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 3,6 мг, 21% выход).

[00449] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 618,2 для $C_{32}H_{31}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$= 619,4.

[00450] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,88 – 7,44 (м, 7H), 5,73 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,33 – 5,26 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,12 (с, 4H), 2,80 (с, 4H), 2,54 (с, 3H), 1,90 (дт, *J* = 11,6, 7,0 Гц, 2H), 1,04 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,5: (S)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 104)



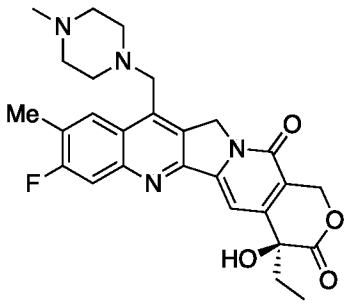
[00451] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 1,1 (10 мг) и 4-(пиперазин-1-илсульфонил)анилина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 4,7 мг, 27% выход).

[00452] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 633,2 для $C_{32}H_{32}FN_5O_6$, найдено $[M+H]^+$= 634,4.

[00453] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,32 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,74 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 5,61 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,41 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,22 – 3,07 (м, 8H), 2,58 (с, 3H), 2,03 – 1,93 (м, 2H), 1,02

(т, J = 7,3 Гц, 3H).

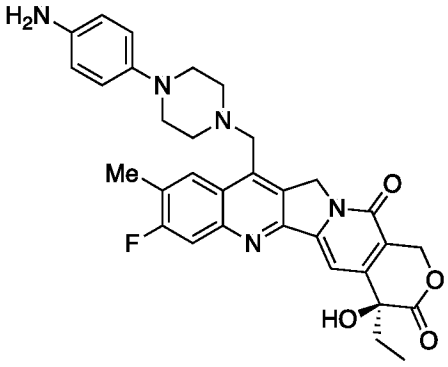
1,6: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 106)



[00454] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 1,1 (10 мг) и *N*-метилпиперазина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 3,6 мг, 25% выход).

[00455] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 492,2 для $C_{27}H_{29}FN_4O_4$, найдено $[M+H]^+$= 493,4.

1,7: (S)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 108)



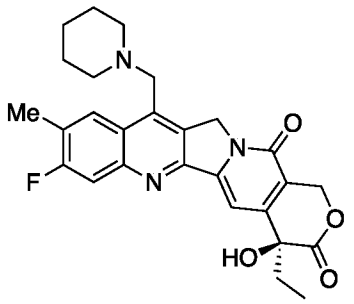
[00456] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения1,1 (10 мг) и 4-(пиперазин-1-ил)анилина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 3,7 мг, 23% выход).

[00457] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 569,2 для $C_{32}H_{32}FN_5O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 570,4.

[00458] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,39 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 10,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 5,62 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,41 (д, J = 16,4 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,44 – 3,38 (м, 4H), 3,06 – 3,00 (м, 4H), 2,58 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 2,00

– 1,89 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,8: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 110)

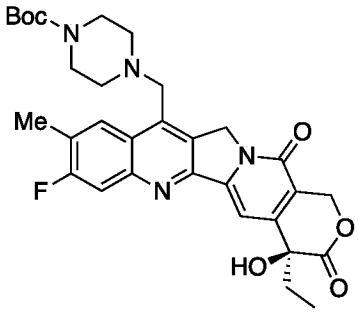


[00459] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и пиперидина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 1,5 мг, 11% выход).

[00460] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 477,2 для $C_{27}H_{28}FN_3O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 478,2.

[00461] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,34 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,63 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,44 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,73 – 3,46 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,03 – 1,90 (м, 2H), 1,90 – 1,84 (м, 6H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

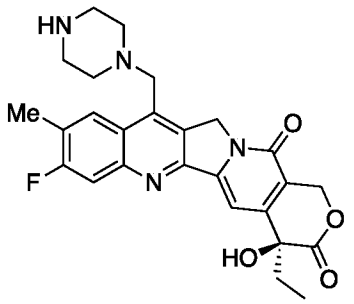
1,9: трет-бутил (S)-4-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (Соединение 111)



[00462] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилата. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 6,6 мг, 40% выход).

[00463] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 578,2 для $C_{31}H_{35}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 579,4.

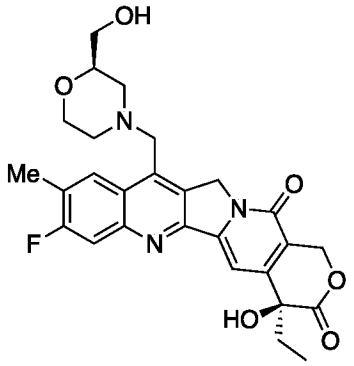
1,10: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-11-(пиперазин-1-илметил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 112)



[00464] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 6, начиная с Соединения 111 (5,0 мг) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 4,4 мг).

[00465] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 478,2 для $C_{26}H_{27}FN_4O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 479,2.

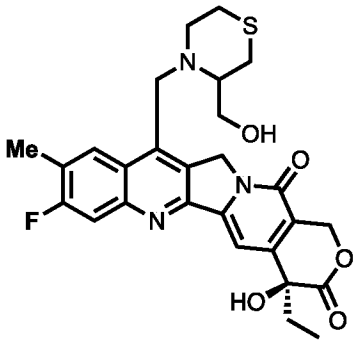
1,11: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((R)-2-(гидроксиметил)морфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 113)



[00466] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и (*R*)-морфолин-2-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 4,6 мг, 32% выход).

[00467] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 509,2 для $C_{27}H_{28}FN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 510,4.

1,12: (4S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)тиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 114)

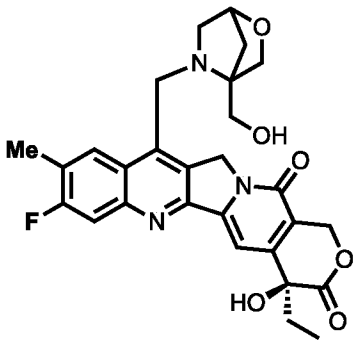


[00468] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и тиоморфолин-3-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 1,5 мг, 12% выход).

[00469] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 525,6 для $C_{27}H_{28}FN_3O_5S$, найдено $[M+H]^+$ = 526,5.

[00470] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10%D_2O/CD_3CN) 8,36 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,57 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,52 – 5,29 (м, 3H), 5,02 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 4,71 – 4,54 (м, 1H), 4,27 (дд, *J* = 12,4, 5,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J* = 12,3, 3,4 Гц, 1H), 3,55 (с, 1H), 3,30-3,03 (м, 4H) 2,97 – 2,72 (м, 3H), 2,62 (с, 1H), 2,55 (с, 3H), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,13: (4S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(гидроксиметил)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 115)

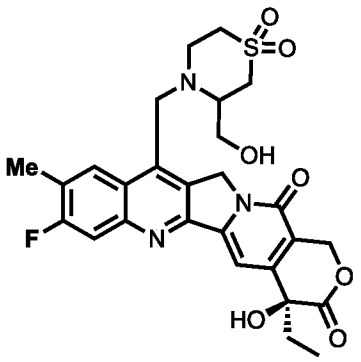


[00471] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-4-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 3,5 мг, 29% выход).

[00472] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 521,5 для $C_{28}H_{28}FN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 522,5.

[00473] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10%D_2O/CD_3CN) δ 8,36 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J* = 10,6, 5,0 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,63 – 5,49 (м, 2H), 5,37 (дд, *J* = 17,8, 14,1 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,63 (д, *J* = 2,5 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,92 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,41 – 2,13 (м, 2H), 1,97-1,85 (м, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,14: (4S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)-1,1-диоксидотиоморфолино)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 116)

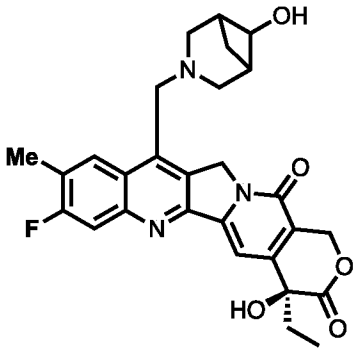


[00474] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 3-(гидроксиметил)-1λ⁶-тиоморфолин-1,1-диона. Очистку осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 0,2 мг, 2% выход).

[00475] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 557,6 для $C_{27}H_{28}FN_3O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 558,4.

[00476] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,44 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,58 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,45 – 5,26 (м, 3H), 4,60 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 4,33 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,41-2,85 (м, 4H), 2,53 (с, 2H), 2,19 (п, *J* = 2,5 Гц, 2H), 1,74 (п, *J* = 2,5 Гц, 2H), 1,27 (с, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,15: (4S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 117)

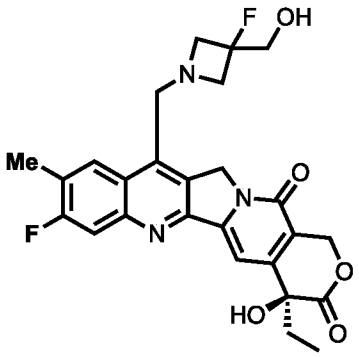


[00477] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 1,3 мг, 11% выход).

[00478] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 505,5 для $C_{28}H_{28}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 506,6.

[00479] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,25 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,65 – 5,27 (м, 4H), 4,98 (с, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,83 – 3,57 (м, 4H), 2,54 (с, 5H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,70 (с, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,16: (S)-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 118)

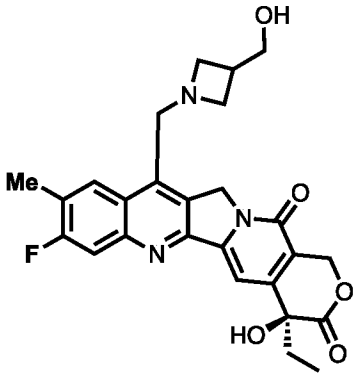


[00480] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 3-фторазетидин-3-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 1,4 мг, 12% выход).

[00481] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 497,5 для $C_{26}H_{25}F_2N_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 498,4.

[00482] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,24 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 5,57 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,48 – 5,28 (м, 3H), 4,98 (с, 2H), 4,44 – 4,14 (м, 4H), 3,78 (д, *J* = 14,9 Гц, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,17: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 119)

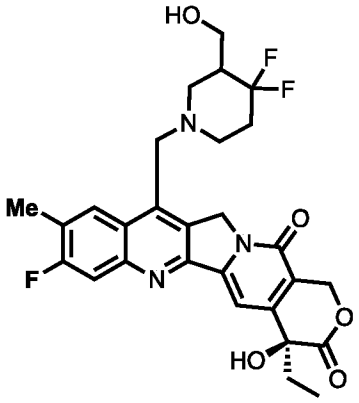


[00483] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и азетидин-3-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 0,5 мг, 4,5% выход).

[00484] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 479,5 для $C_{26}H_{26}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 480,4.

[00485] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,23 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,58 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,50 – 5,28 (м, 3H), 5,01 (с, 2H), 4,31 – 4,17 (м, 2H), 4,15 – 4,00 (м, 2H), 3,62 (д, *J* = 3,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,01-1,86 (м, 2H), 0,96 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,18: (4S)-11-((4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 120)

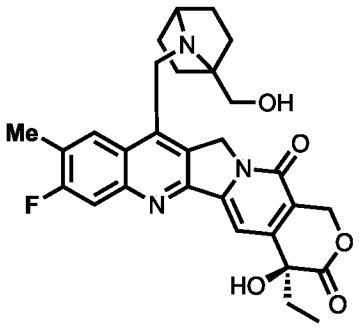


[00486] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 4,4-дифторпиперидин-3-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 4 мг, 32% выход).

[00487] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 543,5 для $C_{28}H_{28}F_3N_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 544,4.

[00488] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,25 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, *J* = 10,7, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 5,55 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,42 – 5,25 (м, 3H), 4,66 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,90 – 3,77 (м, 1H), 3,71 – 3,45 (м, 4H), 2,24 (кв., *J* = 11,8, 9,2 Гц, 2H), 2,01-1,86 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,19: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((1-(гидроксиметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)метил)-9-метил-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 121)



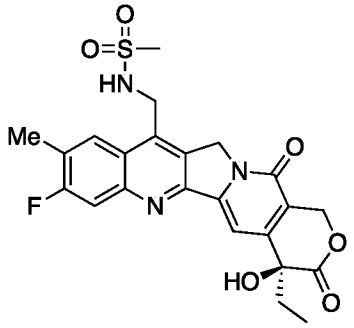
[00489] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1,

исходя из Соединения 1,1 (10 мг) и 7-азабицикло[2.2.1]гептан-1-илметанола. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 0,8 мг, 6,6% выход).

[00490] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 519,6 для $C_{29}H_{30}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 520,4.

[00491] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,22 (с, 1Н), 7,92 (д, *J* = 10,7 Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 5,59 (дд, *J* = 17,6, 7,6 Гц, 2Н), 5,33 (т, *J* = 17,4 Гц, 2Н), 4,98 – 4,81 (м, 1Н), 4,67 – 4,44 (м, 2Н), 4,28 – 3,93 (м, 4Н), 2,73 (с, 2Н), 2,34 – 2,03 (м, 4Н), 1,91 (д, *J* = 14,0 Гц, 5Н), 0,96 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

1,20: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид (Соединение 122)

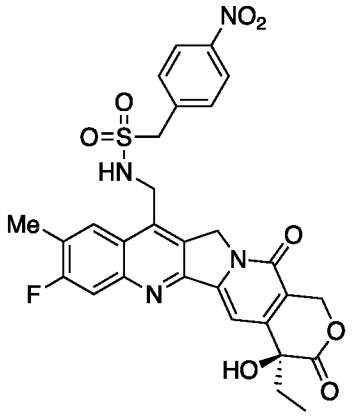


[00492] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 1,2 (10 мг) и метансульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0,8 мг, 7% выход).

[00493] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 487,1 для $C_{23}H_{22}FN_3O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 488,2.

[00494] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,33 (д, *J* = 8,1 Гц, 1Н), 7,83 (д, *J* = 10,8 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 5,62 (д, *J* = 16,3 Гц, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 5,42 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 4,87 (с, 2Н), 3,06 (с, 3Н), 2,59 (с, 3Н), 2,06-1,93 (м, 2Н), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

1,21: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-1-(4-нитрофенил) метансульфонамид (Соединение 124)

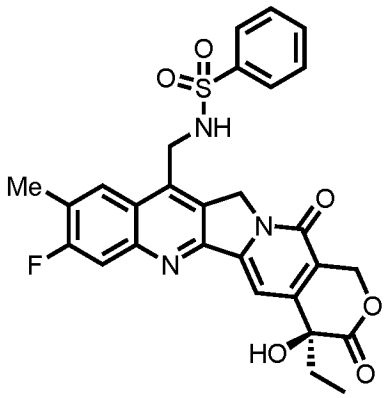


[00495] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 1,2 (20 мг) и (4-нитрофенил)метансульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (5,0 мг, 17% выход).

[00496] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 608,1 для $C_{29}H_{25}FN_4O_8S$, найдено $[M+H]^+$= 609,2.

[00497] ^{1}H *ЯМР* (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,02 – 7,92 (м, 3H), 7,74 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,66 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5,28 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,14 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,28 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,03 – 1,83 (м, 2H), 1,04 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,22: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид (Соединение 125)



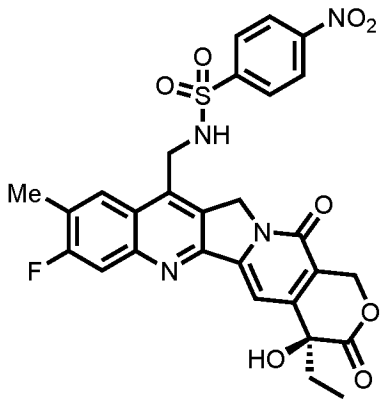
[00498] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 1,2 (10 мг) и бензолсульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (9,8 мг, 73% выход).

[00499] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 549,6 для $C_{28}H_{24}FN_3O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 550,6.

[00500] ^{1}H *ЯМР* (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,60 (т, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,17 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,83

(д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J* = 7,1, 1,7 Гц, 2H), 7,66 – 7,48 (м, 2H), 7,46 (дд, *J* = 8,3, 6,8 Гц, 2H), 7,40 – 7,27 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,63 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,98 – 1,76 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

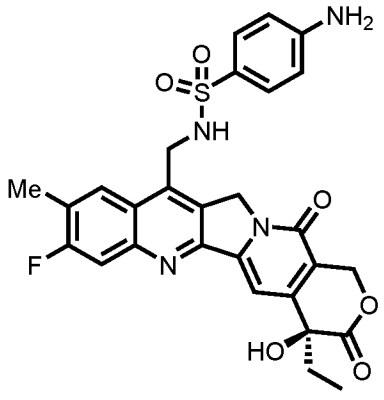
1,23: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-4-нитробензолсульфонамид (Соединение 1,23)



[00501] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 1,2 (75 мг) и 4-нитробензолсульфонилхлорида. Очистку указанного в заголовке соединения осуществляли, как описано в Общем способе 9, используя колонку C18 12 г и элюируя градиентом от 5 до 75% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (37,8 мг, 47% выход).

[00502] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 594,6 для $C_{28}H_{23}FN_4O_8S$, найдено $[M+H]^+$ = 595,2.

1,24: (S)-4-амино-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид (Соединение 127)



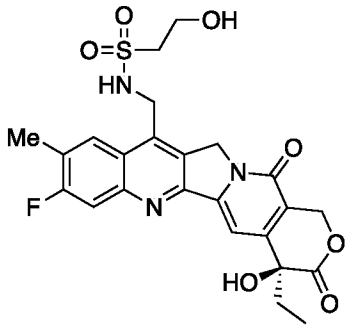
[00503] К раствору соединения 1,23 (37,8 мг, 0,064 ммоль) в метаноле (6,4 мл) добавляли платину 1% ванадий 2% на углероде (75 мг). Колбу продували H_2, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 45 минут. Смесь фильтровали через слой целита, промывали ДМФ и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке

соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (30 мг, выход 84%).

[00504] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 564,6 для $C_{28}H_{24}FN_4O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 565,2.

[00505] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,13 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (т, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,35 (м, 2H), 7,31 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,63 – 6,45 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,50 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,98 – 1,75 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,25: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид (Соединение 129)

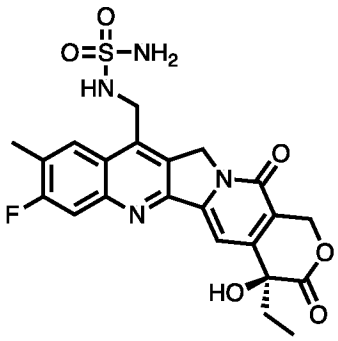


[00506] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 1,2 (20 мг) и 2-гидроксиэтансульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 25 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,3 мг, 13% выход).

[00507] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 517,1 для $C_{24}H_{24}FN_3O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 518,2.

[00508] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,30 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 10,9 Гц, 1H), 7,84 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,50-5,33 (м, 4H), 5,07 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,78 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,80 (дт, *J* = 6,3 Гц, *J* = 5,8 Гц, 2H), 1,86 (м, 2H), 0,87 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,26: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)метансульфамид (Соединение 131)



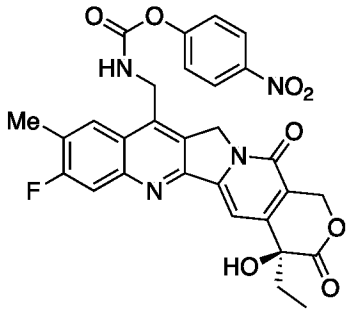
[00509] К раствору хлорсульфонилизоцианата (3 мкл) в дихлорметане (1 мл) добавляли *трет*-бутанол (3 мкл). Данный раствор перемешивали в течение 1 часа, затем

соединение 1,2 (13 мг) растворяли в дихлорметане (1 мл) и затем добавляли триэтиламин (13 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали досуха. Очистку промежуточного Boc-соединения препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК . К очищенному твердому веществу в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (200 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (7,5 мг, 48% выход).

[00510] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 488,1 для $C_{22}H_{21}FN_4O_6S$, найдено $[M+H]^+$= 489,0.

[00511] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,73 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,59 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,39 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 2,55 (д, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,07 – 1,89 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

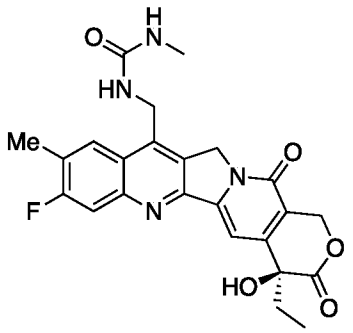
1,27: 4-нитрофенил-(S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 1,27)



[00512] Указанное в заголовке промежуточное соединение PNP-карбамат получали в соответствии со стадией 1 Общего способа 4, исходя из Соединения 1,2 (24 мг). Флэш-очистку осуществляли, как описано в Общем способе 9, с использованием колонки C18 массой 12 г и элюированием градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (14 мг, 53% выход).

[00513] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 574,2 для $C_{29}H_{23}FN_4O_8S$, найдено $[M+H]^+$ = 575,2

1,28: (S)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина (Соединение 132)

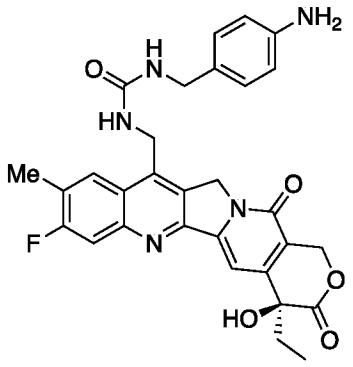


[00514] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 4 с использованием Соединения 1,2 (25 мг) и водного метиламина (500 мкл, 40% масс. в воде) в виде первичного амина. В этом случае промежуточный PNP-карбамат использовали в неочищенном виде. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (8,9 мг, 31% выход).

[00515] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 466,2 для $C_{24}H_{23}FN_4O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 467,2.

[00516] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,26 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,41 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,08 – 1,93 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,29: (S)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)мочевина (Соединение 134)



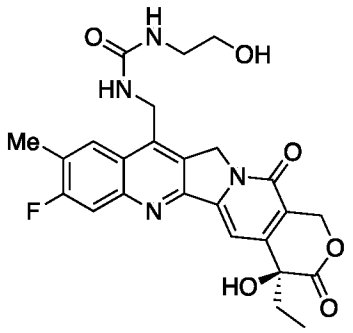
[00517] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 2 Общего способа 4 с использованием Соединения 1,27 (4 мг) в виде PNP-карбамата и 4-(аминометил)анилина как первичный амин. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (0,6 мг, 12% выход).

[00518] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 557,2 для $C_{30}H_{28}FN_5O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 558,4.

[00519] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 10,8 Гц, 1H), 7,67

(с, 1H), 7,43 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 5,63 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,43 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 2,56 (д, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,05 – 1,94 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

1,30: (S)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина (Соединение 136)

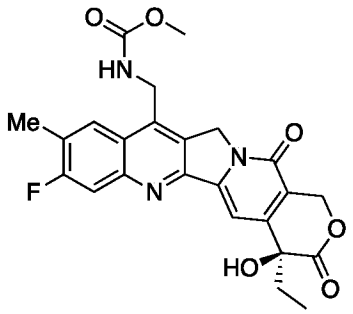


[00520] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадией 1 Общего способа 4 с использованиемСоединения 1,27 (4 мг) в виде PNP-карбамата и гидроксиэтиламина в виде первичного амина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (2,4 мг, 66% выход).

[00521] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 496,2 для $C_{25}H_{25}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 497,2.

[00522] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,08 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,64 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,31 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,63 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,29 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,98 – 1,87 (м, 2H), 1,01 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,31: Метил-(S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 138)



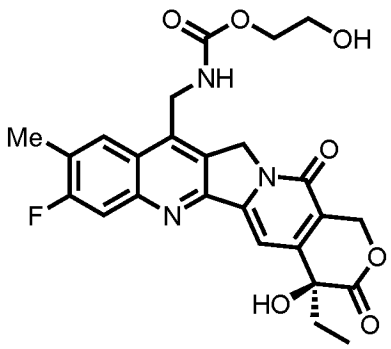
[00523] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 5, исходя из Соединения 1,2 (50 мг) и приведения в контакт метанола с промежуточным PNP-карбаматом. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в

заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (3,5 мг, 6% выход).

[00524] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 467,2 для $C_{24}H_{22}FN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 468,2.

[00525] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,17 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,65 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,33 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,86 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,02 – 1,89 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

1,32: 2-гидроксиэтил (S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 139)



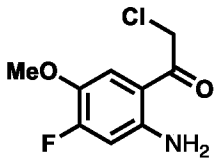
[00526] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 5, исходя из соединения 1,2 (18 мг) и приведения в контакт 1,2-этандиола с промежуточным PNP-карбаматом. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (4,2 мг, 19% выход).

[00527] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 497,2 для $C_{25}H_{24}FN_3O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 498,2.

[00528] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,23 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,47 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,34 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,99 (т, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,64 – 3,38 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,02 – 1,67 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 2: ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ КАМФОТЕЦИНА С МЕТОКСИ ГРУППОЙ В ПОЛОЖЕНИИ C10

2,1: 1-(2-амино-4-фтор-5-метоксифенил)-2-хлорэтан-1-он (Соединение 2,1)



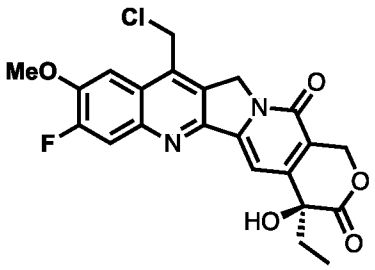
[00529] Раствор 3-фтор-4-метоксианилина (10 г, 71 ммоль) в ДХМ (100 мл) охлаждали до 0 °C. К этому раствору сначала добавляли 1 М BCl_3 в ДХМ (71 мл, 71 ммоль), а затем1 М

хлор(диэтил)алуман в ДХМ (71 мл, 71 ммоль), и затем 2-хлорацетонитрил (6,4 г, 85 ммоль). Раствор кипятили с перемешиванием в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением водного 2 М HCl раствора. Полученную гетерогенную смесь кипятили с перемешиванием в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, затем pH доводили до ~12 с помощью Na_2CO_3. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 0 до 20% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением указанного в заголовке Соединения (6 г, 28 ммоль, 39% выход).

[00530] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 217,1 для $C_9H_9ClFNO_2$, найдено $[M+H]^+$ = 218,1.

[00531] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,44 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,86 (с, 3H)

2,2: (S)-11-(хлорметил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 2,2)

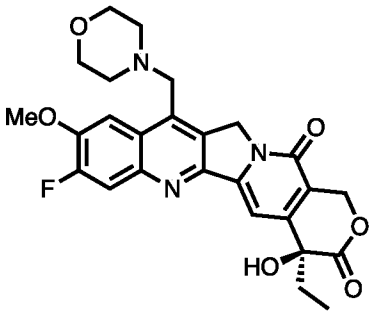


[00532] К раствору Соединения 2,1 (1,65 г, 7,6 ммоль) и (S)-4-этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1H-пирано[3,4-f]индолизин-3,6,10(4H)-триона (2 г, 7,6 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли толуол-4-сульфоновую кислоту (157 мг, 0,9 ммоль). Этот раствор нагревали при 140 °C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Продукт в виде желтого осадка собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке Соединения (1,27 г, 2,85 ммоль, 37,5% выход).

[00533] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 445,2 для $C_{22}H_{18}ClFN_2O_5$, найдено $[M+H]^+$= 445,1.

[00534] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,99 (д, *J* =12,0 Гц, 1H) 7,80 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H) 7,27 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,33 (с, 2H) 4,08 (с, 3H), 1,87 - 1,83 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H)

2,3: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 101)

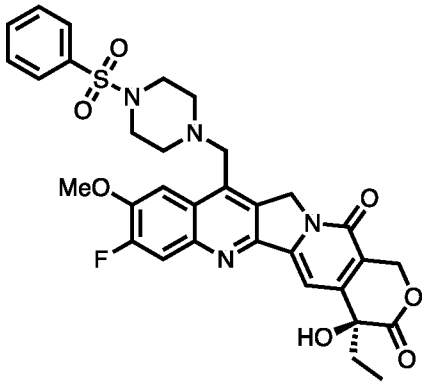


[00535] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из Соединения 2,2 (10 мг) и морфолина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (5,6 мг, 41% выход).

[00536] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 495,2 для $C_{26}H_{26}FN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 496,4.

[00537] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,84 – 7,70 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 5,62 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,45 – 5,36 (м, 3H), 4,29 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,58 – 3,48 (м, 2H), 3,28 – 3,09 (м, 2H), 2,75 – 2,61 (м, 2H), 2,05 – 1,91 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

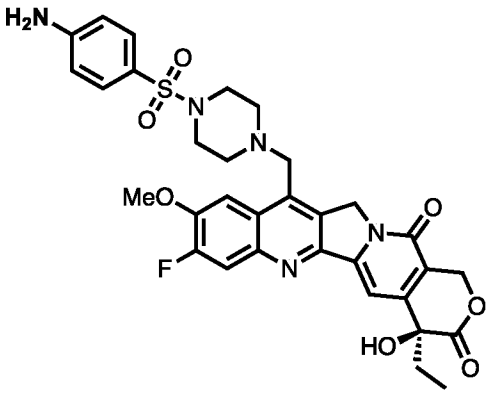
2,4: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 103)



[00538] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 2,2 (10 мг) и 1-(фенилсульфонил)пиперазина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (2,5 мг, 14% выход).

[00539] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 634,2 для $C_{32}H_{31}FN_4O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 635,4.

2,5: (S)-11-((4-((4-аминофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 105)

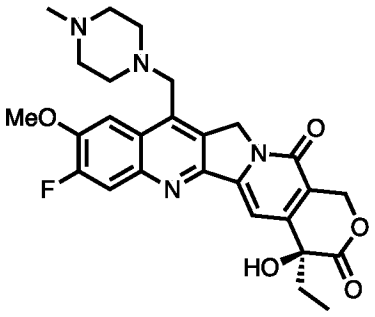


[00540] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 2,2 (10 мг) и 4-(пиперазин-1-илсульфонил)анилина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (4,0 мг, 23% выход).

[00541] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 649,2 для $C_{32}H_{32}FN_5O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 650,4.

[00542] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,08 (с, 2H), 7,90 – 7,67 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,32 – 7,26 (м, 2H), 6,67 – 6,57 (м, 2H), 5,46 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 5,33 –5,22 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,02 – 2,72 (м, 4H), 2,75 – 2,58 (м, 4H), 1,97 – 1,70 (м, 2H), 0,90 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

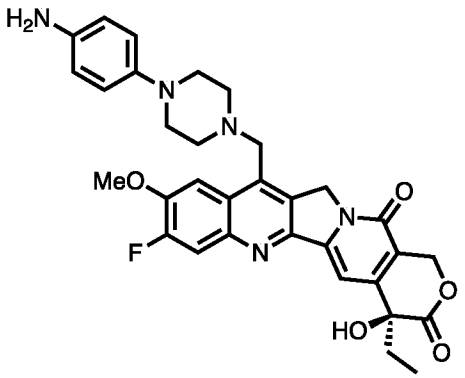
2,6: (S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 107)



[00543] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения 2,2 (10 мг) и *N*-метилпиперазина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (2,1 мг, 19% выход).

[00544] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 508,2 для $C_{27}H_{29}FN_4O_5S$, найдено $[M+H]^+$ = 509,4.

2,7: (S)-11-((4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 109)

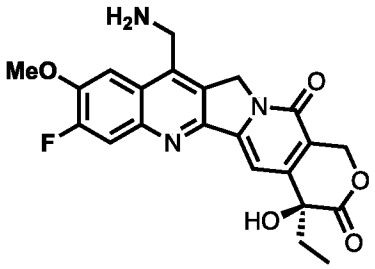


[00545] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 1, исходя из соединения2,2 (10 мг) и 4-(пиперазин-1-ил)анилина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (3,2 мг, 20% выход).

[00546] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 585,2 для $C_{32}H_{32}FN_5O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 586,4.

[00547] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,83 – 7,74 (м, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,06 (д, *J* = 8,9 Гц, 2Н), 6,98 (д, *J* = 8,9 Гц, 2Н), 5,65 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 5,27 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 4,06 (с, 3Н), 3,26 (уш. с, 4Н), 2,79 (уш. с, 4Н), 1,97 – 1,83 (м, 2Н), 1,00 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

2,8: (S)-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-1,12-дигидро-14Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н)-дион (Соединение 2,8)

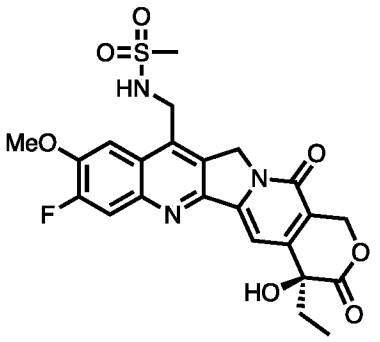


[00548] К раствору Соединения 2,2 (250 мг, 0,56 ммоль) в этаноле(7 мл) добавляли гексаметилентетрамин (236 мг, 1,7 ммоль), и затем *i*Pr_2NEt (100 мкл, 0,56 ммоль). Этот раствор кипятили с перемешиванием в течение 5ч, охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью 12 М водного HCl (60 мкл). Этот раствор концентрировали до ~ ½ объема и добавляли 1 М водного HCl (1,5 мл), перемешивали в течение 5 мин, затем концентрировали получая коричневый остаток. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, с использованием 12 г С18 флэш колонки и элюируя с помощью 5 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (179 мг, 75% выход).

[00549] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 425,4 для $C_{22}H_{20}FN_3O_5S$, найдено $[M+H]^+$ = 426,2.

2,9: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид

(Соединение 123)



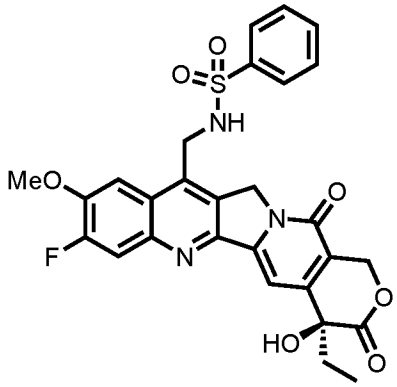
[00550] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 3 начиная с Соединения 2,8 (10 мг) и метансульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 5 до 65% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (8,5 мг, 91% выход).

[00551] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 503,1 для $C_{23}H_{22}FN_3O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 504,2.

[00552] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,98 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,89 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,77 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,95-1,73 (м, 2H), 0,88 (д, *J* = 7,3 Гц, 3H).

2,10: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид

(Соединение 126)



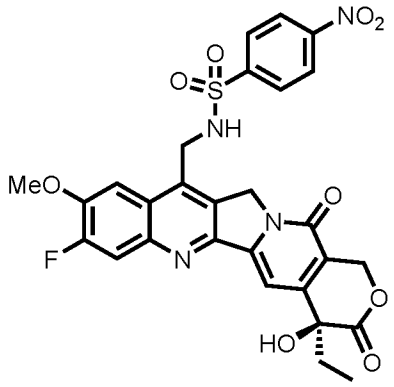
[00553] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 3 начиная с Соединения 2,8 (7,5 мг) и бензолсульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 5 до 70% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (4,6 мг, 46% выход).

[00554] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 565,6 для $C_{28}H_{24}FN_3O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 566,2.

[00555] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,59 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,82 – 7,68 (м, 2H), 7,62 – 7,46 (м, 1H), 7,51 – 7,40 (м, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H),

5,44 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 4,64 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 1,95 – 1,81 (м, 1H), 0,89 (т, J = 7,3 Гц, 2H).

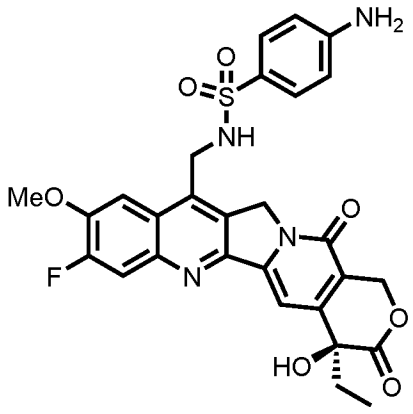
2,11: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-4-нитробензолсульфонамид (Соединение 2,11)



[00556] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 3 начиная с Соединения 2,8 (12 мг) и 4-нитробензолсульфонилхлорида. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, с использованием 12 г C18 флэш колонки и элюируя с помощью 5 до 75% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (9,7 мг, 71% выход).

[00557] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 610,6 для $C_{28}H_{23}FN_4O_9S$, найдено $[M+H]^+$ = 611,5.

2,12: (S)-4-амино-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)бензолсульфонамид (Соединение 128)



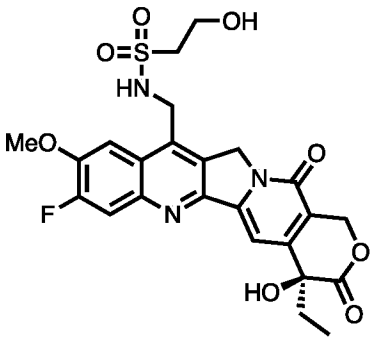
[00558] К раствору Соединения 2,11 (9,7 мг, 0,016 ммоль) в метаноле (1,6 мл) добавляли платину 1% ванадий 2% на угле (15 мг). Колбу продували с помощью H_2, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 45 мин. Смесь фильтровали через колонку с целитом, промывали с помощью ДМФА, затем фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого

вещества бледно-желтого цвета (1,5 мг, 16% выход).

[00559] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 580,6 для $C_{28}H_{25}FN_4O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 581,4.

[00560] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,77 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,61 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,59 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,10 (д, *J* = 3,7 Гц, 3H), 2,04 – 1,91 (м, 2H), 1,31 (с, 1H), 1,02 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,90 (с, 1H).

2,13: (S)-N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид (Соединение 130)

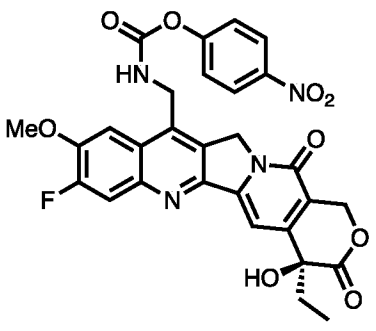


[00561] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с Общим способом 3, исходя изСоединения 2,8 (8 мг) и 2-гидроксиэтансульфонилхлорида. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 15 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (2,2 мг, 22% выход).

[00562] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 533,1 для $C_{24}H_{24}FN_3O_8S$, найдено $[M+H]^+$ = 534,2.

[00563] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,99 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,89-7,79 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 4,76 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,81 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,34 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 1,94-1,75 (м, 2H), 0,87 (д, *J* = 7,4 Гц, 3H).

2,14: 4-нитрофенил-(S)-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 2,14)

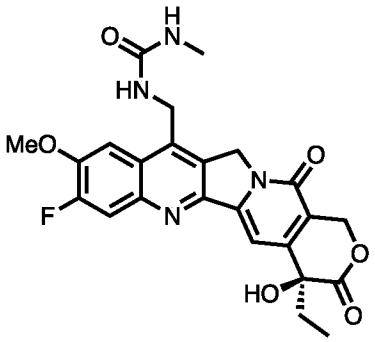


[00564] Указанный в заголовке PNP-карбамат интермедиат соединения получали согласно

способу описанному в Стадии 1 Общего способа 4 начиная с Соединения 2,8 (65 мг) и используя 1:1 смесь диметилформамида и дихлорметан в виде растворителя. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 g C12 колонку и элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества белого цвета (61 мг, 86% выход). Общее количество данного интермедиата разделяли и использовали для получения следующих Соединений.

[00565] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 590,1 для $C_{29}H_{23}FN_4O_9S$, найдено $[M+H]^+$ = 591,2.

2,15: (S)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина (Соединение 133)

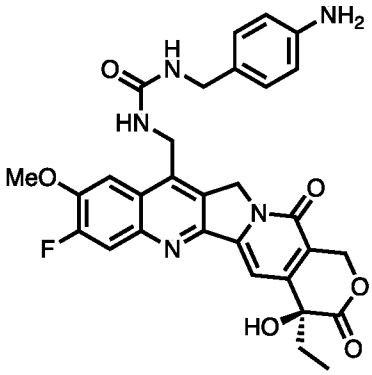


[00566] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Стадии 2 Общего способа 4 используя Соединение 2,14 (15 мг) в виде PNP-карбамата, и водного метиламина (500 мкл, 40 % масс. в воде) в виде первичного амина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (5,8 мг, 47% выход).

[00567] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 482,2 для $C_{24}H_{23}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 483,2.

[00568] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,00 – 7,87 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 5,48 – 5,39 (м, 3H), 4,81 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,93 – 1,81 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

2,16: (S)-1-(4-аминобензил)-3-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)мочевина (Соединение 135)

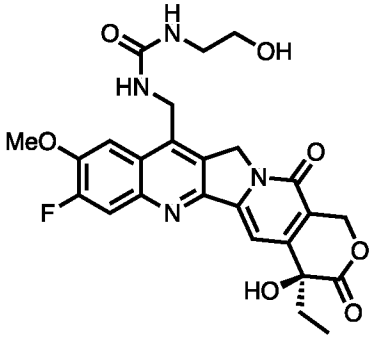


[00569] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Стадии 2 Общего способа 4 используя Соединение 2,14 (15 мг) в виде PNP-карбамата, и 4-(аминометил)анилин в виде первичного амина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 2,1 мг, 12% выход).

[00570] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 573,2 для $C_{30}H_{28}FN_5O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 574,2.

[00571] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,79 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 5,61 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,52 – 5,35 (м, 3H), 4,98 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,03 – 1,93 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

2,17: (S)-1-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина (Соединение 137)



[00572] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Стадии 2 Общего способа 4 используя Соединение 2,14 (15 мг) в виде PNP-карбамата, и гидроксиэтиламин в виде первичного амина. Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,5 мг, 12% выход).

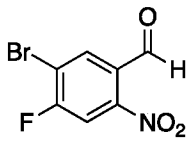
[00573] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 512,2 для $C_{25}H_{25}FN_4O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 513,2.

[00574] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,93 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,56

(с, 1H), 5,62 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,45 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,59 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,28 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,10 – 1,91 (м, 2H), 1,05 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

ПРИМЕР 3: ПОЛУЧЕНИЕ АНАЛОГОВ КАМФОТЕЦИНА С АМИНОГРУППОЙ В ПОЛОЖЕНИИ C10

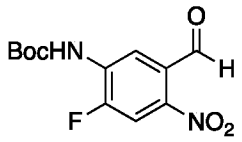
3,1: 5-бром-4-фтор-2-нитробензальдегид (Соединение 3,1)



[00575] В перемешиваемый раствор HNO_3 (121,2 мл, 67% чистота, 2,0 экв.) в H_2SO_4 (500 мл) при 0 °C добавляли 3-бром-4-фторбензальдегид (180 г, 1,0 экв.). После окончания добавления, ледяную баню убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 25 °C. Смесь выливали на лед (5 л), осадок фильтровали, и затем сушили при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (219 г).

[00576] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,39 (с, 1H), 8,23 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1H).

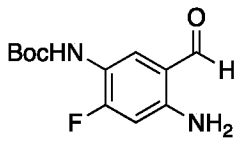
3,2: трет-бутил (2-фтор-5-формил-4-нитрофенил)карбамат (Соединение 3,2)



[00577] Смесь Соединения 3,1 (219 г, 1,0 экв.), трет-бутил карбамата (124 г, 1,20 экв.), Cs_2CO_3 (575 г, 2,0 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (40 г, 0,05 экв.) и XPhos (84 г, 0,2 экв.) в толуоле (2000 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 в течение трех циклов. Смесь затем перемешивали при 90 °C в течение 15 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия (200 мл × 2), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 100: 1 до 20:1) получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (140 г, 56% выход).

[00578] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,24 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,50 (с, 9H)

3,3: трет-бутил (4-амино-2-фтор-5-формилфенил)карбамат (Соединение 3,3)

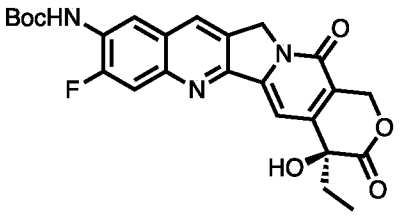


[00579] К раствору Соединения 3,2 (100 г, 1,0 экв.) в H_2O (300 мл) и EtOH (1200 мл) добавляли NH_4Cl (30,5 г, 1,62 экв.). Железо (78,6 г, 4,0 экв.) добавляли порциями при 80 °C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь фильтровали, к фильтрату добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир: этилацетат = 1: 0 до 0: 1), ТСХ (петролейный эфир) получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (19,0 г, 21% выход).

[00580] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 254,1 для $C_{12}H_{15}FN_2O_3$, найдено $[M+H]^+$= 255,0.

[00581] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,73 (с, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н), 7,58 (д, *J* = 4,8 Гц, 1 Н), 7,21 (с, 2 Н), 6,53 (д, *J* = 12,8 Гц, 1 Н), 1,43 (с, 9 Н).

3,4: трет-бутил (S)-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,4)

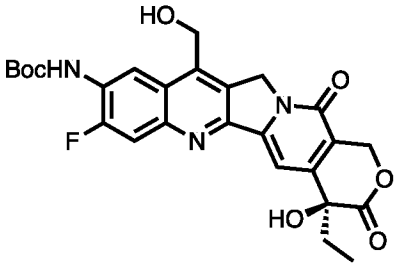


[00582] Смесь Соединения 3,3 (4,20 г, 1,2 экв..), (*S*)-4-этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*f*]индолизин-3,6,10(4*H*)-триона (3,5 г, 1 экв..) и TsOH (моногидрат, 253 мг, 0,1 *экв.*) в толуоле (350 мл) перемешивали при 110 °C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до 25 °C и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью метил-трет-бутилового эфира (30 мл), и затем сушили при пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (4,5 г, 62% выход).

[00583] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 481,2 для $C_{25}H_{24}FN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 482,1.

[00584] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,49 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,43 (д, *J*=8,4 Гц, 1Н), 7,95 (д, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 6,51 (с, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 5,25 (с, 2Н), 1,80 - 1,92 (м, 2Н), 1,52 (с, 9Н), 0,88 (т, *J* = 7,2 Гц, 3Н)

3,5: трет-бутил (S)-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,5)

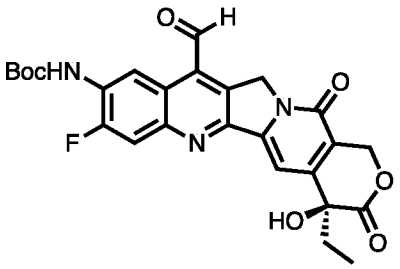


[00585] К смеси Соединения 3,4 (4,00 г) в MeOH (360 мл) добавляли раствор $FeSO_4$ (гептагидрат, 1,2 г), H_2SO_4 (280 мкл) в H_2O (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 65 °C при одновременном добавлении H_2O_2 (24 мл, 30% чистота) по каплям в течение 30 мин, и затем перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционный раствор охлаждали до 25 °C, затем фильтровали получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (1,53 г, 33,2% выход). К фильтрату добавляли H_2O (400 мл), затем гасили с помощью насыщенного водного $Na_2S_2O_3$. pH доводили до 7-8 с помощью насыщенного водного Na_2CO_3, затем раствор концентрировали и фильтровали. Твердое вещество обрабатывали MeOH (30 мл) при 55 °C в течение 1 ч, затем фильтровали, получая вторую порцию указанного в заголовке Соединение в виде твердого вещества коричневого цвета (1,09 г, 26% выход).

[00586] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 511,2 для $C_{26}H_{26}FN_3O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 512,2.

[00587] ^{1}H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) δ 9,47 (с, 1H), 8,47 (д, *J* =7,6 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* =12,0 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* =1,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,86 - 5,76 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,16 (д, *J* =4,4 Гц, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 0,88 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H).

3,6: трет-бутил(S)-(4-этил-8-фтор-11-формил-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,6)



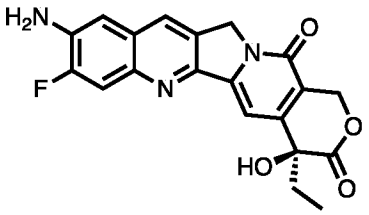
[00588] В 50 мл круглодонную колбу содержащую Соединение 3,5 (150 мг, 0,293 ммоль) добавляли ДХМ (2,9 мл), и затем перйодинан Десс-Мартина (0,56 г, 1,32 ммоль) и воду (15,8 мкл, 0,88 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляли с помощью ДХМ, промывали с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора хлорида натрия. Слои разделяли, и объединенные органические слои концентрировали на целите. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г колонку с силикагелем и

элюируя с помощью 0 до 10% ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества оранжевого цвета (42,5 мг, 28%).

[00589] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 509,2 для $C_{26}H_{24}FN_3O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 510,4.

[00590] ^{1}H ЯМР (300 МГц, Ацетон-*d*6) δ 11,10 (с, 1H), 9,68 (д, *J* =8,6 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,04 (д, *J* =11,9 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,73 (с, 2H), 5,69 (д, *J* =16,2 Гц, 1H), 5,42 (д, *J* =16,2 Гц, 1H), 2,02-1,95 (м, 2H), 8,47 (д, *J* =7,6 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* =12,0 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* =1,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,86 - 5,76 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,16 (д, *J* =4,4 Гц, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 0,88 (т, *J* = 6,4 Гц, 3H).

3,7: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино [1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 140)

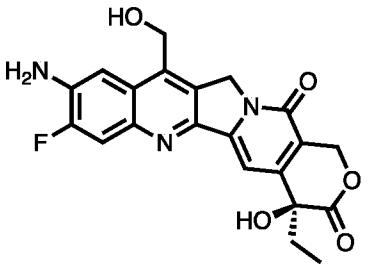


[00591] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6 начиная с Соединения 3,4 (40 мг) с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 36 мг, 87% выход).

[00592] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 381,1 для $C_{20}H_{16}FN_3O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 382,2.

[00593] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,28 (с, 1H), 7,72 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,43 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,34 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 1,92 – 1,74 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,8: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 141)

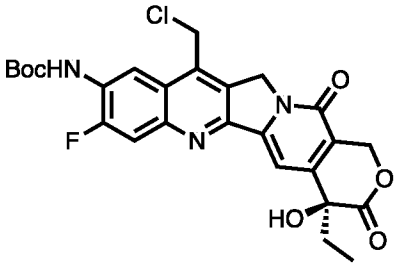


[00594] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6 начиная с Соединения 3,5 (5 мг) с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 4,1 мг, 78% выход).

[00595] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 411,2 для $C_{21}H_{18}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 412,2.

[00596] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,71 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,29 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,40 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,03 – 1,94 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

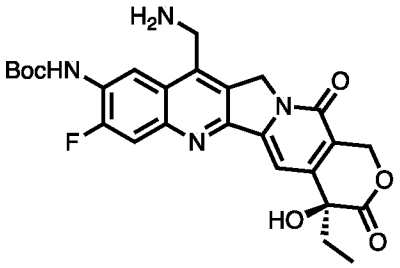
3,9: трет-бутил (S)-(11-(хлорметил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,9)



[00597] В перемешиваемый раствор Соединения 3,5 (100 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор тионилхлорида (14 мкл) в дихлорметане (0,1 мл). После 1 ч, дополнительно добавляли тионилхлорид (14 мкл) в дихлорметане (0,1 мл). После дополнительного 1 ч реакцию разбавляли с помощью дихлорметана (10 мл) и толуола (1 мл), затем концентрировали в *in vacuo* получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета, которое использовали в следующих стадиях без дополнительной очистки.

[00598] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 529,1 для $C_{26}H_{25}ClFN_3O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 530,2.

3,10: трет-бутил (S)-(11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,10)



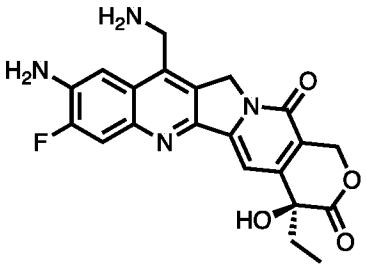
[00599] К Соединению 3,9 (100 мг) в этаноле (500 мкл) добавляли гексаметилентетрамин (79 мг), затем DIPEA (99 мкл). Этот раствор нагревали при 60 °C в течение 16 ч, затем концентрировали досуха в *in vacuo*. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 колонку и элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 29 мг, 24% выход).

[00600] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 510,2 для $C_{26}H_{27}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 511,4.

[00601] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,60 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,41 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 2,07 – 1,89 (м, 2H), 1,64 (с, 9H), 1,02 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,11: (S)-9-амино-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-

пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 145)

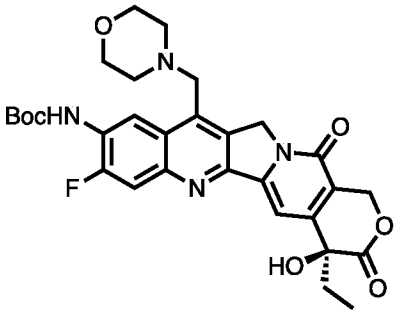


[00602] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6 начиная с Соединения 3,10 (2,1 мг) с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 1,8 мг, 100% выход).

[00603] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 410,1 для $C_{21}H_{19}FN_4O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 411,2.

[00604] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,82 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,41 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 2,08 – 1,94 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

Пример 3,12: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 3,12)

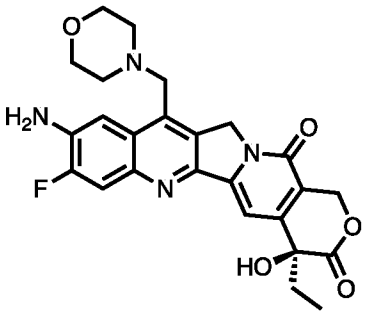


[00605] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 1 начиная с Соединения 3,9 (150 мг) и морфолина. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 103 мг, 52% выход).

[00606] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 580,2 для $C_{30}H_{33}FN_4O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 581,4.

[00607] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,06 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,63 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,43 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 3,84 (с, 4H), 3,10 (с, 4H), 1,99 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 1,63 (с, 9H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,13: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 142)

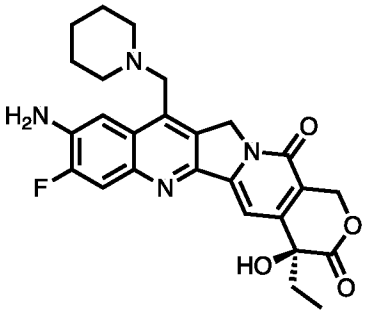


[00608] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6 начиная с Соединения 3,12 (45 мг) с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 37 мг, 99% выход).

[00609] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 480,2 для $C_{25}H_{25}FN_4O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 481,4.

[00610] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,73 (д, *J* = 12,0 Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 7,48 (д, *J* = 9,2 Гц, 1Н), 5,60 (д, *J* = 16,3 Гц, 1Н), 5,47 – 5,34 (м, 3Н), 4,65 (с, 2Н), 3,91 – 3,85 (м, 4Н), 3,30 – 3,24 (м, 4Н), 2,08 – 1,91 (м, 2Н), 1,02 (т, *J* = 7,3 Гц, 3Н).

3,14: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(пиперидин-1-илметил)-1,12-дигидро-14Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н)-дион (Соединение 148)

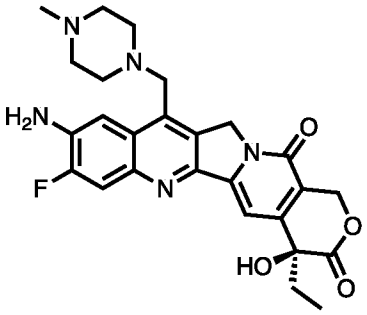


[00611] В 5 мл колбу содержащую Соединение 3,6 (37 мг, 0,067 ммоль) добавляли дихлорметан (1,45 мл), и затем уксусную кислоту (18,69 мкл, 0,327 ммоль), пиперидин (21,52 мкл, 0,218 ммоль), и триацетоксиборгидрид натрия (23,0 мг, 0,109 ммоль). Этот раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили добавлением воды + 0,1% ТФК и ДМФА (1:1, 1,0 мл), и частично концентрировали. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г С18 флэш колонку и элюируя с помощью 5 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента получая Boc-защищенный интермедиат в виде твердого вещества желтого цвета. В данном интермедиате затем удаляли защитную группу, как описано в Общем способе 6, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (ТФК соль, 32,5 мг, 98% выход).

[00612] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 478,2 для $C_{26}H_{27}FN_4O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 479,4.

[00613] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,78 (д, *J* = 12,1 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,41 (д, *J* = 9,1 Гц, 1Н), 5,60 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 5,47 – 5,35 (м, 3Н), 4,86 (с, 2Н), 3,80 – 3,68 (м, 2Н), 3,28 – 3,19 (м, 2Н), 2,02 – 1,68 (м, 8Н), 1,01 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

3,15: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 149)

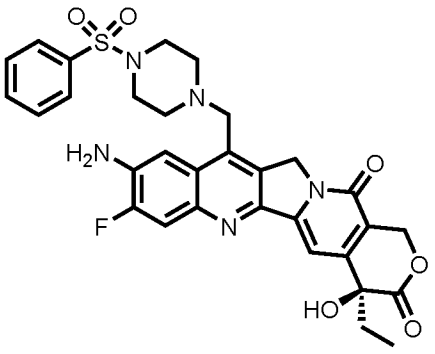


[00614] В 2 мл виалу содержащую Соединение 3,6 (15 мг, 0,029 ммоль) добавляли дихлорметан (0,59 мл), уксусную кислоту (7,58 мкл, 0,132 ммоль), и *N*-метилпиперазина (4,90 мкл, 0,044 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,8 мг, 0,037 ммоль), и перемешивали в течение дополнительных 45 мин. Избыток гидрида гасили добавлением 0,1% водного ТФК раствора (0,5мл). Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9 используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 5 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента получая Boc-защищенный интермедиат в виде твердого вещества желтого цвета. В данном интермедиате затем удаляли защитную группу, как описано в Общем способе 6, с получением указанного в заголовке продукта в виде твердого вещества желтого цвета (ТФК соль, 1,5 мг, 7,1% выход).

[00615] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 493,2 для $C_{26}H_{28}FN_5O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 494,4.

[00616] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,68 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,53 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,60 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,45-5,30 (м, 3H), 4,15 (с, 2H), 3,55 – 3,44 (м, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,70 – 2,51 (м, 2H), 2,03 – 1,89 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,16: ***(****S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион* ***(Соединение 153)***



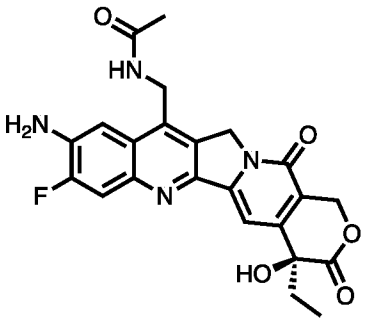
[00617] Boc-защищенное исходное Указанного в заголовке Соединения получали согласно способу описанному в Общем способе 1 начиная с Соединения 3,9 (10 мг) и 1-(фенилсульфонил)пиперазина. Препаративная ВЭЖХ осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 35 до 44%

CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента получая Boc-защищенный интермедиат в виде порошка желтого цвета. В данном интермедиате затем удаляли защитную группу, как описано в Общем способе 6 с получением указанного в заголовке соединения (ТФК соль, 2,4 мг, 17% выход на 2 стадиях).

[00618] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 619,2 для $C_{31}H_{30}FN_5O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 520,4.

[00619] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,81-7,60 (м, 7Н), 7,34 (с, 1Н), 5,51 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 5,35 (д, *J* = 16,4 Гц, 1Н), 5,22 (с, 2Н), 4,10 (с, 2Н), 3,15-3,02 (м, 4Н), 2,79-2,71 (м, 4Н), 2,00-1,93 (м, 2Н), 1,00 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

3,17: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)ацетамид (Соединение 147)

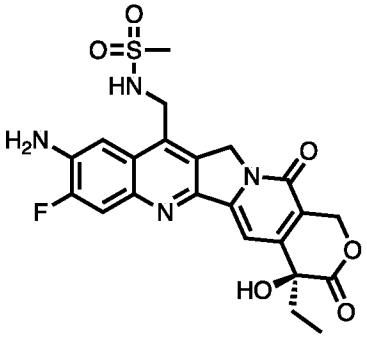


[00620] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 2, и затем Общем способе 6 начиная с Соединения 3,10 (8 мг) и уксусной кислоты. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного Соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества красного цвета (4,0 мг, 56% выход).

[00621] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 452,2 для $C_{23}H_{21}FN_4O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 453,2.

[00622] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, *J* = 12,1 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,38 (д, *J* = 9,3 Гц, 1Н), 5,59 (д, *J* = 16,3 Гц, 1Н), 5,44 – 5,33 (м, 3Н), 4,85 (с, 3Н), 2,03 (с, 3Н), 2,00 – 1,84 (м, 2Н), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3Н).

3,18: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)метансульфонамид (Соединение 146)



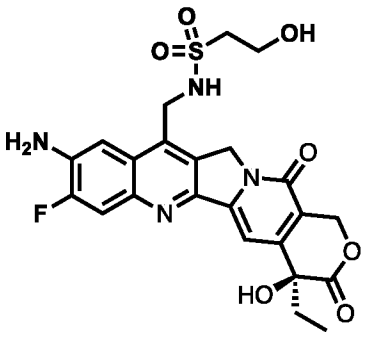
[00623] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 3, и затем Общем способе 6 начиная с Соединения 3,10 (8 мг) и

метансульфонилхлорида. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного Соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества красного цвета (4,4 мг, 57% выход).

[00624] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 488,1 для $C_{22}H_{21}FN_4O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 489,2.

[00625] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,74 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,40 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,08 – 1,94 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,19: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидроксиэтан-1-сульфонамид (Соединение 150)

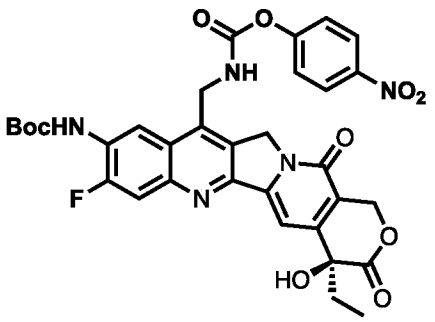


[00626] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 3, и затем Общем способе 6 начиная с Соединения 3,10 (6 мг) и 2-гидроксиэтансульфонилхлорида. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного Соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества красного цвета (1 мг, 16% выход).

[00627] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 518,5 для $C_{23}H_{23}FN_4O_7S$, найдено $[M+H]^+$ = 519,5.

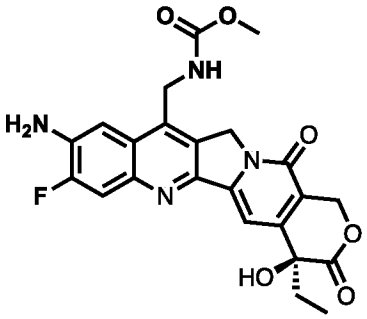
[00628] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7,77 – 7,61 (м, 1H), 7,48 – 7,30 (м, 2H), 5,53 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 15,4 Гц, 3H), 4,69 (с, 2H), 3,97 (дд, *J* = 6,6, 4,9 Гц, 2H), 3,39 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,93 (с, 1H), 1,99-1,83 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,20: 4-нитрофенил (S)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 3,20)



[00629] К раствору Соединения 3,10 (10 мг, 0,02 ммоль) в ДМФА (400 мкл, 0,05 М) добавляли 4-нитрофенил карбонат (12 мг, 0,04 ммоль) и диизопропилэтиламин (6,8 мкл, 0,04 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ~30 мин, затем использовали напрямую в последующих реакциях.

3,21: метил (S)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 143)

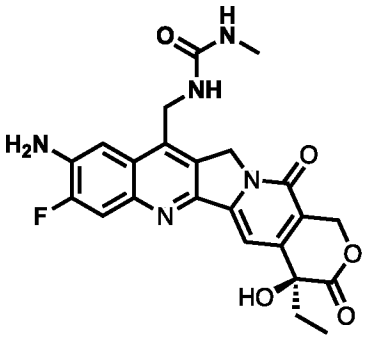


[00630] Указанное в заголовке соединение получали добавлением MeOH (100 мкл) к 200 мкл раствора Соединения 3,20. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали согласно Общему способу 6 в виде твердого вещества красного цвета (2,1 мг, 47% выход).

[00631] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 468,4 для $C_{23}H_{21}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 468,3.

[00632] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7,72 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 18,1 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,52 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,39 – 5,23 (м, 3H), 4,82 (с, 1H), 4,73 (с, 1H), 3,63 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,27 (с, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,22: (S)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилмочевина (Соединение 144)

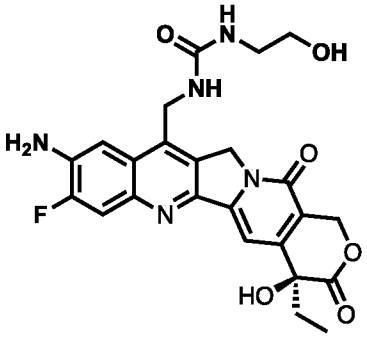


[00633] Указанное в заголовке соединение получали добавлением метиламина гидрохлорида (10 мг) к 200 мкл раствора Соединения 3,20, и затем добавлением *изо*Pr_2NEt (5 мкл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали согласно Общему способу 6 в виде твердого вещества красного цвета (2,9 мг, 64,5% выход).

[00634] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 467,5 для $C_{23}H_{21}FN_5O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 468,5.

[00635] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,13 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,52 – 7,35 (м, 2H), 6,94 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 5,55 (д, *J* = 16,5 Гц, 2H), 5,44 – 5,27 (м, 4H), 4,85 (с, 2H), 4,78 (с, 1H), 1,56 (д, *J* = 2,5 Гц, 3H), 1,27 (с, 2H), 0,93 (кв, *J* = 11,7, 9,5 Гц, 3H).

3,23: (S)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-(2-гидроксиэтил)мочевина (Соединение 151)

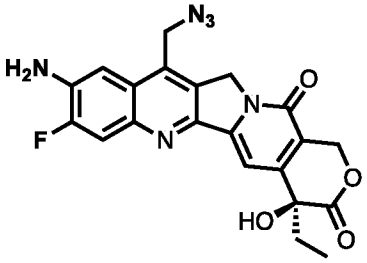


[00636] Указанное в заголовке соединение получали добавлением этаноламина (100 мкл) к 200 мкл раствора Соединения 3,20. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали согласно Общему способу 6 в виде твердого вещества красного цвета (0,5 мг, 8,5% выход).

[00637] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 497,5 для $C_{24}H_{24}FN_5O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 498,5.

[00638] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7,77 – 7,61 (м, 1H), 7,48 – 7,30 (м, 2H), 5,53 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 3,97 (дд, *J* = 6,6, 4,9 Гц, 2H), 3,39 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,01-1,83 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,24: (S)-9-амино-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 152)

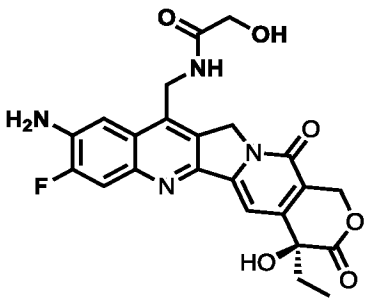


[00639] В перемешиваемый раствор Соединения 3,5 (100 мг) в 2 мл дихлорметане добавляли тионилхлорид (35 мл, 2,5 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли дополнительное количество тионилхлорида (35 мкл, 2,5 экв.). После 20 минут, добавляли толуол (1 мл), и реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенное твердое вещество суспендировали в ДМСО (1 мл) и добавляли азид натрия (19 мг, 1,5 экв.). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 5 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 23% выход).

[00640] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 436,1 для $C_{21}H_{17}FN_6O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 437,2.

[00641] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,75 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,46 – 5,35 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 2,03 – 1,97 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,25: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)ацетамид (Соединение 164)



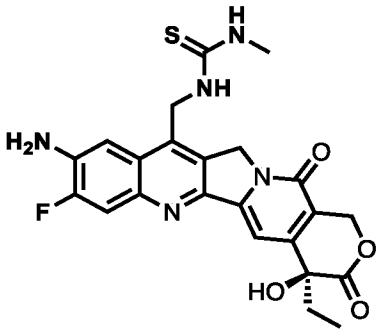
[00642] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 2 начиная с Соединения 145 (10 мг) и гликолевой кислоты. Препаративная

ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (6,9 мг, 60% выход).

[00643] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 468,1 для $C_{23}H_{21}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 469,2.

[00644] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) 7,70 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,36 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 4,95 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 2,04 – 1,90 (м, 1H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,26: (S)-1-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-метилтиомочевина (Соединение 161)

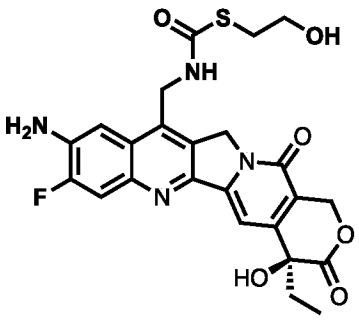


[00645] К раствору Соединения 145 (9 мг, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли тиокарбонилдиимидазол (6 мг, 1,5 экв.), затем DIPEA (8 мкл, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 25 °C в течение 2 ч, после чего наблюдали полную конверсию в изотиоцианатный интермедиат. Метиламмоний хлорид (3 мг, 2,0 экв.), затем добавляли и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 30 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (2,3 мг, 22% выход).

[00646] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 483,1 для $C_{23}H_{22}FN_5O_4S$, найдено $[M+H]^+$ = 484,2.

[00647] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,70 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,31 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 1,99 – 1,90 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,27: S-(2-гидроксиэтил)-(S)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамотиоат (Соединение 160)

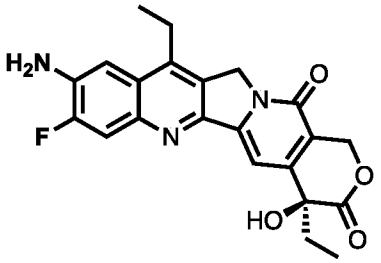


[00648] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 5 начиная с Соединения 145 (10 мг) и 2-меркаптоэтанола. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (4,2 мг, 43% выход).

[00649] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 514,1 для $C_{24}H_{23}FN_4O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 515,2.

[00650] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,71 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,62 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,35 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 4,88 (д, *J* = 4,6 Гц, 2H), 3,68 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 3,03 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,04 – 1,92 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,28: (S)-9-амино-4,11-диэтил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7] индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 154)



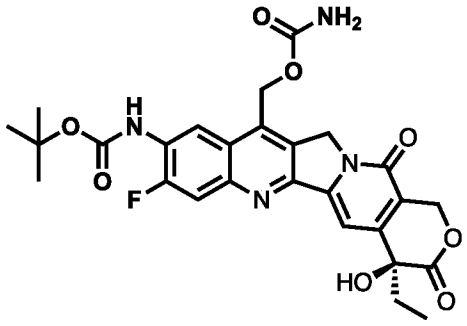
[00651] В 5 мл колбу содержащую Соединение 140 (50 мг) добавляли воду (0,72 мл), $FeSO_4$ (гептагидрат, 11,0 мг) и пропиональдегид (74 мкл). Полученную суспензию охлаждали до –15 °C используя водно-солевую баню, затем добавляли по каплям серную кислоту (0,40 мл). , затем добавляли по каплям гидроген пероксид (95 мкл). Полученную смесь перемешивали при –15 °C в течение 10 мин, затем смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную суспензию экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 30 мл). Органическую фазу затем концентрировали досуха. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 70% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета (2,4 мг, 4,4% выход).

[00652] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 410,1 для $C_{22}H_{20}FN_3O_4$ найдено $[M+H]^+$ = 410,2.

[00653] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,63 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 9,4 Гц,

1H), 5,57 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,37 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,13 (кв, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,02 – 1,90 (м, 2H), 1,38 (т, *J* = 7,7 Гц, 3H), 1,01 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,29: трет-бутил-(S)-(11-((карбамоилокси)метил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,29)

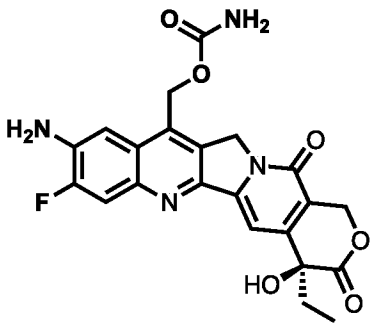


[00654] В 5 мл коническую колбу содержащую раствор хлорсульфонилизоцианата (7,7 мкл) в диметилформамиде (0,29 мл), при -20 °C, добавляли Соединение 3,5 (15 мг). Полученную суспензию перемешивали при -20 °C в течение 5 мин. Добавляли воду (59 мкл), и реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч, затем смесь нагревали при 70 °C в течение 1 ч. Реакционной смеси позволили охладиться до комнатной температуры и частично концентрировали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 40 до 55% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета (5,1 мг, 31% выход).

[00655] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 555,2 для $C_{27}H_{27}FN_4O_8$ найдено $[M+H]^+$ = 555,2.

[00656] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,53 (с, 1H), 8,56 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,11-6,62 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,49-5,27 (м, 4H), 1,94-1,77 (м, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,38 (т, *J* = 7,7 Гц, 3H), 0,87 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

3,30: (S)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил карбамат (Соединение 169)



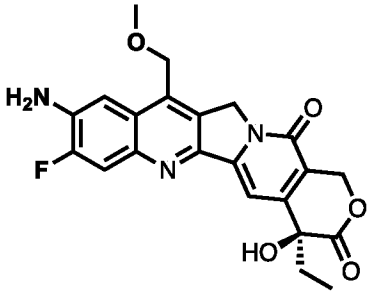
[00657] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6 начиная с Соединения 3,29 (5,1 мг) с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка желтого

цвета (ТФК соль, 3,8 мг, 73% выход).

[00658] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 455,1 для $C_{22}H_{19}FN_4O_6$ найдено $[M+H]^+$ = 455,2.

[00659] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,79 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,0-6,50 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 1,95-1,77 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,31: ((S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(метоксиметил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 155)

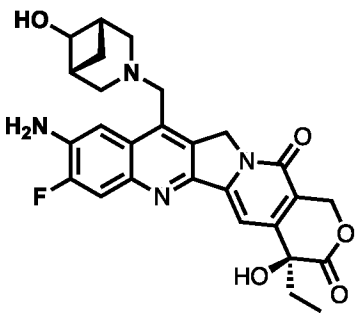


[00660] В 50 мл колбу содержащую Соединение 3,5 (30 мг) добавляли MeOH/диоксан (1:1) (9,8 мл) и серную кислоту (0,73 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при кипячении в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, выливали в воду (30 мл), и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 50 мл). Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета (5,1 мг, 16% выход).

[00661] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 426,1 для $C_{22}H_{20}FN_3O_5$ найдено $[M+H]^+$ = 426,2.

[00662] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,75 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,30-5,92 (уш.с., 2H), 5,40 (с, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 1,95-1,75 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,32: (4S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(((1R,5S)-6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 158)



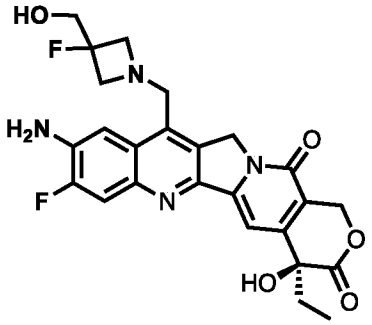
[00663] В 5 мл коническую колбу содержащую Соединение 3,6 (15 мг) добавляли дихлорметан (0,6 мл), и затем 3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ол (10 мг) и уксусную кислоту

(7,6 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,4 мг). После 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды + 0,1% ТФК и разбавляли с помощью ДМФА. Реакционную смесь затем частично концентрировали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента получая Boc-защищенное указанное в заголовке соединение в виде порошка желтого цвета. Удаление защитной группы выполняли согласно Общему способу 6, и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ , как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка желтого цвета (ТФК соль, 7,1 мг, 39% выход).

[00664] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 507,2 для $C_{27}H_{27}FN_4O_5$ найдено $[M+H]^+$ = 507,4.

[00665] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,85 (д, *J* = 12,1 Гц, 1Н), 7,46 (д, *J* = 9,4 Гц, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 6,64-5,85 (м, 3Н), 5,60-5,25 (м, 4Н), 4,85 (с, 1Н), 4,10-3,95 (м, 1Н), 3,68 (с, 2Н), 2,45-2,33 (м, 2Н), 1,96-1,72 (м, 2Н), 0,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 3Н).

3,33: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-11-((3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метил)-4-гидрокси-1,12-дигидро-14Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4Н)-дион (Соединение 159)

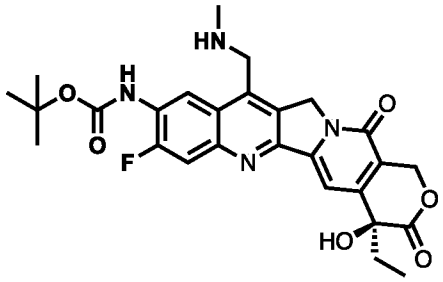


[00666] В 5 мл коническую колбу содержащую Соединение 3,6 (15 мг) добавляли дихлорметан (0,6 мл), и затем (3-фторазетидин-3-ил)метанол (9,3 мг) и уксусную кислоту (7,6 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,4 мг). После 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили добавлением воды + 0,1% ТФК, разбавляли с помощью ДМФА, затем частично концентрировали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента получая Boc-защищенное указанное в заголовке соединение в виде порошка желтого цвета. Удаление защитной группы выполняли согласно Общему способу 6. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ очистки как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединение в виде порошка желтого цвета (ТФК соль, 1,8 мг, 10% выход).

[00667] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 499,2 для $C_{25}H_{24}F_2N_4O_5$ найдено $[M+H]^+$ = 499,4.

[00668] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,82 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 5,45-5,33 (м, 4H), 3,75-3,61 (м, 2H), 1,93-1,78 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

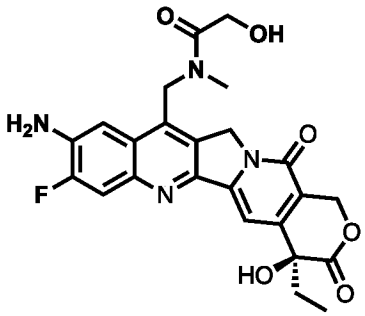
3,34: трет-бутил-(S)-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-((метиламино)метил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)карбамат (Соединение 3,34)



[00669] В перемешиваемый раствор Соединения 3,9 (210 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли йодид натрия (5,9 мг), и затем метиламмонийхлорид (107 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Очистка с помощью обратной фазы осуществлялась, как описано в Общем способе 9 используя 30г C18 колонку и элюируя с помощью 10 до 65% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (15,0 мг, 7,2% выход).

[00670] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 524,2 для $C_{27}H_{29}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 525,4.

3,35: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-2-гидрокси-N-метилацетамид (Соединение 165)

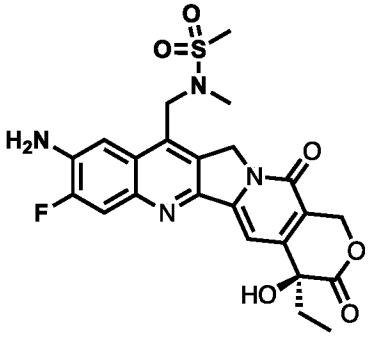


[00671] Boc-защищенную версию указанного в заголовке соединения получали согласно способу описанному в Общем способе 2 начиная с Соединения 3,34 (6,4 мг) и гликолевой кислоты. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Удаление защитной группы выполняли согласно Общему способу 6 с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка желтого цвета (ТФК соль, 2,0 мг, 28% выход).

[00672] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 482,2 для $C_{24}H_{23}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 483,2.

[00673] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,79 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,28-6,02 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,06-4,93 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,36: (S)-N-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-N-метилметансульфонамид (Соединение 166)

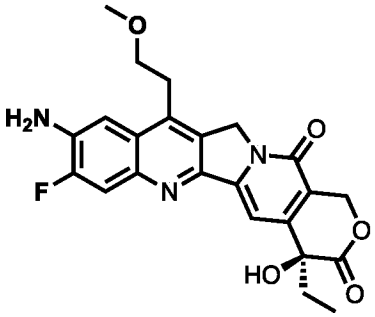


[00674] Boc-защищенную версию указанного в заголовке соединения получали согласно способу описанному в Общем способе 3 начиная с Соединения 3,34 (8,0 мг) и метансульфонилхлорида. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Удаление защитной группы выполняли согласно Общему способу 6 с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка желтого цвета (ТФК соль, 2,6 мг, 34% выход).

[00675] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 502,1 для $C_{23}H_{23}FN_4O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 503,2.

[00676] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,81 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,63-5,84 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 4,81-4,64 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,96-1,76 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,37: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-метоксиэтил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 170)



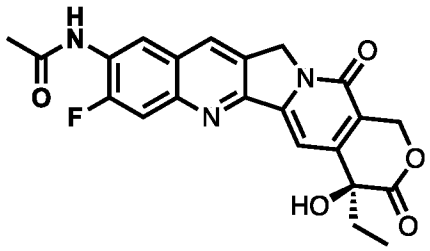
[00677] В 10 мл круглодонную колбу содержащую Соединение 3,4 (62,0 мг) добавляли воду (0,89 мл), $FeSO_4$ (гептагидрат, 18,0 мг), и 3-метоксипропаналь (113,0 мг). К полученной суспензии добавляли серную кислоту (0,495 мл) по каплям при перемешивании при -15 °C в солевой ледяной бане. Затем добавляли по каплям гидроген пероксид (0,118 мл).

Полученную смесь перемешивали при –15 °C в течение 10 мин, затем смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и полученную суспензию экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 30 мл). Органическую фазу выпаривали досуха. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета (ТФК соль, 3,1 мг, 4,4% выход).

[00678] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 440,2 для $C_{23}H_{22}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 440,2.

[00679] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,75 (д, *J* = 12,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,60-6,42 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 3,69 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,23 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,96-1,76 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,38: (S)-N-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)ацетамид (Соединение 171)

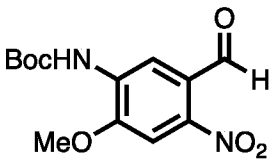


[00680] В 25 мл круглодонную колбу содержащую уксусную кислоту (0,071 мл) в диметилформамиде (0,69 мл) добавляли N-метилморфолин (0,343 мл), HOAt (0,142 г), и HATU (0,435 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, этот раствор добавляли в 10 мл коническую колбу содержащую Соединение 140 (0,127 г). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24ч, затем смесь напрямую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка ярко-желтого цвета (43,0 мг, 38% выход).

[00681] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 424,1 для $C_{22}H_{18}FN_3O_5$, найдено $[M+H]^+$ = 424,2.

[00682] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,13 (с, 1H), 8,73 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 912,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,60-6,42 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,96-1,76 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

3,39: трет-бутил (5-формил-2-метокси-4-нитрофенил)карбамат (Соединение 3,39)



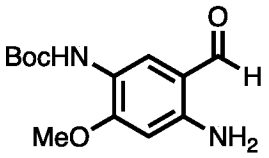
[00683] К раствору Соединения 3,2 (1,3 г, 1,0 экв.) в MeOH (12 мл) при 0 °C добавляли

метоксид натрия (0,74 г, 3,0 экв.). После окончания добавления, ледяную баню убирали и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью ледяной воды (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали *in vacuo* получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества оранжевого цвета (1,2 г, 89% выход).

[00684] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 296,10 для $C_{13}H_{16}N_2O_6$, найдено $[M+H]^+$= 297,1.

[00685] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 10,29 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,08 (с, 3H), 1,57 (с, 9H)

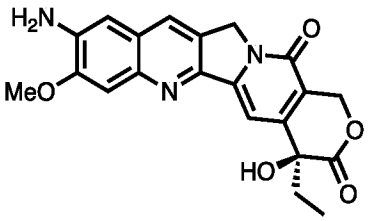
3,40: трет-бутил (4-амино-5-формил-2-метоксифенил)карбамат (Соединение 3,40)



[00686] К раствору Соединения 3,39 (500 мг, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $B_2(OH)_4$ (454 мг, 3 экв.). Полученную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли водный 5M NaOH раствор (2,75 мл) при перемешивании в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, затем смесь гасили выливая раствор в лед (40 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в *in vacuo*. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 25 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 10 до 50% смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (386 мг, 86%).

[00687] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 266,1 для $C_{13}H_{18}N_2O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 297,2.

3,41: (S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизин о[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 168)



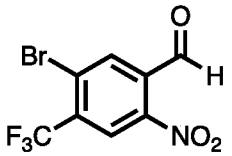
[00688] Смесь Соединения 3,40 (385 мг, 1,0 экв) и (*S*)-4-этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*f*]индолизин-3,6,10(4*H*)-триона (362 мг, 0,95 экв.), TsOH (моногидрат, 25 мг, 0,1 *экв.*) и толуола (30 мл) в 250 мл круглодонной колбе оснащенной насадкой Дина-Старка перемешивали при 110 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 25 °C и концентрировали в *in vacuo*. Очистка осуществляли, как описано в Общем способе 9,

используя 25 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 50% ДХМ/MeOH градиента получая Boc-защищенный интермедиат в виде твердого вещества красного цвета. Полученный материал подвергали снятию защитной группы согласно Общему способу 6, и затем препаративную ВЭЖХ очистку осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 65% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества красного цвета (ТФК соль, 300 мг, 53% выход).

[00689] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 393,2 для $C_{21}H_{19}N_3O_5$, найдено $[M+H]^+ = 393,2$.

[00690] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,27 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,61 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,38 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,06 – 1,91 (м, 2H), 1,04 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3,42: 5-бром-2-нитро-4-(трифторметил)бензальдегид (Соединение 3,42)

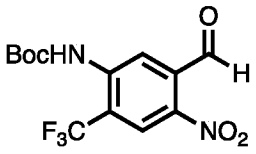


[00691] В перемешиваемый раствор HNO_3 (2,0 г, 1,4 мл, 67% чистота, 2 экв.) в H_2SO_4 (8 мл) при 0 °C добавляли 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (4 г, 1 экв.). После окончания добавления, ледяную баню убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Смесь выливали на лед (100 мл) и осадок экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические фракции затем промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали *in vacuo* , получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (4,4 г, 93% выход).

[00692] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 296,90 для $C_8H_3BrF_3NO_3$, найдено $[M+H]^+ = 298,0$.

[00693] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 10,35 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).

3,43: трет-бутил (5-формил-4-нитро-2-(трифторметил)фенил)карбамат (Соединение 3,43)

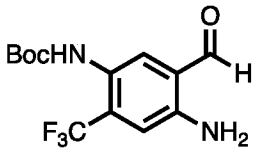


[00694] Смесь Соединения 3,42 (800 мг, 1 *экв.*), *трет-бутил* карбамата (378 мг, 1,2 *экв.*), Cs_2CO_3 (1,7 г, 2 *экв.*), $Pd_2(dba)_3$ (122 мг, 0,05 *экв.*), и дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфана (XPhos) (256 мг, 0,2 *экв.*) в толуоле (5 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 в течение трех циклов. Смесь затем перемешивали при 90 °C в течение 15 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (25 мл) и

экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия (2 × 25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Флэш очистку проводили согласно Общему способу 9, используя 25 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 25% ДХМ/MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (750 мг, 84% выход).

[00695] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 334,1 для $C_{13}H_{13}FN_2O_5$, найдено $[M-H]^-$ =333,1.

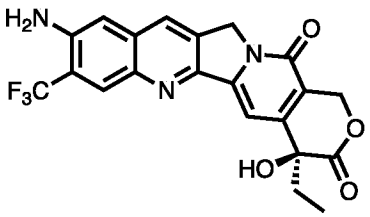
3,44: трет-бутил (4-амино-5-формил-2-(трифторметил)фенил)карбамат (Соединение 3,44)



[00696] К раствору Соединения 3,43 (750 мг, 1 экв.) в MeOH (16 мл) и H_2O (1,6 мл) добавляли $B_2(OH)_4$ (603 мг, 3 экв.). Полученную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли водный 5M NaOH раствор (2,75 мл) при перемешивании в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин, затем смесь гасили выливая раствор в лед (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 75 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в *in vacuo*. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 25 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 10 до 50% смесь изомеров гексана/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (460 мг, 67%).

[00697] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 304,1 для $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$, найдено $[M+H]^+$ = 305,2

3,45: (S)-9-амино-4-этил-4-гидрокси-8-(трифторметил)-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7] индолизино [1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дион (Соединение 167)



[00698] Смесь Соединения 3,44 (460 мг, 1 экв) и (*S*)-4-этил-4-гидрокси-7,8-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*f*]индолизин-3,6,10(4*H*)-триона (378 мг, 0,95 экв.), TsOH (моногидрат, 26 мг, 0,1 *экв.*) и толуола (35 мл) в 250 мл круглодонной колбе оснащенной насадкой Дина-Старка перемешивали при 110 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 25 °C и концентрировали в *in vacuo*. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 25 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 50% ДХМ/MeOH градиента получая Boc-защищенный интермедиат в виде твердого вещества красного цвета.

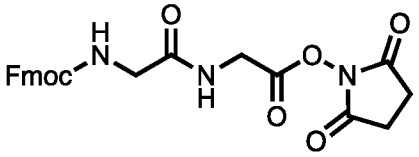
Полученный материал подвергали стадии снятия защитной группы согласно Общему способу 6, и затем препаративной ВЭЖХ очистке, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 65% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке Соединения в виде твердого вещества желтого цвета (6,2 мг, 48%).

[00699] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 431,1 для $C_{21}H_{16}F_3N_3O_4$, найдено $[M+H]^+$ = 432,2.

[00700] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,29 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,59 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,39 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

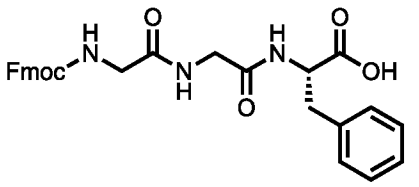
ПРИМЕР 4: ПОЛУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО-ЛИНКЕРОВ

4,1: 2,5-диоксопирролидин-1-ил (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)глицилглицинат (Соединение 4,1)



[00701] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в патентной публикации Китая №. CN105218644.

4,2: (((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)глицилглицил-L-фенилаланин (Fmoc-GGF-OH; Соединение 4,2)

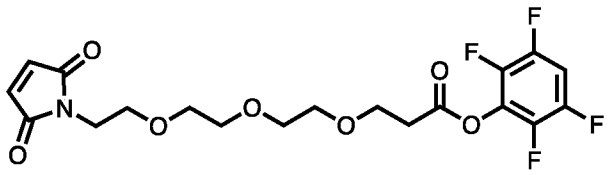


[00702] К *L*-фенилаланину (965 мг) в ацетонитриле (10 мл) и диметилформамиде (0,5 мл) добавляли DIPEA (1,51 мл), и затем Соединение 4,1 (1,3 г). После 1 ч реакционную смесь концентрировали досуха. Флэш очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (430 мг, 30% выход).

[00703] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 501,2 для $C_{28}H_{71}N_3O_6S$, найдено $[M+H]^+$ = 502,4.

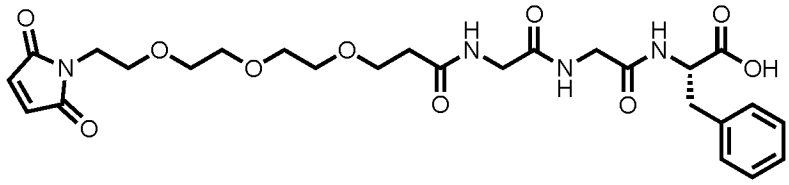
[00704] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,16 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,72 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,59 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,39 (м, 2H), 7,33 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,28 – 7,13 (м, 5H), 4,44 (тд, *J* = 8,5, 5,1 Гц, 1H), 4,33 – 4,13 (м, 3H), 3,83 – 3,59 (м, 4H), 3,06 (дд, *J* = 13,7, 5,1 Гц, 1H), 2,88 (дд, *J* = 13,8, 9,0 Гц, 1H).

4,3: 2,3,5,6-тетрафторфенил 3-(2-(2-(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этокси) этокси)этокси)пропаноат (MT-OTfp; Соединение 4,3)



[00705] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в способе описанном международной патентной публикации (PCT) № WO 2017/054080.

4,4: (3-(2-(2-(2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)этокси)этокси)этокси)пропаноил) глицилглицил-L-фенилаланин (Соединение 4,4)

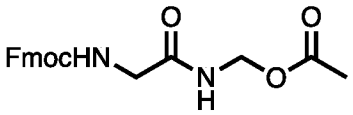


[00706] К раствору Соединения 4,3 (1,61 г, 3,58 ммоль) в ДМФА (35 мл) добавляли Gly-Gly-Phe (1 г, 3,58 ммоль) одной порцией, и затем *i*Pr_2NEt (1,25 мл, 7,2 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9 используя 30 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 90% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, 20% выход).

[00707] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 562,6 для $C_{26}H_{34}N_4O_{10}$, найдено $[M-H]^-$= 561,5.

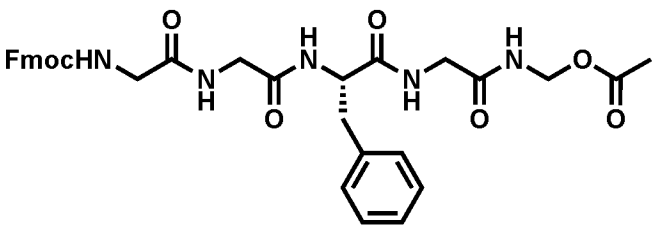
[00708] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,60 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,41 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,07 (м, 5H), 6,70 (с, 2H), 6,33 – 6,07 (м, 3H), 4,72 (тд, *J* = 7,6, 5,3 Гц, 1H), 4,12 – 3,78 (м, 4H), 3,72 (ддд, *J* = 15,2, 6,9, 4,8 Гц, 5H), 3,60 (дд, *J* = 11,6, 6,1 Гц, 10H), 3,12 (ддд, *J* = 48,2, 14,0, 6,5 Гц, 2H), 2,52 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H).

4,5: (S)-11-бензил-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-2-окса-4,7,10,13,16-пентаазагептадекан-17-ил ацетат (Соединение 4,5)



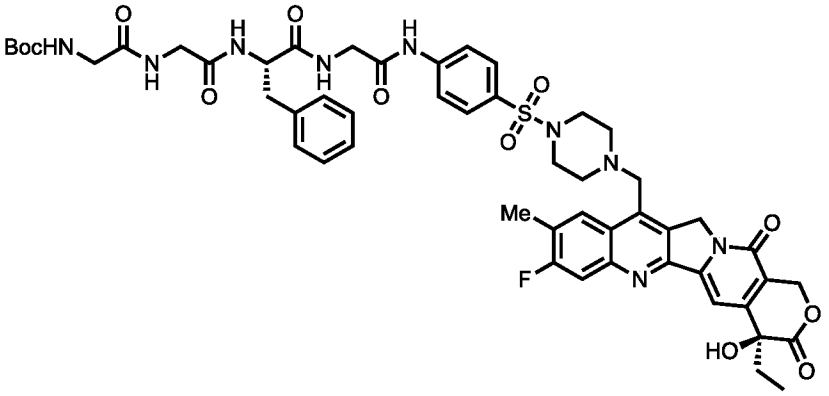
[00709] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в способе описанном патентной публикации США № US 2017/021031.

4,6: (S)-11-бензил-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,6,9,12,15-пентаоксо-2-окса-4,7,10,13,16-пентаазагептадекан-17-ил ацетат (Соединение 4,6)



[00710] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в способе описанном в патентной публикации США № US 2017/021031 используя Fmoc-GGFGG-OH в качестве исходного пептида.

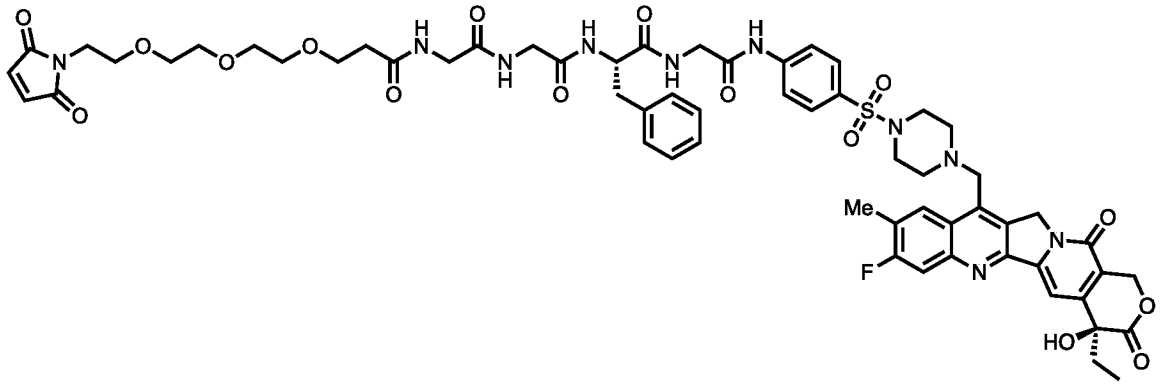
4,7: трет-бутил (2-((2-(((S)-1-((2-((4-((4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,7)



[00711] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 7 начиная с Соединения 104 (20 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (14 мг, 42% выход).

[00712] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1051,4 для $C_{52}H_{58}N_9O_{12}S$, найдено $[M+H]^+$= 1052,6.

4,8: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-((4-((4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 104)

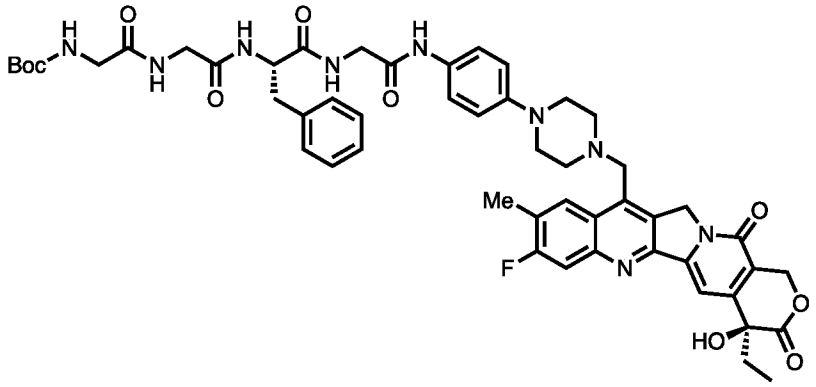


[00713] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 6, и затем Способе 8 начиная с Соединения 4,7 (14 мг). Препаративная ВЭЖХ

очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (9,1 мг, 56% выход).

[00714] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1234,4 для $C_{60}H_{67}FN_{10}O_{16}S$, найдено $[M+H]^+$= 1235,8.

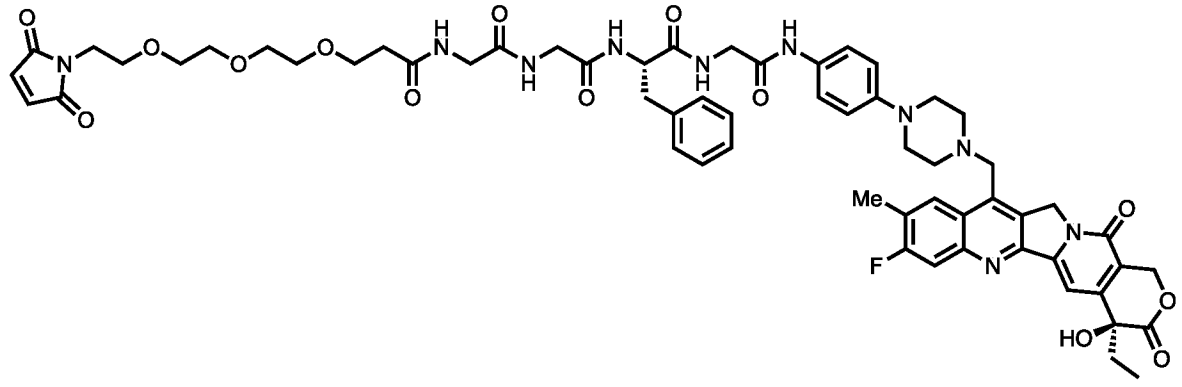
4,9: трет-бутил (2-((2-(((S)-1-((2-((4-((4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-ил)сульфонил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,9)



[00715] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 7 начиная с Соединения 108 (12 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 62% выход).

[00716] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 987,4 для $C_{52}H_{58}N_9O_{10}$, найдено $[M+H]^+$ = 988,6.

4,10: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-((4-(4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)пиперазин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 108)

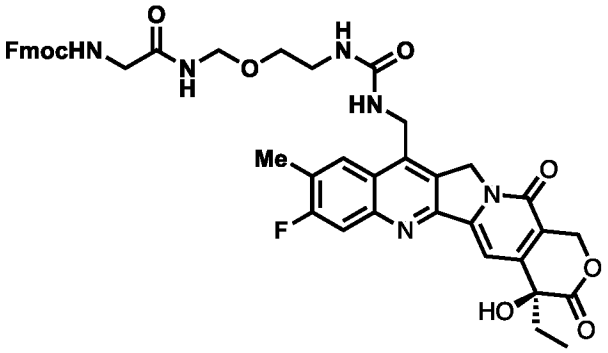


[00717] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 6 и затем Способе 8 начиная с Соединения 4.9 (13 мг). Препаративная ВЭЖХ

очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (3,1 мг, 20% выход).

[00718] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1170,5 для $C_{60}H_{67}FN_{10}O_{14}$, найдено $[M+H]^+$ = 1171,6.

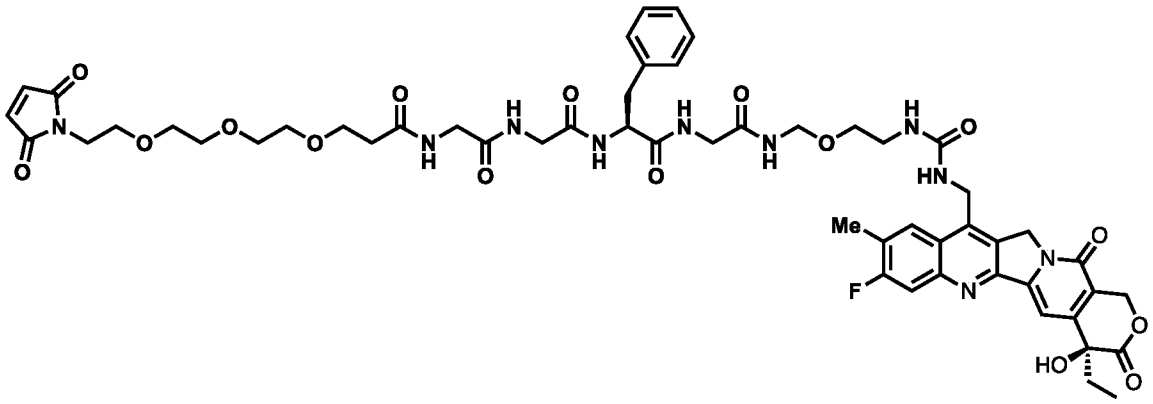
4,11: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(1-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)-3,10-диоксо-7-окса-2,4,9-триазаундекан-11-ил)карбамат (Соединение 4,11)



[00719] К раствору Соединения 1,2 (31 мг, 0,076 ммоль) в ДМФА (750 мкл) добавляли (9*H*-флуорен-9-ил)метил (2-(((2-(((4-нитрофенокси)карбонил)амино)этокси)метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (41 мг, 0,076 ммоль), и затем *i*Pr_2NEt (26 мкл, 0,15 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем напрямую очищали на 12 г C18 колонке. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 100% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (21 мг, 35% выход).

[00720] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 804,87 для $C_{43}H_{41}FN_6O_9$, найдено $[M+H]^+$= 805,6.

4,12: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(1-((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)-3,10-диоксо-7-окса-2,4,9-триазаундекан-11-ил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 136)

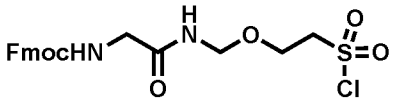


[00721] Соединение 4,11 (21 мг, 0,026 ммоль) растворяли в 10% растворе пиперидина в

ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор пиперидина концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в ДМФА (5 мл), и затем концентрировали досуха еще один раз. К этому остатку добавляли ДМФА (50 мкл) и ДХМ (450 мкл), и затем Соединение 4,4 (15 мг, 0,026 ммоль), NMM (10 мкл) и HATU (10 мг, 0,026 ммоль). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 30 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (7,6 мг, 26% выход).

[00722] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1127,1 для $C_{54}H_{63}FN_{10}O_{16}$, найдено $[M+H]^+$= 1128,2.

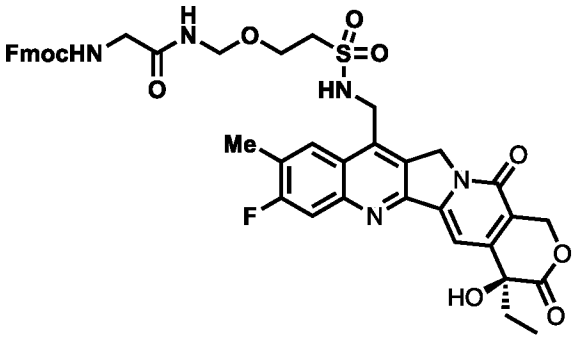
4,13: (9H-флуорен-9-ил)метил (2-(((2-(хлорсульфонил)этокси)метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,13)



[00723] К раствору Соединения 4,5 (50 мг, 0,14 ммоль), в ДХМ (800 мкл) добавляли 2-гидроксиэтан-1-сульфонилхлорид (100 мг, 0,7 ммоль), и затем ТФК (200 мкл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали досуха. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 10 до 100% EtOAc/смесь изомеров гексана градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде прозрачной пленки (31 мг, 50% выход).

[00724] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 452,1 для $C_{20}H_{21}ClN_2O_6S$, найдено $[M+Na]^+$ = 472,9

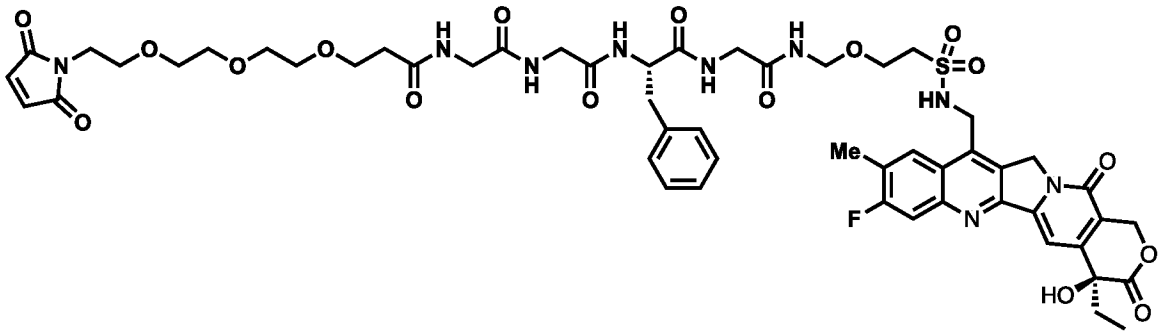
4,14: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(2-(((2-(N-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамоил)этокси)метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,14)



[00725] Указанное в заголовке соединение получали как описано в Общем способе 3, используя Соединение 1,2 (28 мг, 0,07 ммоль) и Соединение 4,13 (31 мг, 0,07 ммоль). Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 колонку и элюируя с помощью 10 до 100% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (22 мг, 39% выход).

[00726] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 825,9 для $C_{42}H_{40}FN_5O_{10}S$, найдено $[M+H]^+$= 826,7.

4,15: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((2-(N-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамоил) этокси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 129)

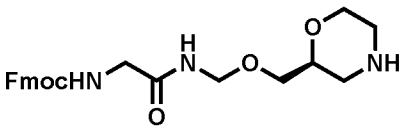


[00727] Соединение 4,14 (22 мг, 0,027 ммоль) растворяли в 10% растворе пиперидина в ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор пиперидина концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в ДМФА (5 мл),, и затем концентрировали досуха еще один раз. К этому остатку добавляли ДМФА (50 мкл) и ДХМ (450 мкл), и затем Соединение 4,4 (30 мг, 0,053 ммоль), NMM (10 мкл) и HATU (18 мг, 0,048 ммоль). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 30 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (6,4 мг, 21% выход).

[00728] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1148,2 для $C_{53}H_{62}FN_9O_{17}S$, найдено $[M+H]^+$= 1148,6.

[00729] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,60 (т, *J* = 6,5 Гц, 1H), 8,36 (т, *J* = 8,6 Гц, 2H), 8,13 (д, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 10,6 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,28 – 7,00 (м, 6H), 6,80 (с, 2H), 5,69 – 5,50 (м, 3H), 5,45 – 5,33 (м, 2H), 4,44 (дд, *J* = 8,7, 5,7 Гц, 1H), 3,96 (т, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,90 – 3,76 (м, 5H), 3,76 – 3,57 (м, 7H), 3,09 – 2,81 (м, 3H), 2,61 – 2,45 (м, 5H), 2,04 – 1,90 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

4,16: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(2-(((морфолин-2-илметокси)метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,16)

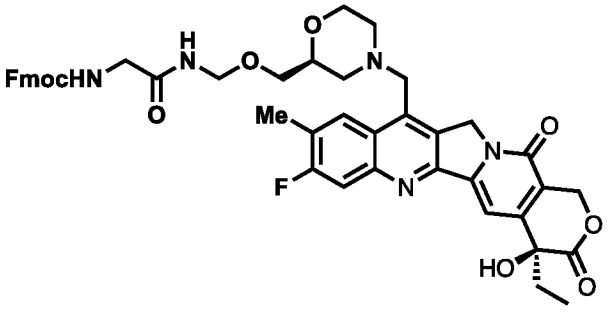


[00730] К раствору Соединения 4,5 (100 мг, 0,27 ммоль) в ДХМ (800 мкл) добавляли (*S*)-морфолин-2-илметанол (160 мг, 1,36 ммоль), и затем ТФК (200 мкл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 90% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в

заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (ТФК соль, 105 мг, 72% выход).

[00731] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 425,2 для $C_{23}H_{27}N_3O_5$, найдено $[M+Na]^+$= 448,0.

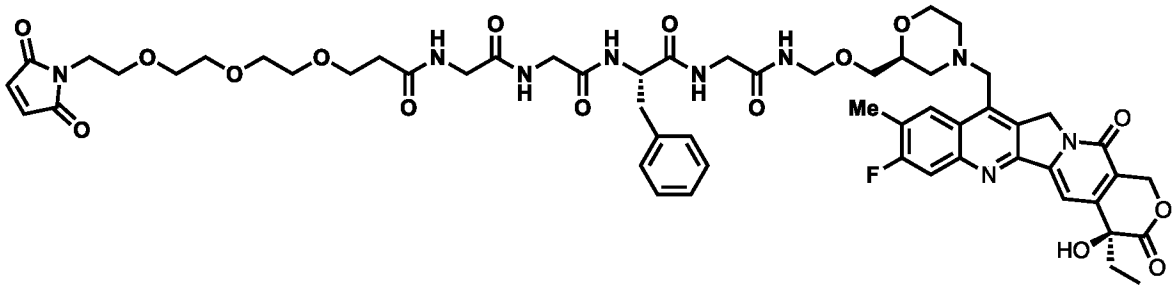
4,17: (9H-флуорен-9-ил)метил (2-(((((S)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)морфолин-2-ил)метокси)метил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,17)



[00732] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 1 начиная с Соединения 1,1 (50 мг, 0,117 ммоль) и Соединения 4,16 (63 мг, 0,117 ммоль). Очистку препаративной ВЭЖХ осуществляли, как описано в Общем способе 9, элюируя градиентом от 10 до 100% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (соль ТФК, 33 мг, 35% выход).

[00733] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 817,9 для $C_{45}H_{44}FN_5O_9$, найдено $[M+H]^+$ = 818,7.

4,18: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((((S)-4-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)морфолин-2-ил)метокси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 113)



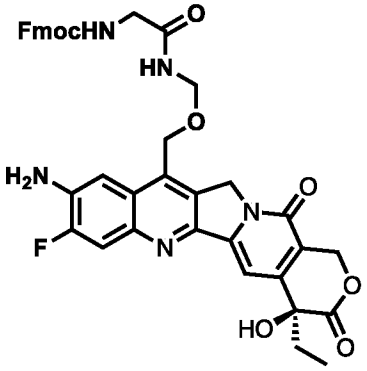
[00734] Соединение 4,17 (33 мг, 0,04 ммоль) растворяли в 10% растворе пиперидина в ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор пиперидина концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в ДМФА (5 мл), и затем концентрировали досуха еще один раз. К этому остатку добавляли ДМФА (100 мкл) и ДХМ (900 мкл), и затем Соединение 4,4 (45 мг, 0,08 ммоль), NMM (20 мкл) и HATU (28 мг, 0,073 ммоль).

Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 30 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (22 мг, 48% выход).

[00735] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1140,2 для $C_{56}H_{66}FN_9O_{16}$, найдено $[M+H]^+$ = 1141,1.

[00736] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,35 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,74 – 7,61 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 – 7,10 (м, 6H), 6,81 (с, 2H), 5,65 – 5,30 (м, 4H), 4,64 (т, *J* = 3,4 Гц, 2H), 4,42 (тт, *J* = 6,3, 2,5 Гц, 1H), 4,09 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,98 – 3,76 (м, 8H), 3,72 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,69 – 3,44 (м, 17H), 3,21 – 2,85 (м, 3H), 2,64 – 2,42 (м, 5H), 2,03 – 1,84 (м, 2H), 0,98 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

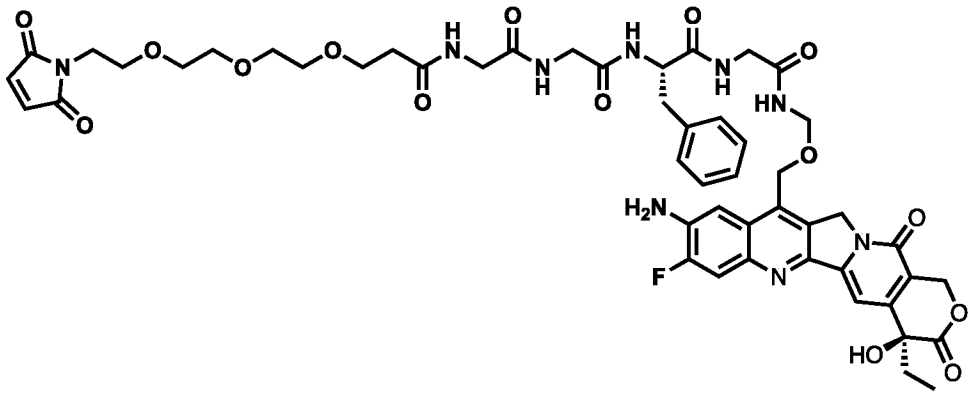
4,19: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(2-((((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метокси)метил) амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,19)



[00737] Соединение 3,5 (55 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ТФК (500 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли гексафторизопропанol (2 мл) и Соединение 4,5 (40 мг, 0,11 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ~16 ч, затем концентрировали досуха. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 колонку и элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (11 мг, 14% выход).

[00738] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 719,7 для $C_{39}H_{34}FN_5O_8$, найдено $[M+H]^+$= 720,6.

4,20: (S)-N-(2-(((((S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метокси)метил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 141)

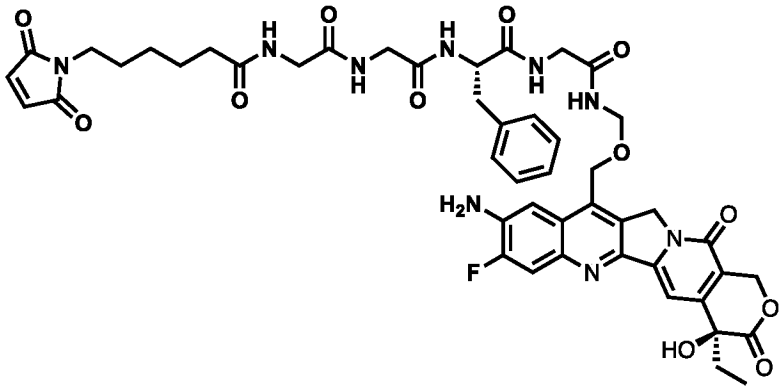


[00739] Соединение 4,19 (11 мг, 0,015 ммоль) растворяли в 10% растворе пиперидина в ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор пиперидина концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в ДМФА (5 мл), и затем концентрировали досуха еще один раз. К этому остатку добавляли ДМФА (50 мкл) и ДХМ (450 мкл), и затем Соединение 4,4 (26 мг, 0,045 ммоль), NMM (5 мкл) и HATU (18 мг, 0,045 ммоль). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 32 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (4,6 мг, 29% выход).

[00740] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1142,0 для $C_{50}H_{56}FN_9O_{15}$, найдено $[M+H]^+$ = 1143,1.

[00741] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (с, 1Н), 8,28 (д, *J* = 6,1 Гц, 1Н), 8,16 (дд, *J* = 20,1, 6,8 Гц, 3Н), 7,59 – 7,44 (м, 2Н), 7,31 – 7,08 (м, 6Н), 6,79 (с, 2Н), 5,58 (д, *J* = 16,1 Гц, 1Н), 5,37 (д, *J* = 16,1 Гц, 1Н), 5,30 – 5,16 (м, 3Н), 4,56 – 4,39 (м, 1Н), 4,07 – 3,90 (м, 2Н), 3,85 (дт, *J* = 11,5, 5,4 Гц, 4Н), 3,79 – 3,67 (м, 4Н), 3,67 – 3,55 (м, 7Н), 3,54 (д, *J* = 6,5 Гц, 8Н), 3,10 (дд, *J* = 14,0, 6,1 Гц, 1Н), 2,92 (дд, *J* = 13,9, 9,1 Гц, 1Н), 2,53 (т, *J* = 6,0 Гц, 2Н), 1,98 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2Н), 1,31 (с, 1Н), 1,04 (т, *J* = 7,3 Гц, 3Н).

4,21: N-((S)-1-((S)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)-9-бензил-5,8,11,14-тетраоксо-2-окса-4,7,10,13-тетраазапентадекан-15-ил)-6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)гексанамид (MC-GGFG-AM-Соединение 141)



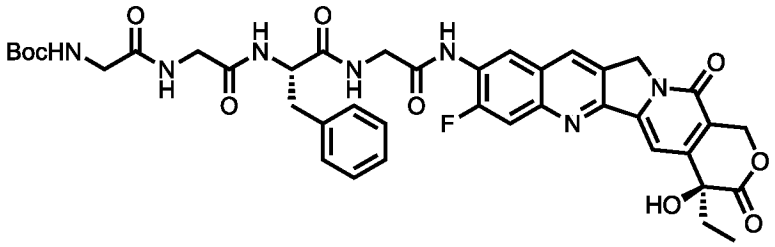
[00742] Соединение 4,19 (25 мг, 0,035 ммоль) растворяли в 10% растворе пиперидина в

ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Раствор пиперидина концентрировали, полученный остаток повторно растворяли в ДМФА (5 мл), и затем концентрировали досуха еще один раз. К этому остатку добавляли ДМФА (50 мкл) и ДХМ (450 мкл), и затем MC-GGF-OH (33 мг, 0,07 ммоль), NMM (20 мкл) и HATU (25 мг, 0,066 ммоль). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 30 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (4,3 мг, 13% выход).

[00743] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 952,0 для $C_{47}H_{50}FN_9O_{12}$, найдено $[M+H]^+$= 952,9.

[00744] ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 7,96 – 7,72 (м, 1H), 7,39 – 7,07 (м, 8H), 6,94 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,44 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,25 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,06 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 4,81 (д, *J* = 26,1 Гц, 4H), 4,61 (с, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77 (д, *J* = 8,1 Гц, 7H), 3,02 (д, *J* = 5,6 Гц, 5H), 2,19 (т, *J* = 7,7 Гц, 3H), 1,50 (дп, *J* = 14,8, 7,4 Гц, 6H), 1,32 – 1,12 (м, 3H), 0,96 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

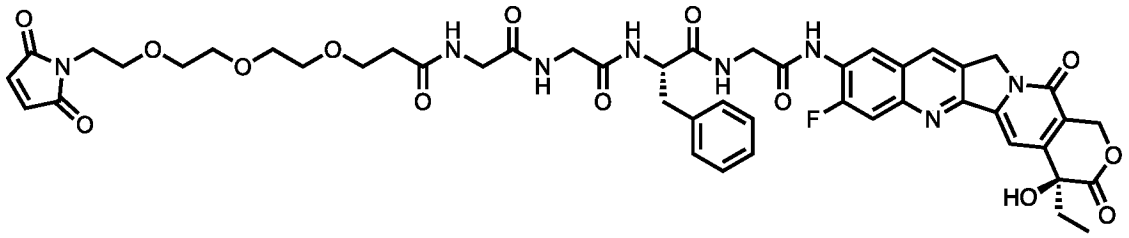
4,22: трет-бутил (2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,22)



[00745] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 7 начиная с Соединения 140 (28 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (10 мг, 17% выход).

[00746] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 799,3 для $C_{40}H_{42}N_7O_{10}$, найдено $[M+H]^+$ = 800,6.

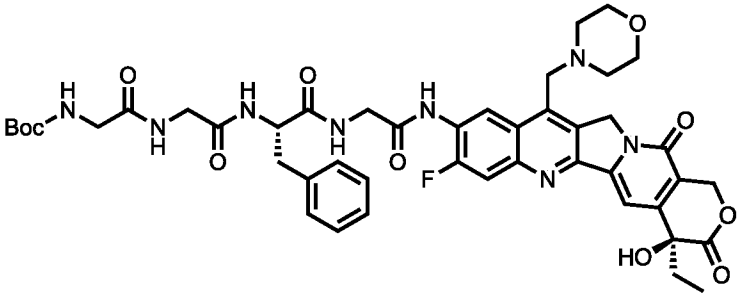
4,23: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 140)



[00747] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6, и затем Общем способе 8 начиная с Соединения 4,22 (10 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (6,8 мг, 55% выход).

[00748] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 982,4 для $C_{48}H_{51}FN_8O_{14}$, найдено $[M+H]^+$ = 983,6.

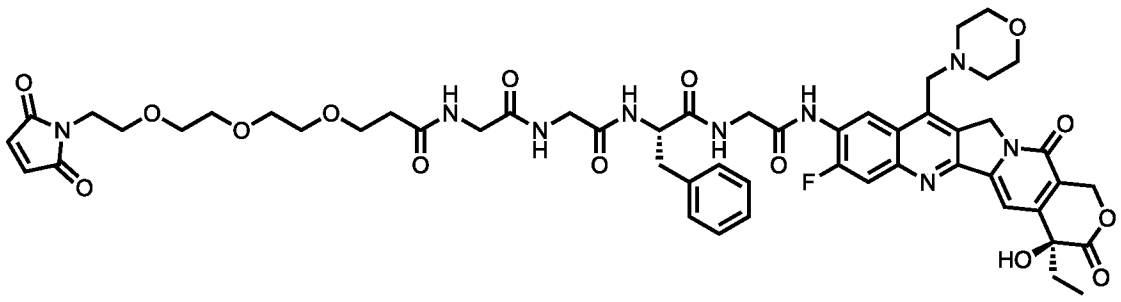
4,24: трет-бутил (2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,24)



[00749] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 7 начиная с Соединение 142 (ТФК соль, 45 мг). Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9 используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 22% выход).

[00750] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 898,4 для $C_{45}H_{51}N_8O_{11}$, найдено $[M+H]^+$ = 899,6.

4,25: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(морфолинометил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 142)

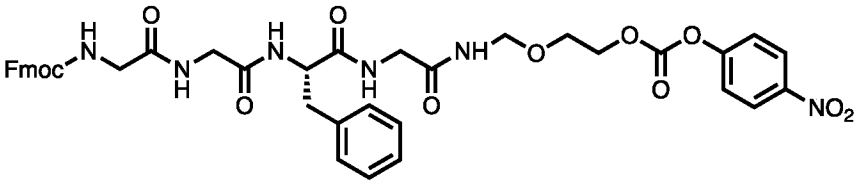


[00751] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 6, и затем Общем способе 8 начиная с Соединения 4,24 (13 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (2,6 мг, 17% выход).

[00752] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1081,4 для $C_{53}H_{60}FN_9O_{15}$, найдено $[M+H]^+$ = 1082,6.

[00753] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,34 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33 – 7,19 (м, 5H), 6,80 (с, 2H), 5,62 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,47 – 5,35 (м, 3H), 4,73 (дд, *J* = 9,6, 5,1 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,30 – 4,15 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,00 – 3,82 (м, 4H), 3,82 – 3,70 (м, 7H), 3,70 – 3,50 (м, 13H), 3,18 – 3,04 (м, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,64 (д, *J* = 5,8 Гц, 4H), 2,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,09 – 1,92 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

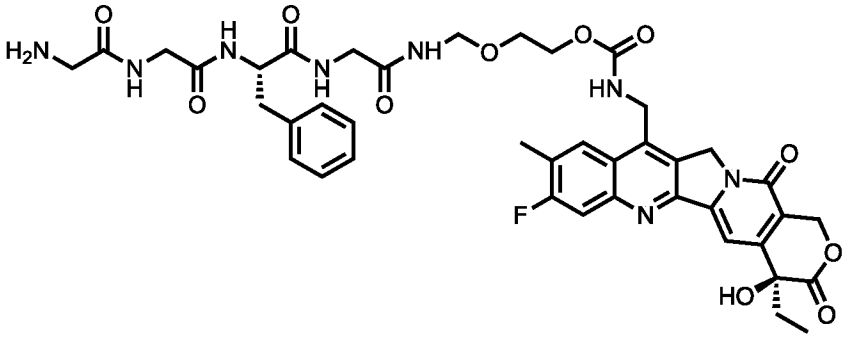
4,26: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(12-бензил-1-(4-нитрофенокси)-1,8,11,14,17-пентаоксо-2,5-диокса-7,10,13,16-тетраазаоктадекан-18-ил)карбамат (Соединение 4,26)



[00754] В перемешиваемый раствор Соединения 4,6 (60 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли этиленгликоль (100 мкл), и затем трифторуксусную кислоту (0,4 мл). После 30 мин реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка соединения интермедиата осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 20% дихлорметан/метанол градиента. К очищенному интермедиату в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли бис-нитрофенол карбонат (58 мг), и затем DIPEA (50 мкл). Раствор перемешивали в течение 16 ч, гасили с помощью уксусной кислоты (~ 100 мкл), затем концентрировали досуха. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 20% дихлорметан/метанол градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (40 мг, 53% выход в расчете на Соединение 4,6).

[00755] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 796,3 для $C_{40}H_{40}N_6O_{12}$, найдено $[M+Na]^+$ = 819,4.

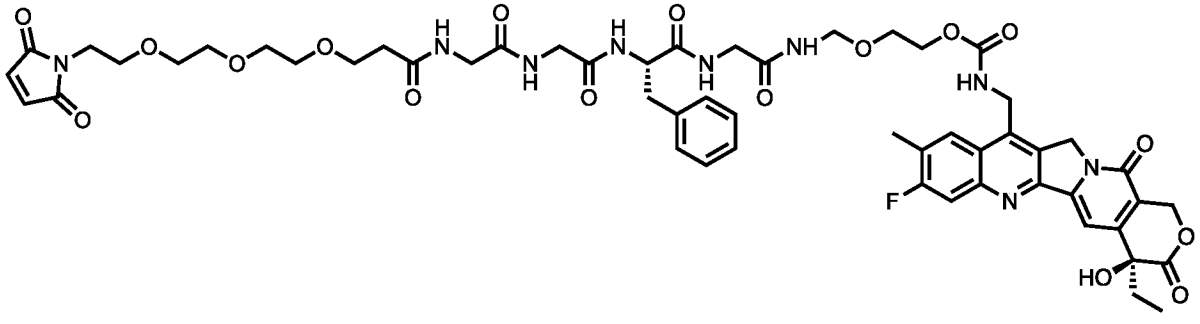
4,27: (S)-16-амино-10-бензил-6,9,12,15-тетраоксо-3-окса-5,8,11,14-тетраазагексадецил(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 4,27)



[00756] К раствору Соединения 4,26 (40 мг) в диметилформамиде (1 мл) добавляли DIPEA (26 мкл), и затем раствор Соединения 1,2 (24 мг) в диметилформамиде (0,5 мл). Этот раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, затем гасили с помощью раствора 20% пиперидина в диметилформамиде (0,5 мл) и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 19 мг, 39% выход).

[00757] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 844,3 для $C_{41}H_{45}FN_8O_{11}$, найдено $[M+H]^+$= 845,6.

4,28: (S)-10-бензил-29-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-6,9,12,15,18-пентаоксо-3,21,24,27-тетраокса-5,8,11,14,17-пентаазанонакозил (((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (MT-GGFG-AM-Соединение 139)

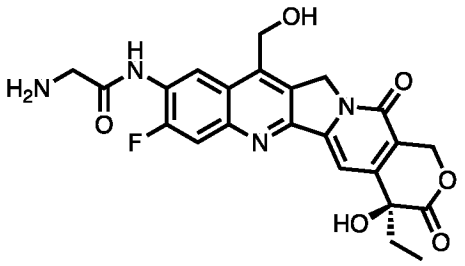


[00758] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 8 начиная с Соединения 4,27 (10 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (8,8 мг, 75% выход).

[00759] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1127,4 для $C_{54}H_{62}FN_9O_{17}$, найдено $[M+H]^+$ = 1128,6.

[00760] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,27 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,32 – 7,16 (м, 5H), 6,81 (с, 2H), 5,62 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,42 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,51 (дд, *J* = 9,3, 5,6 Гц, 1H), 4,18 (т, *J* = 4,7 Гц, 2H), 4,01 – 3,44 (м, 19H), 3,17 (дд, *J* = 13,9, 5,8 Гц, 1H), 2,97 (дд, *J* = 13,9, 9,0 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,52 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

4,29: (S)-2-амино-N-(4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)ацетамид (Соединение 4,29)

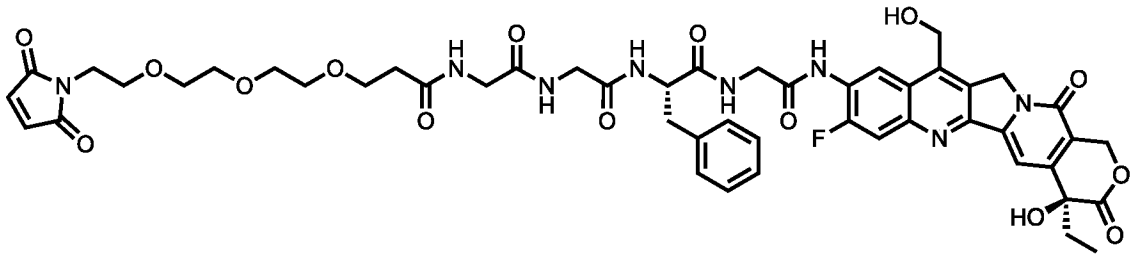


[00761] В перемешиваемый раствор Fmoc-глицина (217 мг) в диметилформамиде (2,5 мл) добавляли HATU (254 мг), HOAt (83 мг), затем NMM (188 мкл). Этот раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли Соединение 141 (50 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли гидроксид лития (2,5 мл, 1 М в воде), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Этот раствор частично концентрировали, затем добавляли раствор 20% пиперидина в диметилформамиде (0,5 мл), и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь затем концентрировали на целите и очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 44 мг, 62% выход).

[00762] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 468,1 для $C_{23}H_{21}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 469,4.

[00763] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,99 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 5,60 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,46 – 5,35 (м, 3H), 5,30 (с, 2H), 3,53 – 3,45 (м, 1H), 3,43 – 3,38 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 2H), 1,02 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

4,30: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 141)

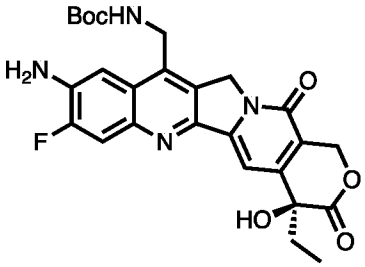


[00764] В перемешиваемый раствор Соединения 4,4 (23 мг) в смеси диметилформамида (0,1 мл) и дихлорметана (0,9 мл) добавляли HATU (14 мг), раствор Соединения 4,29 (20 мг) в диметилформамиде (0,1 мл) и дихлорметане (0,9 мл), и DIPEA (24 мкл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем реакционную смесь частично концентрировали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 0 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (7,1 мг, 20% выход).

[00765] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1012,4 для $C_{49}H_{53}FN_8O_{15}$, найдено $[M+H]^+$= 1013,6.

[00766] ^{1}Н ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,89 (с, 1Н), 8,75 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 8,44 – 8,32 (м, 1Н), 8,27 – 8,14 (м, 2Н), 7,78 (д, *J* = 11,9 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,39 – 7,20 (м, 5Н), 6,82 (с, 2Н), 5,57 (д, *J* = 16,3 Гц, 1Н), 5,39 (д, *J* = 16,3 Гц, 1Н), 5,34 – 5,25 (м, 2Н), 5,22 (с, 2Н), 4,32 – 4,09 (м, 2Н), 3,96 – 3,83 (м, 3Н), 3,76 (т, *J* = 6,0 Гц, 2Н), 3,69 – 3,62 (м, 2Н), 3,62 – 3,47 (м, 9Н), 3,40 – 3,33 (м, 1Н), 3,08 (дд, *J* = 14,0, 9,6 Гц, 1Н), 2,56 (т, *J* = 6,1 Гц, 2Н), 2,03 – 1,91 (м, 2Н), 1,04 (т, *J* = 7,3 Гц, 3Н).

4,31: трет-бутил (S)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 4,31)

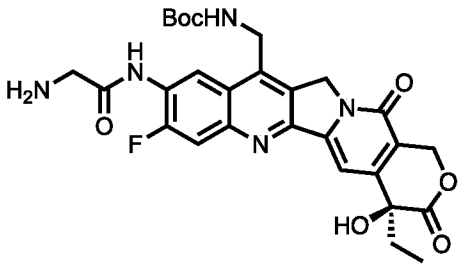


[00767] В перемешиваемый раствор Соединения 145 (32 мг) в дихлорметане (2 мл) и ацетонитриле (0,5 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (20 мкл), и затем DIPEA (42 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали досуха получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества красного цвета (34 мг, 87%).

[00768] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 510,2 для $C_{26}H_{27}FN_4O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 511,2.

4,32: трет-бутил (S)-((9-(2-аминоацетамидо)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1Н-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-

ил)метил)карбамат (Соединение 4,32)

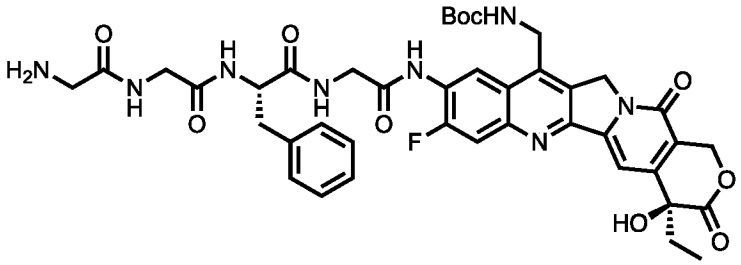


[00769] В перемешиваемый раствор Fmoc-глицина (98 мг) в диметилформамиде (1 мл) добавляли HATU (115 мг), HOAt (37 мг), затем NMM (85 мкл). Этот раствор перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли Соединение 4,31 (28 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили с помощью раствора 20% пиперидина в диметилформамиде (1 мл) и перемешивали в течение дополнительных 20 мин. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 5 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 25 мг, 67% выход).

[00770] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 567,2 для $C_{28}H_{30}FN_6O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 568,4.

[00771] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,01 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,57 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,38 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,27 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 4,80 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 1,97 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,02 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

4,33: трет-бутил (((S)-9-(2-((S)-2-(2-(2-аминоацетамидо)ацетамидо)-3-фенилпропанамидо)ацетамидо)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (Соединение 4,33)

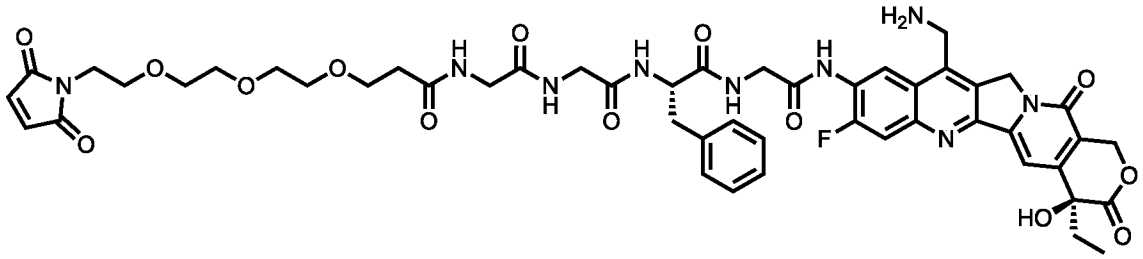


[00772] В перемешиваемый раствор Fmoc-GGF-OH (28 мг) и HATU (20 мг) в смеси ДМФА (0,2 мл) и дихлорметана (1,8 мл) добавляли Соединение 4,32 (25 мг), и затем DIPEA (32 мкл). Этот раствор перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, гасили с помощью раствора 20% пиперидина в диметилформамиде (0,250 мл), перемешивали в течение дополнительных 20 мин, затем частично концентрировали *in vacuo*. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в

заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 22 мг, 64% выход).

[00773] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 828,3 для $C_{41}H_{45}FN_8O_{10}$, найдено $[M+H]^+$ = 829,6.

4,34: (S)-N-(2-(((S)-11-(аминометил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 145)

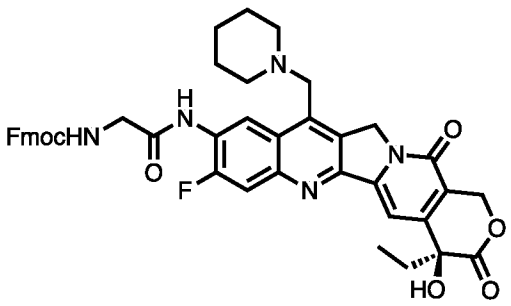


[00774] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 6, и затем Способе 8 начиная с Соединения 4,33 (15 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка интермедиата Boc-защищенного соединения осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Указанное в заголовке соединение получали после Boc-защиты в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 8,5 мг, 52% выход).

[00775] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1011,4 для $C_{49}H_{53}FN_8O_{15}$, найдено $[M+H]^+$ = 1012,6.

[00776] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9,04 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 8,21 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 11,5 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,42 – 7,03 (м, 5H), 6,81 (с, 2H), 5,63 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,43 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,75 – 4,58 (м, 1H), 4,29 – 4,10 (м, 2H), 3,98 – 3,81 (м, 4H), 3,78 – 3,71 (м, 2H), 3,71 – 3,63 (м, 2H), 3,62 – 3,53 (м, 9H), 3,14 – 2,98 (м, 1H), 2,54 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,08 – 1,93 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

4,35: (9H-флуорен-9-ил)метил(S)-(2-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-11-(пиперидин-1-илметил)-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,35)

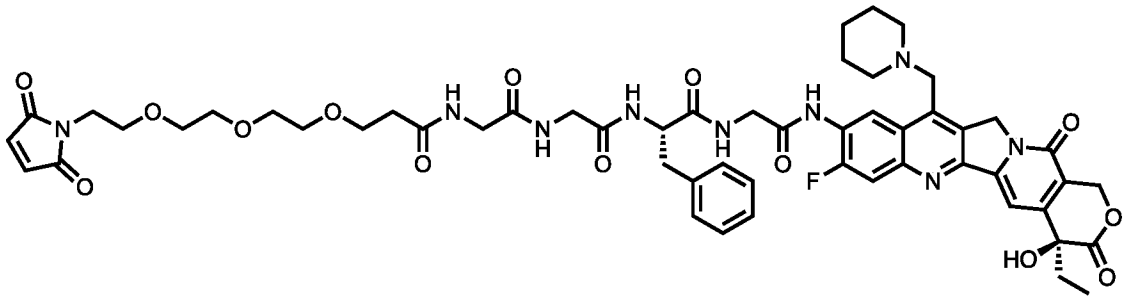


[00777] К раствору Fmoc-Gly-OH (100,9 мг, 0,34 ммоль) в диметилформамиде (550 мкл) добавляли NMM (0,112 мл,1,02 ммоль) и HATU (0,103 г, 0,272 ммоль). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли раствор

Соединения 148 (32,5 мг, 0,068 ммоль) в ДМФА (250 мкл), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 5 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента. Полученный остаток повторно очищали согласно Общему способу 9, используя 10 г флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 10% MeOH/ДХМ градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде порошка желтого цвета (15,3 мг, 30% выход).

[00778] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 757,3 для $C_{43}H_{40}FN_5O_7$, найдено $[M+H]^+$= 758,6.

4,36: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-11-(пиперидин-1-илметил)-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 148)



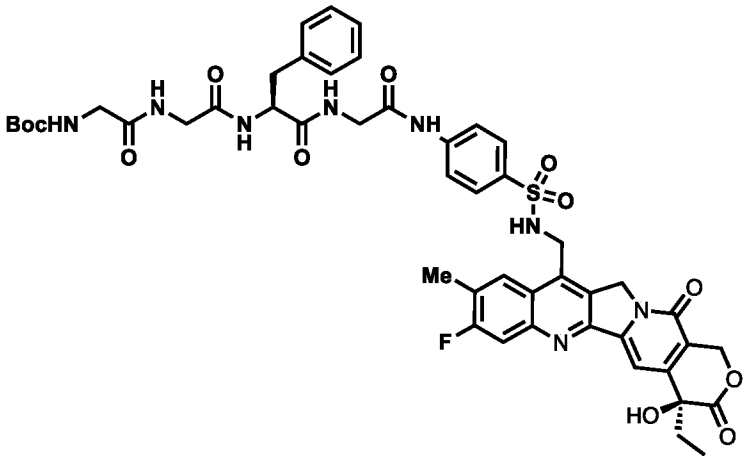
[00779] В 50 мл колбу содержащую Соединение 4,35 (15,3 мг, 0,02 ммоль) добавляли раствор 20% пиперидина в ДМФА (2,0 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем концентрировали досуха. Полученный остаток затем разбавляли в 10% ДМФА/ДХМ (1,0 мл), затем добавляли NMM (5,50 мкл, 0,05 ммоль), Соединение 4,4 (11,2 мг, 0,02 ммоль) и HATU (8,7 мг, 0,02 ммоль). Этот раствор перемешивали в течение 45 мин, затем частично концентрировали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 15 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке продукта в виде порошка желтого цвета (7,8 мг, 33% выход).

[00780] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1079,4 для $C_{54}H_{62}FN_9O_{14}$, найдено $[M+H]^+$ = 1080,8.

[00781] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,99 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,25 (м, 5H), 7,25 – 7,17 (м, 1H), 6,79 (с, 2H), 5,53 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,33 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,72 (м, 1H), 4,32 – 4,11 (м, 2H), 3,98 – 3,79 (м, 6H), 3,76 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 3,66 – 3,60 (м, 2H), 3,62 – 3,49 (м, 10H), 3,15 – 3,03 (м, 1H), 2,65 – 2,47 (м, 6H), 1,96 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,72 – 1,57 (м, 4H), 1,57 – 1,42 (м, 2H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

4,37: трет-бутил (2-((2-(((S)-1-((2-((4-(N-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамоил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-

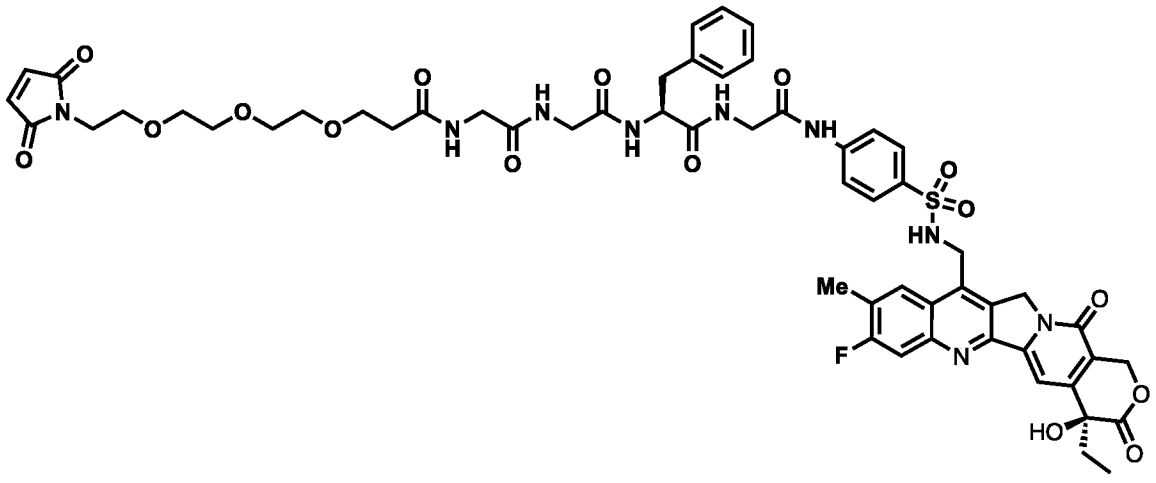
ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,37)



[00782] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 7 начиная с Соединения 127 (46 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (7,2 мг, 21% выход).

[00783] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 983,0 для $C_{48}H_{51}N_8O_{12}S$, найдено $[M+H]^+$ = 983,9.

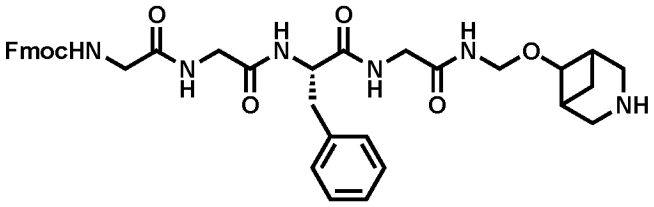
4,38: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-((4-(N-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)сульфамоил) фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-Соединение 127)



[00784] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 6 и затем Способе 8 начиная с Соединения 4,37 (7,2 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 10 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (1 мг, 12% выход).

[00785] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1166,2 для $C_{56}H_{60}FN_9O_{16}$, найдено $[M+H]^+$ = 1167,1.

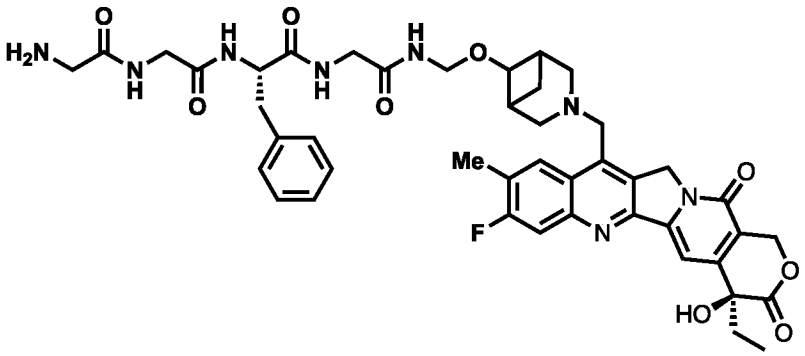
4,39: (9H-флуорен-9-ил)метил ((7S)-1-((3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)окси)-7-бензил-3,6,9,12-тетраоксо-2,5,8,11-тетраазатридекан-13-ил)карбамат (Соединение 4,39)



[00786] В перемешиваемый раствор Соединения 4,6 (44 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли *3*-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ол (5,3 мг), и затем трифторуксусную кислоту (0,4 мл). После 30 мин реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 20% дихлорметан/метанол градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (14,7 мг, 46% выход).

[00787] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 682,8 для $C_{37}H_{42}N_6O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 683,6.

4,40: (2S)-2-(2-(2-аминоацетамидо)ацетамидо)-N-(2-((((3-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)окси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (Соединение 4,40)

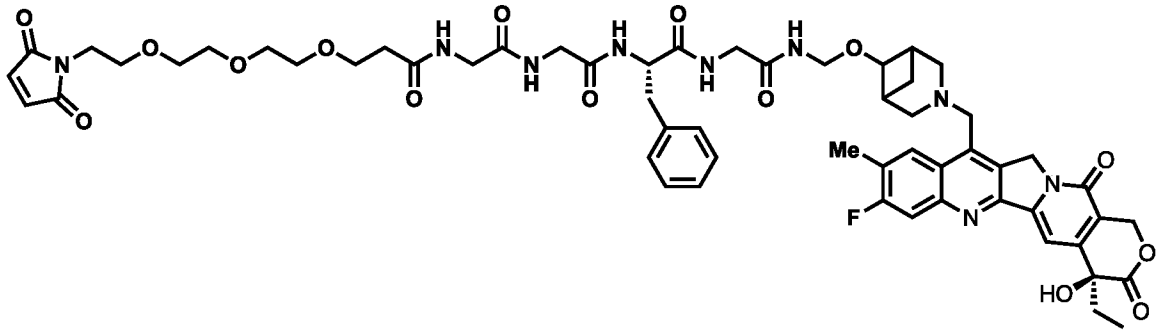


[00788] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 1 начиная с Соединения 1,1 (3 мг, 0,007 ммоль) и Соединения 4,39 (14,7 мг, 0,022 ммоль) и используя 200 мкл ДМФА. Следуя за полным потреблением Соединения 1,1, добавляли раствор 20% пиперидина в ДМФА (200 мкл) и этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 37% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 1,8 мг, 29 % выход).

[00789] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 852,9 для $C_{44}H_{49}FN_8O_9$, найдено $[M+H]^+$ = 853,7.

4,41: (2S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-

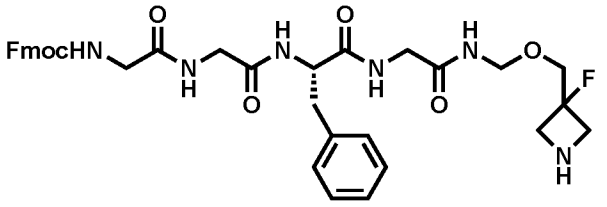
13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-((((3-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)окси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 117)



[00790] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 8 начиная с Соединения 4,40 (1,8 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 0,5 мг, 22% выход).

[00791] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1135,5 для $C_{57}H_{66}FN_9O_{15}$, найдено $[M+H]^+$ = 1136,3.

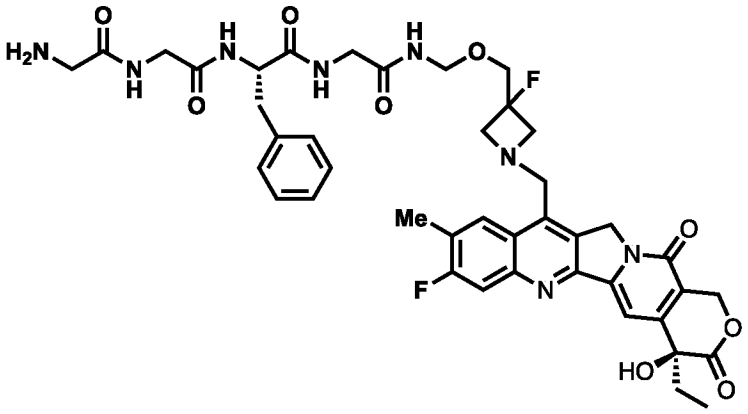
4,42: (9H-флуорен-9-ил)метил (S)-(9-бензил-1-(3-фторазетидин-3-ил)-5,8,11,14-тетраоксо-2-окса-4,7,10,13-тетраазапентадекан-15-ил)карбамат (Соединение 4,42)



[00792] В перемешиваемый раствор Соединения 4,6 (144 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли (3-фторазетидин-3-ил)метанол (16 мг), и затем трифторуксусную кислоту (0,4 мл). После 30 мин реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г флэш колонку и элюируя с помощью 0 до 20% дихлорметан/метанол градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (55 мг, 54% выход).

[00793] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 674,7 для $C_{35}H_{39}N_6FO_7$, найдено $[M+H]^+$= 675,6.

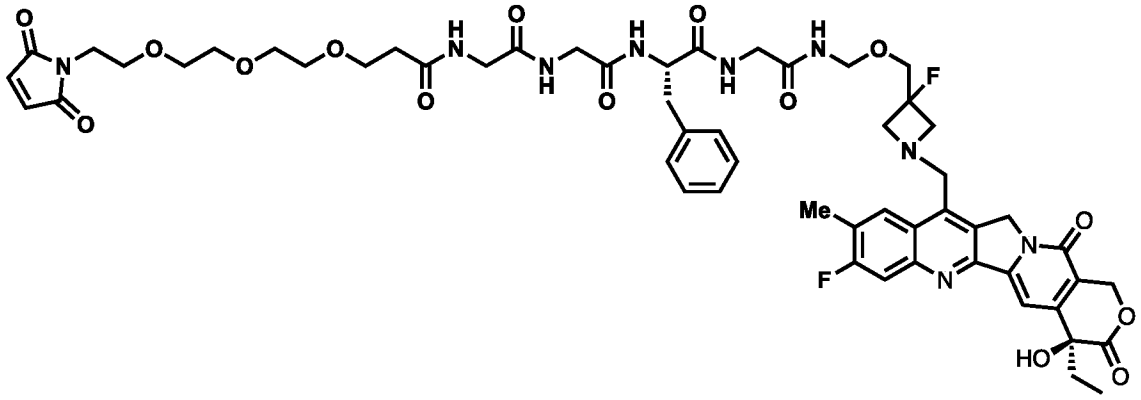
4,43: (S)-2-(2-(2-аминоацетамидо)ацетамидо)-N-(2-((((1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-фторазетидин-3-ил)метокси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (Соединение 4,43)



[00794] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Общем способе 1 начиная с Соединения 1,1 (11,6 мг, 0,027 ммоль) и Соединения 4,42 (55 мг, 0,082 ммоль) и используя 500 мкл ДМФА. Следуя за полным потреблением Соединения 1,1, добавляли раствор 20% пиперидина в ДМФА (500 мкл) и этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 32% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 8,1 мг, 28 % выход).

[00795] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 844,3 для $C_{42}H_{46}F_2N_8O_9$, найдено $[M+H]^+$ = 845,3

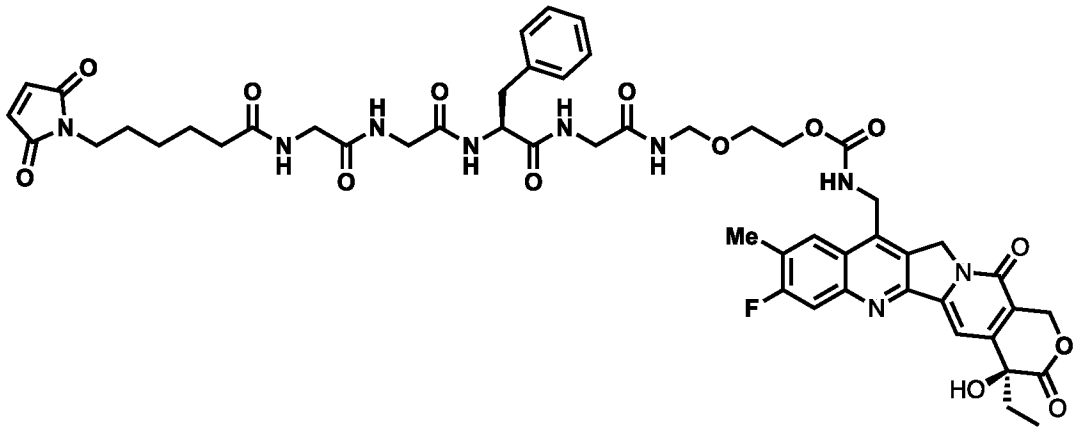
4,44: (S)-2-(1-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-12,15-диоксо-3,6,9-триокса-13,16-диазаоктадекан-18-амидо)-N-(2-((((1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)-3-фторазетидин-3-ил)метокси)метил)амино)-2-оксоэтил)-3-фенилпропанамид (MT-GGFG-AM-Соединение 118)



[00796] Указанное в заголовке соединение получали согласно способу описанному в Способе 8 начиная с Соединения 4,43 (8,1 мг). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (ТФК соль, 2,9 мг, 28% выход).

[00797] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1127,4 для $C_{55}H_{63}F_2N_9O_{15}$ найдено $[M+H]^+$ = 1128,8.

4,45: (S)-10-бензил-23-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-6,9,12,15,18-пентаоксо-3-окса-5,8,11,14,17-пентаазатрикозил (((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-9-метил-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (MC-GGFG-AM-Соединение 139)

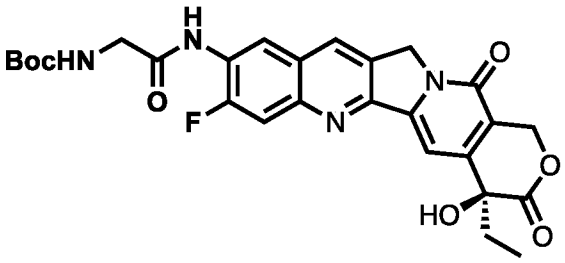


[00798] К Соединению 4,27 (450 мг) добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)гексаноата (130 мг) и *N-этил*диизопропиламина (250 мкл) в ДМФА (10 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали до ~1 мл объема. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9 сначала используя 60 г C18 флэш колонку и элюируя с помощью 10 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, и затем используя препаративную ВЭЖХ загрязненных фракций используя 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (320 мг, 66% выход).

[00799] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1037,4 для $C_{51}H_{56}FN_9O_{14}$, найдено $[M+H]^+$ = 1038,6.

[00800] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,10 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,74 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,32 – 7,10 (м, 5H), 6,69 (с, 2H), 5,63 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,32 (с, 1H), 5,28 (д, *J* = 16,5 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,67 (д, *J* = 6,4 Гц, 2H), 4,48 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,15 (т, *J* = 4,2 Гц, 2H), 3,92 (дд, *J* = 17,1, 6,2 Гц, 2H), 3,83 – 3,57 (м, 6H), 3,46 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,16 (дд, *J* = 14,0, 5,9 Гц, 1H), 2,95 (дд, *J* = 13,9, 8,9 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,21 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,97 – 1,79 (м, 2H), 1,58 (дп, *J* = 15,0, 7,6 Гц, 4H), 1,29 (дд, *J* = 16,6, 9,3 Гц, 3H), 1,01 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

4,46: трет-бутил (S)-(2-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,46)

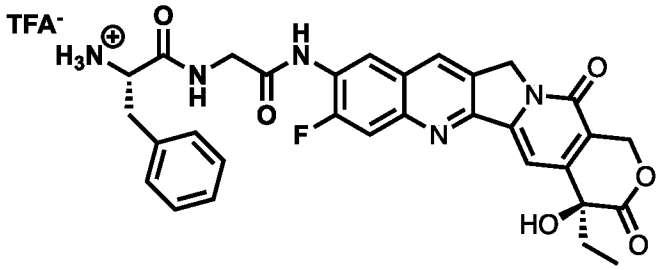


[00801] Раствор Соединения 140 (860 мг, 1,7 ммоль, ТФК соль), Boc-Gly-OH (760 мг, 4,3 ммоль), HATU (1,6 г, 4,1 ммоль), и *N*-диизопропиламина (0,6 мл) в ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем выливали в воду (50 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, повторно растворяли в 10% MeOH/ДХМ и очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 30 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 10% MeOH/ДХМ, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (750 мг, 80% выход).

[00802] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 538,5 для $C_{27}H_{27}FN_4O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 539,4.

[00803] ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 5,60 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,40 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 1,99 (дт, *J* = 8,7, 6,7 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

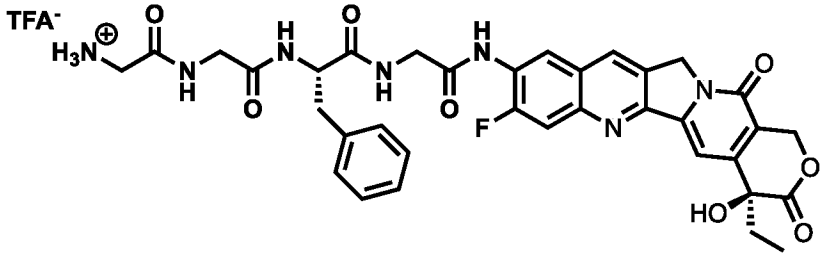
4,47: (S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-аминиум (Соединение 4,47)



[00804] Указанное в заголовке соединение получали в три стадии из Соединения 4,46 (750 мг). Boc защитную группу удалили в чистом ТФК (2 мл), и затем продукт осаждали Et_2O (50 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фенилпропаноата (340 мг, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (300 мкл) в ДМФА (1,7 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (50 мл). Осадок собирали фильтрованием, сушили при пониженном давлении, затем растворяли в чистом ТФК (2 мл). После 20 мин, Et_2O (50 мл) добавляли и осадок собирали фильтрованием получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (531 мг, 54% выход).

[00805] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 585,2 для $C_{31}H_{28}FN_5O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 586,1.

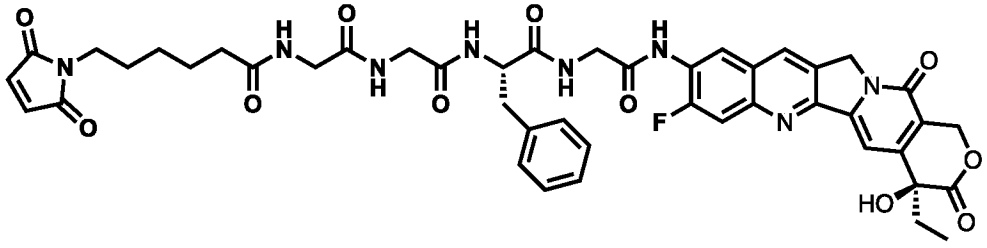
4,48: 2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтан-1-аминиум (Соединение 4,48)



[00806] К Соединению 4,47 (490 мг) добавляли раствор Boc-gly-gly-NHS (250 мг, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламин (250 мкл) в ДМФА (3 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (50 мл). Осадок собирали фильтрованием, затем растворяли в чистом ТФК (2 мл). После 20 мин, добавляли Et_2O (50 мл) и осадок собирали фильтрованием, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (500 мг, 88% выход).

[00807] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 699,2 для $C_{35}H_{34}FN_7O_8$, найдено $[M+H]^+$ = 700,4.

4,49: 6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)гексанамид (MC-GGFG-Соединение 140)

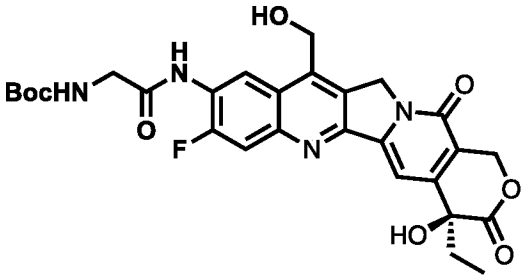


[00808] К Соединению 4,48 (500 мг) добавляли раствор 2,5-диоксоциклопентил6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)гексаноата (210 мг, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (215 мкл) в ДМФА (4 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (50 мл). Осадок собирали фильтрованием, затем растворяли в ДМФА (2 мл). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 24 до 38% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (190 мг, 40% выход).

[00809] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 892,9 для $C_{45}H_{45}FN_8O_{11}$, найдено $[M+H]^+$ = 893,6.

[00810] ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 8,67 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,78 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30 (д, *J* = 4,3 Гц, 4H), 7,26 – 7,16 (м, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,52 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,31 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,64 (дд, *J* = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 4,11 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,87 – 3,68 (м, 4H), 3,37 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,00 (дд, *J* = 14,0, 9,7 Гц, 1H), 2,20 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,49 (д.кв., *J* = 19,5, 7,4 Гц, 4H), 1,22 (п, *J* = 7,6, 7,1 Гц, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

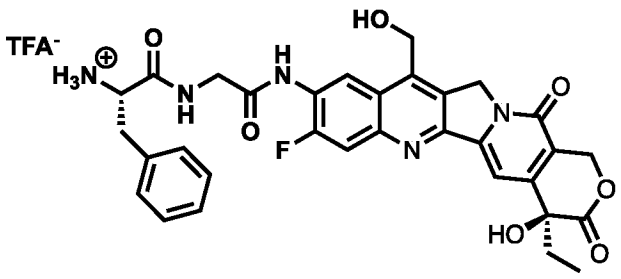
4,50: трет-бутил (S)-(2-((4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (Соединение 4,50)



[00811] Раствор Соединения 4,46 (1,8 г), железа (II) сульфата гептагидрата (1,4 г, 1,5 экв.), и серной кислоты (450 мкл, 2,5 экв.) в MeOH (33 мл) нагревали до 60 °C и добавляли по каплям пероксид водорода (1,25 мл, 12 экв.) в течение 10 мин. Этот раствор нагревали в течение дополнительных 20 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (~200 мл). Коричневый осадок собирали фильтрованием и фильтрат гасили с помощью насыщенного водного $Na_2S_2O_3$. MeOH концентрировали и раствору позволяли стоять в течение 2ч, в течение этого времени образовывался дополнительный коричневый осадок. Этот осадок собирали фильтрованием и объединенные осадки очищали как описано в Общем способе 9 используя 50 г колонку с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 15% MeOH/ДХМ градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (860 мг, 45% выход).

[00812] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 568,5 для $C_{28}H_{29}FN_4O_8$, найдено $[M+H]^+$ = 569,7.

4,51: (S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-аминиум (Соединение 4,51)

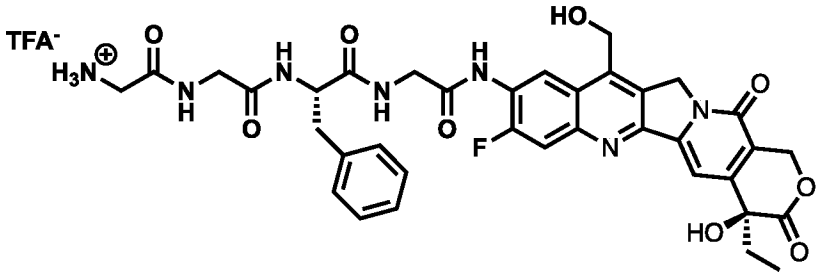


[00813] Указанное в заголовке соединение получали в три стадии из Соединение 4,50 (750

мг). Boc защитную группу удалили в чистом ТФК (2 мл), и затем продукт осаждали Et_2O (100 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фенилпропаноата (600 мг, 1,1 экв.) и *N*-диизопропиламина (300 мкл) в ДМФА (7 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (100 мл). Осадок собирали фильтрованием, сушили при пониженном давлении, затем растворяли в чистом ТФК (2 мл). После 20 мин, добавляли Et_2O (100 мл) и осадок собирали фильтрованием получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (756 мг, 78% выход).

[00814] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 615,2 для $C_{32}H_{30}FN_5O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 616,3.

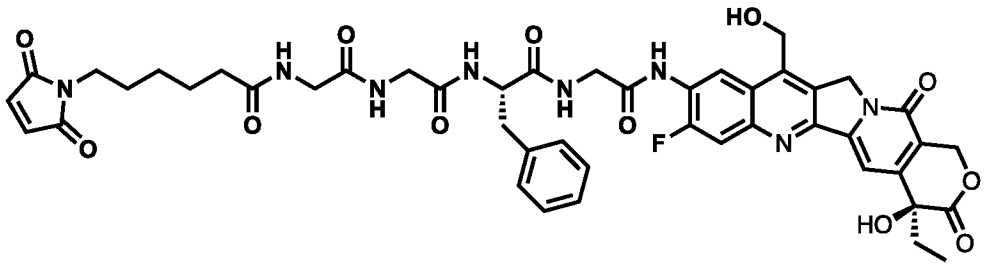
4,52: 2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтан-1-аминиум (Соединение 4,52)



[00815] К Соединению 4,51 (756 мг) добавляли раствор Boc-gly-gly-NHS (375 мг, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (400 мкл) в ДМФА (5 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (75 мл). Осадок собирали фильтрованием, затем растворяли в чистом ТФК (4 мл). После 20 мин, добавляли Et_2O (100 мл) и осадок собирали фильтрованием получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (826 мг, 95% выход).

[00816] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 729,2 для $C_{36}H_{36}FN_7O_9$, найдено $[M+H]^+$= 730,2.

4,53: 6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(гидроксиметил)-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)гексанамид (MC-GGFG-Соединение 141)

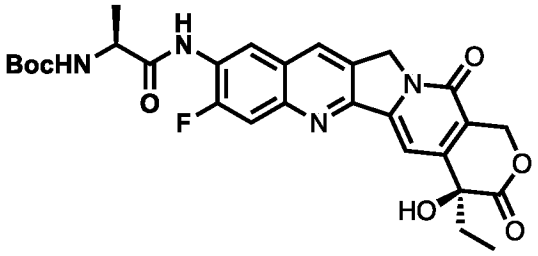


[00817] К Соединению 4,52 (826 мг) добавляли раствор 2,5-диоксоциклопентил6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)гексаноата (382 мг, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (300 мкл) в ДМФА (5,5 мл). Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем раствор добавляли в Et_2O (100 мл). Осадок собирали фильтрованием, затем растворяли в ДМФА (2 мл). Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 40% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (370 мг, 35% выход).

[00818] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 922,9 для $C_{46}H_{47}FN_8O_{12}$, найдено $[M+H]^+$= 923,8.

[00819] ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ 8,63 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 5H), 7,24 (д, *J* = 4,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,48 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,28 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,24 – 5,01 (м, 4H), 4,65 (дд, *J* = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,85 – 3,75 (м, 3H), 3,37 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,00 (дд, *J* = 14,0, 9,8 Гц, 1H), 2,21 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 (дп, *J* = 22,0, 7,4 Гц, 4H), 1,22 (п, *J* = 7,4, 7,0 Гц, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H).

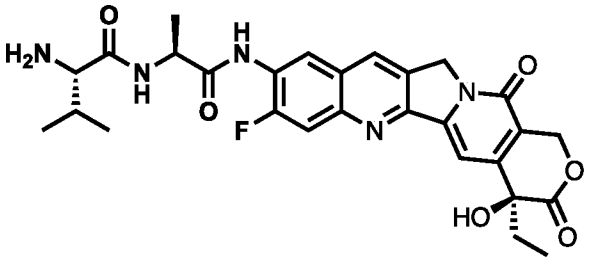
4,54: трет-бутил ((S)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (Соединение 4,54)



[00820] К Соединению 3,4 (500 мг, 1,0 ммоль) добавляли ТФК (4 мл) и этому раствору позволяли стоять при к.т. в течение 1ч, затем добавляли Et_2O (100 мл), и осадок собирали фильтрованием. Этот осадок растворяли в ДМФА (3,4 мл) и добавляли Boc-Ala-OH (590 мг, 3,1 ммоль, 3 экв.) и HATU (1,2 г, 3,1 ммоль, 3 экв.),, и затем *N*-этилдиизопропиламин (0,9 мл, 5,2 ммоль, 5 экв.). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 3 дней, затем выливали в ледяную воду (50 мл) и осадок собирали фильтрованием, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (125 мг, 22% выход).

[00821] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 552,6 для $C_{28}H_{29}FN_4O_7$, найдено $[M+H]^+$ = 553,7.

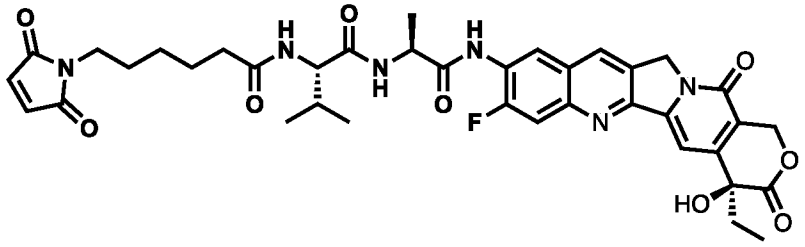
4,55: (S)-2-амино-N-((S)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (Соединение 4,55)



[00822] К Соединению 4,54 (125 мг, 0,225 ммоль) в 100 мл круглодонной колбе добавляли ТФК (2 мл). Этому раствору позволяли стоять в течение 10 мин, затем добавляли Et_2O (50 мл), и осадок собирали фильтрованием. Полученное оранжевое твердое вещество добавляли к раствору Boc-Val-NHS (78 мг, 0,25 ммоль, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (80 мкл, 0,45 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (2 мл). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем переносили в Et_2O (40 мл) в 50 мл пробирке фалькон и осадок собирали центрифугированием и декантировали Et_2O. Осадок растворяли в ТФК (2 мл), и позволяли стоять в течение 10 мин до добавления Et_2O (40 мл). Осадок собирали центрифугированием и декантировали Et_2O. Осадок сушили при высоком вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета (135 мг, 90% выход на 3 стадиях).

[00823] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 551,2 для $C_{28}H_{30}FN_5O_6$, найдено $[M+H]^+$ = 552,2.

4,56: 6-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)гексанамид (MC-VA-Соединение 140)



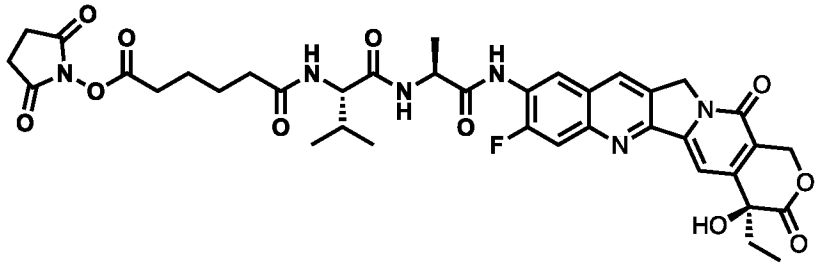
[00824] К Соединению 4,55 (20 мг, 0,03 ммоль) добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 6-(2,5-диоксопиррол-1-ил)гексаноата (11 мг, 0,036 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламина (10 мкл) в ДМФА (1 мл). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем непосредственно очищали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 60% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента,

получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (8,8 мг, 40% выход).

[00825] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 744,8 для $C_{38}H_{41}FN_6O_9$, найдено $[M+H]^+$ = 745,6.

[00826] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,60 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,26 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,45 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H), 5,25 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H), 5,04 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 4,78 – 4,58 (м, 1H), 4,30 – 4,13 (м, 1H), 2,32 – 2,16 (м, 2H), 2,10 (дт, *J* = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 1,88 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,57 (дкв, *J* = 15,5, 7,6 Гц, 4H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,26 (тт, *J* = 10,1, 6,1 Гц, 2H), 1,05 – 0,83 (м, 9H).

4,57: 2,5-диоксопирролидин-1-ил 6-(((S)-1-(((S)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-6-оксогексаноат (NHC-C-VA-Соединение 140)

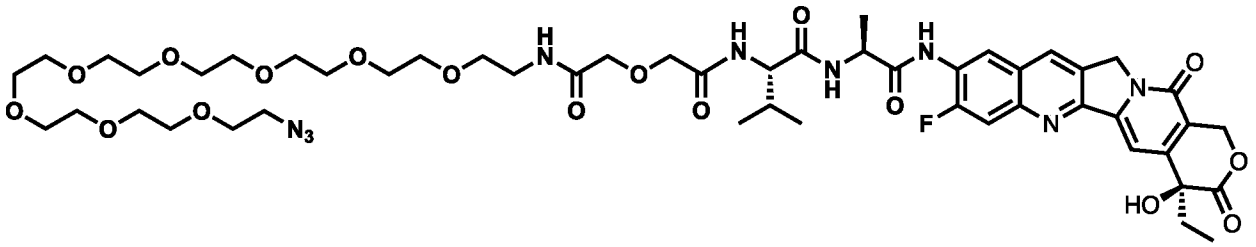


[00827] К Соединению 4,55 (20 мг, 0,03 ммоль) добавляли раствор бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил) адипата (30 мг, 0,09 ммоль, 3 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (10 мкл) в ДМФА (1 мл). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем очищали напрямую. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 25 до 35% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (4,1 мг, 18% выход).

[00828] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 776,8 для $C_{38}H_{41}FN_6O_{11}$, найдено $[M+H]^+$= 777,6.

[00829] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,65 (дд, *J* = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 11,8 Гц, 2H), 5,58 – 5,19 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,78 – 4,56 (м, 1H), 4,23 (дд, *J* = 8,4, 7,0 Гц, 1H), 2,80 (с, 4H), 2,65 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,39 – 2,22 (м, 2H), 2,11 (кв, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,94 – 1,81 (м, 2H), 1,79 – 1,57 (м, 4H), 1,45 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,10 – 0,78 (м, 9H).

4,58: (S)-2-(32-азидо-5-оксо-3,9,12,15,18,21,24,27,30-нонаокса-6-азадотриаконтанамидо)-N-((S)-1-(((S)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-9-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилбутанамид (2-((азидо-PEG8-карбамоил)метокси)ацетамидо-VA-Соединение 140)

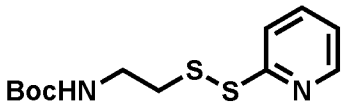


[00830] Раствор Соединения 4,55 (20 мг, 0,03 ммоль), 32-азидо-5-оксо-3,9,12,15,18,21,24,27,30-нонаокса-6-азадотриаконтановой кислоты (17 мг, 0,03 ммоль) и HATU (13 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (300 мкл) охлаждали до 0 °C и добавляли *N*-этилдиизопропиламин (16 мкл, 0,09 ммоль). Этот раствор перемешивали в течение 30 мин, затем непосредственно очищали. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 50% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (13,7 мг, 42% выход).

[00831] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 1088,2 для $C_{50}H_{70}FN_9O_{17}$, найдено $[M+H]^+$ = 1088,8.

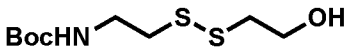
[00832] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8,62 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,66 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,52 – 5,18 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,72 (кв, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,32 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,15 – 3,98 (м, 4H), 3,68 – 3,48 (м, 35H), 3,41 – 3,34 (м, 6H), 2,18 (h, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,88 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,47 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,13 – 0,84 (м, 9H).

4,58: трет-бутил (2-(пиридин-2-илдисульфанеил)этил)карбамат (Соединение 4,58)



[00833] Указанное в заголовке соединение получали как описано в Wang, *et al., Nano Lett.*, 2014, 14(10):5577–5583.

4,59: трет-бутил (2-((2-гидроксиэтил)дисульфанеил)этил)карбамат (Соединение 4,59)



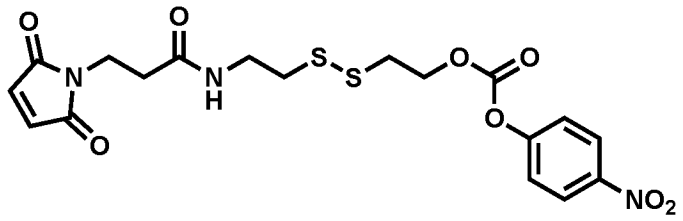
[00834] К раствору Соединения 4,58 (200 мг, 0,7 ммоль) в ДХМ (1,4 мл) добавляли *β*-меркаптоэтанол (50 мкл, 0,7 ммоль) и этот раствор перемешивали при к.т. в течение 5ч. Раствор разбавляли с помощью ДХМ (10 мл), промывали с помощью воды (3 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением масла. Очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 10 г колонки с силикагелем и элюируя с помощью 0 до 10% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке Соединения в виде бесцветного твердого вещества (212 мг, 82% выход).

[00835] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 253,1 для $C_{11}H_{23}NO_3S_2$, найдено $[M+H,-Boc]^+$ = 154,0.

[00836] ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,94 (с, 1H), 3,91 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,49 (кв, *J* =

6,4 Гц, 2H), 2,86 (дт, *J* = 23,7, 6,1 Гц, 4H), 2,15 (с, 2H), 1,47 (с, 9H).

4,60: 2-((2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)этил)дисульфанеил)этил (4-нитрофенил) карбонат (Соединение 4,60)

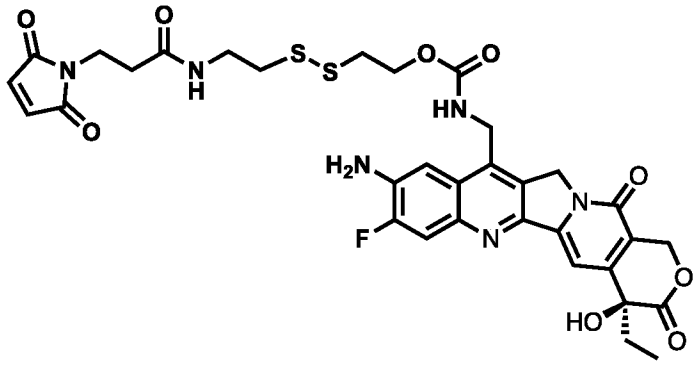


[00837] К Соединению 4,59 (212 мг, 0,837 ммоль) в 25 мл круглодонной колбе добавляли 4M HCl/диоксан раствор (5 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем концентрировали досуха. Остаток суспендировали в EtOAc (10 мл) и концентрировали досуха получая амин в виде HCl соли и белого порошка. К твердому веществу добавляли раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 3-(2,5-диоксопиррол-1-ил)пропаноата (245 мг, 0,92 ммоль, 1,1 экв.) и *N*-этилдиизопропиламина (0,438 мл, 2,51 ммоль) в ДМФА (1,7 мл). Этот раствор перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем добавляли 4-нитрофенил карбонат (280 мг, 0,92 ммоль) и реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи. Очистка неочищенной реакционной смеси осуществлялась, как описано в Общем способе 9, используя 12 г C18 флэш колонку, и элюируя с помощью 10 до 100% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (141 мг, 36% выход).

[00838] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 469,5 для $C_{18}H_{19}N_3O_8S_2$, найдено $[M+H]^+$ = 470,2.

[00839] ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,37 – 8,25 (м, 2H), 7,46 – 7,35 (м, 2H), 6,71 (д, *J* = 2,1 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,55 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,83 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,65 – 3,50 (м, 2H), 3,09 – 2,99 (м, 2H), 2,84 (кв, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,52 (тд, *J* = 7,1, 3,1 Гц, 2H).

4,61: 2-((2-(3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)пропанамидо)этил)дисульфанеил)этил (S)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)карбамат (DiS-Соединение 145)



[00840] Раствор Соединения 4,60 (18 мг, 0,038 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламина в

(15 мкл, 0,087 ммоль) в ДМФА (300 мкл) добавляли к Соединению 145 (13 мг, 0,029 ммоль) и этот раствор перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Раствор подкисляли с помощью водного 1М HCl раствора (100 мкл) и очищали напрямую. Препаративная ВЭЖХ очистка осуществлялась, как описано в Общем способе 9, элюируя с помощью 20 до 45% CH_3CN/H_2O + 0,1% ТФК градиента, получая указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (6,8 мг, 32% выход).

[00841] ЖХ/МС: Рассч. m/z = 740,8 для $C_{33}H_{33}FN_6O_9S_2$, найдено $[M+H]^+$ = 741,5.

[00842] ^{1}H ЯМР (300 МГц, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7,63 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,22 (м, 2H), 6,74 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 5,50 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,26 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H) 4,69 (с, 2H), 4,28 (т, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,62 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,31 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,74 – 2,64 (м, 2H), 2,35 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,90 (дд, *J* = 15,5, 8,1 Гц, 2H), 1,23 – 1,04 (м, 6H), 0,93 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H).

ПРИМЕР 5: ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ АНАЛОГОВ КАМФОТЕЦИНА *in vitro*

[00843] Цитотоксичность аналогов камптотецина оценивали *in vitro* на следующих линиях раковых клеток: SK-BR-3 (рак молочной железы), SKOV-3 (рак яичников), Calu-3 (рак легких), ZR-75-1 (рак молочной железы) и MDA-MB-468 (рак молочной железы).

[00844] Вкратце, серийные разведения аналогов камптотецина, показанные в Таблице 5.1, готовили в RPMI 1640 + 10% FBS и 20 мкл каждого разведения добавляли в 384-луночные планшеты. Клетки, культивированные в лог-фазе роста, отделяли путем кратковременной инкубации в 0,05% трипсине и ресуспендировали в соответствующих культуральных средах в концентрации 20000 клеток/мл (за исключением клеток ZR-75, которые ресуспендировали в концентрации 10000 клеток/мл). затем в планшеты, содержащие тестируемые образцы, добавляли 50 мкл клеточной суспензии. Клетки инкубировали с тестируемыми образцами в течение 4 дней при 37 °C(за исключением клеток ZR-75, которые инкубировали в течение 5 дней). Ингибирование роста оценивали с помощью CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Мэдисон, Висконсин), и люминесценцию измеряли на планшет-ридере Synergy™ H1 (BioTek Instruments, Винуски, Вирджиния).Значения IC50 определяли с помощью GraphPad Prism (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния). Рассчитанные значения pIC50 показаны в Таблице 5.1.

Таблица 5.1: Цитотоксичность аналогов камптотецина (pIC50) *in vitro*

Аналог камптотецина	**pIC50**				
	Calu-3	**SKBR-3**	**SKOV-3**	**ZR-75**	**MDA-MB-468**
Соединение 100	8,95	8,96	8,64	8,91	8,60
Соединение 102	НО*	9,03	8,67	9,10	8,63
Соединение 104	8,28	8,57	8,11	8,59	8,58

Аналог камптотецина	pIC50				
	Calu-3	SKBR-3	SKOV-3	ZR-75	MDA-MB-468
Соединение 122	8,43	8,95	8,04	8,89	8,96
Соединение 132	7,29	7,64	6,98	7,81	7,57
Соединение 106	8,34	8,47	8,13	8,42	8,03
Соединение 108	7,39	7,53	7,26	7,73	7,32
Соединение 101	НО	8,97	8,80	8,97	8,59
Соединение 103	8,63	8,77	8,36	8,62	8,33
Соединение 105	8,35	8,44	7,97	8,51	8,56
Соединение 107	8,39	8,51	НО	8,56	8,41
Соединение 109	НО	8,24	8,15	8,30	8,09
Соединение 134	7,61	8,02	7,11	7,92	7,94
Соединение 138	9,41	9,32	9,21	9,71	9,06
Соединение 124	8,77	8,92	НО	8,64	8,46
Соединение 136	7,58	8,40	7,29	8,30	8,20
Соединение 133	7,92	8,17	7,13	8,01	7,97
Соединение 135	7,60	7,91	НО	7,88	7,97
Соединение 137	7,20	7,77	НО	7,73	7,55
Соединение 123	8,43	8,72	7,71	8,61	8,70
Соединение 125	8,55	8,88	8,15	8,88	8,42
Соединение 128	НО	8,28	7,74	8,37	8,08
Соединение 126	8,53	8,96	8,20	9,14	8,71
Соединение 130	8,78	7,83	7,62	НО	8,19
Соединение 129	8,28	8,51	7,69	8,58	8,40
Соединение 127	8,03	8,48	7,84	8,28	8,42
Соединение 110	9,09	8,88	9,03	9,07	8,81
Соединение 111	7,71	8,07	7,78	8,04	7,54
Соединение 112	7,76	8,18	7,70	7,92	7,87
Соединение 113	8,52	8,71	8,37	8,66	8,47
Соединение 139	8,15	8,92	8,30	8,97	8,82
Соединение 140	9,51	9,50	9,34	9,48	9,15
Соединение 141	8,99	9,46	8,55	9,51	8,84
Соединение 142	8,89	9,20	8,89	9,12	8,89
Соединение 143	9,15	9,41	8,55	9,07	9,15

Аналог камптотецина	pIC50				
	Calu-3	SKBR-3	SKOV-3	ZR-75	MDA-MB-468
Соединение 144	7,65	9,10	7,16	7,88	7,65
Соединение 145	9,57	9,45	9,03	9,42	9,57
Соединение 146	8,36	8,76	7,95	8,22	8,36
Соединение 147	7,67	8,29	7,36	НО	7,67
Соединение 148	9,69	9,49	НО	9,66	9,69
Соединение 131	8,04	8,98	НО	9,02	8,04
Соединение 149	8,20	8,50	8,00	8,74	8,20
Соединение 150	НО	8,10	7,20	8,19	НО
Соединение 151	7,94	8,57	7,34	8,23	7,94
Соединение 152	8,83	8,49	8,54	НО	8,30
Соединение 153	9,94	9,29	9,03	НО	НО
Соединение 114	10,03	9,97	9,75	НО	9,38
Соединение 115	8,89	8,59	8,42	НО	8,38
Соединение 117	9,79	10,02	9,77	НО	9,33
Соединение 118	9,03	8,82	8,84	НО	8,73
Соединение 119	8,93	8,38	8,43	НО	8,56
Соединение 120	10,00	8,96	9,60	НО	9,72
Соединение 121	9,84	9,83	9,71	НО	9,57
Соединение 116	9,10	8,15	7,90	НО	8,03

*НД = не определено

ПРИМЕР 6: ПОЛУЧЕНИЕ КОНЬЮГАТОВ АНТИ-HER2 АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, СОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГИ КАМПТОТЕЦИНА

[00845] Типичные конъюгаты антитело-лекарственное средство (КАЛС), содержащие линкер- лекарственное средство, полученные, как описано в Примере 4, конъюгировали с трастузумабом следующим образом.

[00846] 1 мг раствора трастузумаба с концентрацией 21 мг/мл (ГЕРЦЕПТИН, производства Roche, Южный Сан-Франциско, Калифорния) разводили до концентрации 4 мг/мл 5 мМ раствором DTPA в ФСБ (pH 7,4) и к этому раствору добавляли добавлен TCEP (12 экв.). После инкубации в течение 3 часов на водяной бане при температуре 37°C избыток TCEP удаляли с использованием центрифугирующих колонок Zeba™ 40 кДа соответствующего размера (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс), уравновешенных 10 мМ натрий-ацетатным буфером, pH 4,5. Альтернативно, в некоторых случаях раствор

восстановленного антитела заменяли обменивали в буфер ФСБ, pH 7,4 или в A5Su (10 мМ ацетат, pH 5, 5% сахароза). Линкер-лекарственное средство с малеимидной функциональностью (15 экв.) в виде исходного раствора в 10 мМ ДМСО добавляли вместе с 10% ДМСО (об./об.) в два интервала (7,5 экв. каждый) к очищенному на колонке восстановленному раствору трастузумаба. Реакцию конъюгации тщательно перемешивали пипетированием, флакон защищали от света и вращали при комнатной температуре в течение 2-2,5 часов.

[00847] Очистку КАЛС осуществляли с использованием спин-обессоливающей колонки Zeba™ 40 кДа соответствующего размера (ThermoFisher Scientific, Уолтем, Массачусетс), предварительно уравновешенной 10 мМ ацетатом натрия, pH 4,5.Альтернативно, в некоторых случаях КАЛС заменяли буфером на ФСБ, pH 7,4 или A5Su (10 мМ ацетат натрия, pH 5,0, 9% сахарозы).Очищенные конъюгаты хранили при 4°C и анализировали на содержание общего белка с помощью анализа BCA (либо анализа белка Pierce BCA (каталожный № 23225), либо анализа белка Pierce microBCA (каталожный № 23235; ThermoFisher Scientific, Уолтем, Массачусетс).

ПРИМЕР 7: ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИ-HER2 КАЛС

[00848] КАЛС из Примера 6 характеризовали методами ВЭЖХ-HIC, СЭХ, CE-SDS и ОФ-УВЭЖХ-МС, как описано ниже. Среднее соотношение лекарственного средства к антителу (DAR) и распределение DAR были получены на основе интерпретации данных HIC и ЖХ-МС. Если не указано иное, процедура конъюгации приводила к модификации каждого межцепочечного и шарнирного тиола с образованием КАЛС с DAR 8.

[00849] Уровни эндотоксина оценивали либо с использованием набора для единого теста ToxinSensor™ (Genscript Biotech, Пискатауэй, Нью-Джерси; каталожный номер L00450), либо картриджей с реагентами Endosafe® LAL (чувствительность: 0,005 ЭЕ/мл, код продукта: PTS20005F) (Charles River Laboratories, Уилмингтон, Массачусетс) с окончательным порогом, установленным на уровне <0,5 ЭЕ/мг для конъюгатов антитело-лекарственное средство.

[00850] Уровни остаточного свободного лекарственного средства (FD) и линкер-лекарственное средство оценивали с помощью ОФ-УВЭЖХ-МС и рассчитывали на основе следующего уравнения с пороговым значением, установленным на уровне 1%:

$$\%FD = \frac{[\text{Свободное лекарственное средство}] + [\text{Свободный линкер – лекарственное средство}] + [\text{Линкер – лекарственное средство аддукт } TCEP]}{[\text{КАЛС}] \times DAR}$$

Определение DAR с помощью HIC

[00851] Среднее DAR КАЛС оценивали с помощью HIC, как описано в *Conjugates Antibody Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology* , 2013, vol. 1045, стр. 275-284. L. Ducry, Ed.

Эксперименты проводили на ВЭЖХ Agilent Infinity II 1290 с использованием колонки TSKgel Butyl-NPR (2,5 мкм, 4,6 x 35 мм, TOSOH Bioscience GmbH, Грисхайм, Германия), предварительно уравновешенной 5 объемами колонки Буфера A (1,5 M $(NH_4)_2SO_4$, 25 мМ PO_4^{3-}, pH = 6,95) при комнатной температуре. Обычно 20-30 мкг образца с концентрацией 2-3 мг/мл загружали в колонку с 95% Буфером A и 5% Буфером B (75% 25 мМ PO_4^{3-} плюс 25% изопропанола, pH 6,95) и элюировали в течение 15 минут со скоростью 0,5 мл/мин, используя градиент, показанный в Таблице 7.1. Хроматограммы HIC интегрировали с использованием соответствующих параметров, которые обеспечивали полную интеграцию каждого пика от базовой линии к базовой линии, после чего интеграция каждого пика демонстрировала разумное разделение. Для сравнения: неконъюгированный трастузумаб испытывали в том же градиенте, чтобы получить время удерживания HIC видов DAR 0.

Таблица 7.1: Градиент, используемый для HIC

Время (мин)	**% Буфера A**	**% Буфера B**
0	95	5
0,1	95	5
5	80	20
9,5	65	35
11,5	50	50
12,5	5	95
13,5	5	95
12,6	95	5
15	95	5

Определение DAR с помощью ЖХ/МС

[00852] КАЛС дегликозилировали Endo S в течение 1 ч при комнатной температуре. Дегликозилированные КАЛС восстанавливали 50 мМ TCEP в течение 1 часа при комнатной температуре и вводили в ЖХ Agilent 1290 Infinity II, соединенный с квадрупольным времяпролетным масс-спектрометром Agilent 6545 (Q-TOF) (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния). Тяжелые и легкие цепи разделяли с использованием колонки PLRP-S (1000 Å, 8 мкМ, 50×2,1 мм) при скорости потока 0,3 мл/мин и линейном градиенте от 20 до 40% Подвижной Фазы A/Подвижной Фазы B. Подвижная фаза A: 0,1% МК, 0,025% ТФК и 10% IPA в воде. Подвижная фаза B: 0,1% МК и 10% IPA в ацетонитриле. Качественный анализ MassHunter (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния) использовали для деконволюции и анализа данных.

ЭХР-ВЭЖХ-анализ

[00853] Аналитическую ЭХР проводили с использованием ВЭЖХ Agilent Infinity II 1260 (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния) с колонкой Advance Bio ЭХР (300 Å, 2,7 мкм, 7,8 × 150 мм), уравновешенной 5 объемами колонки буфером (150 мМ Na_2PO_4, pH 6,95) при

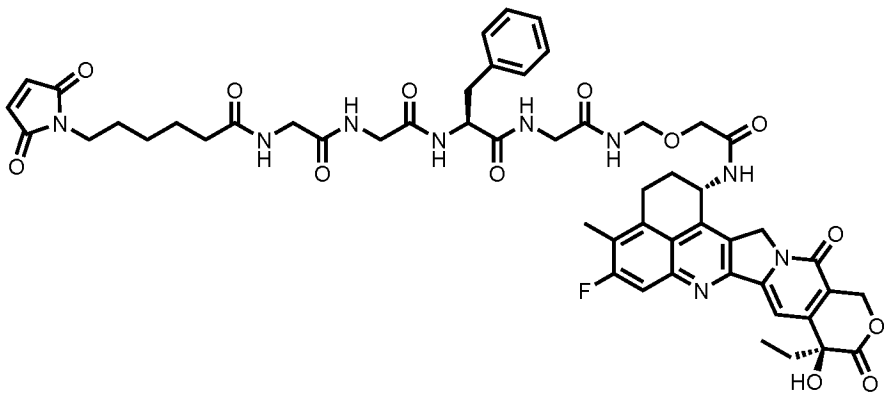
комнатной температуре. Обычно 20–30 мг образца при концентрации 2–3 мг/мл элюировали изостатически в течение 7 минут при скорости 1 мл/мин с контролем поглощения при A280. Хроматограммы были интегрированы для обеспечения полной интеграции каждого пика от базовой линии к базовой линии с разумным разделением между частично разрешенными пиками. Пик, соответствующий основному компоненту IgG (приблизительное время удержания 3,3 мин), был указан как мономер на основании профиля ЭХР немодифицированного трастузумаба. Любой пик, возникающий до 3,3 мин, обозначался как HMWS (высокомолекулярные соединения), а любой пик, возникающий после 3,3 мин, обозначался как LMWS (низкомолекулярные соединения), исключая пики растворителя (более 5,2 мин).

Анализ ЭХ-SDS

[00854] Первоначально все образцы КАЛС были разбавлены до 1 мг/мл перед приготовлением образцов в 96-луночном планшете для ПЦР в соответствии с протоколом производителя (Protein Express Assay LabChip™; PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс). Вкратце, 2 мкг КАЛС смешивали с 7 мкл буфера Protein Express в присутствии (восстанавительный) или в отсутствие (невосстановительный) 400 мМ дитиотреитола (DTT), с последующей тепловой денатурацией при 95 °C в течение 5 минут. Затем перед сбором данных образцы разбавляли dH_2O в соотношении 1:2. После каждого анализа ЭХ-SDS гель и соответствующую электрофореграмму анализировали с помощью LabChip™ Reviewer (PerkinElmer, Inc., Уолтем, Массачусетс).

[00855] Биофизические свойства КАЛС, определенные методами ВЭЖХ-HIC, ЖХ-МС и ВЭЖХ-ЭХР, показаны в Таблице 7.2. В Таблицу 7.2 также включены свойства двух контрольных КАЛС, T-MC-GGFG-AM-DXd и T-MT-GGFG-AM-DXd, которые содержат трастузумаб (T), конъюгированный либо с линкер-лекарственным средством MC-GGFG-AM-DXd или линкер-лекарственным средством MT-GGFG-AM-DXd. Эти линкер-лекарственные средства имеют следующие структуры:

MC-GGFG-AM-DXd



MT-GGFG-AM-DXd

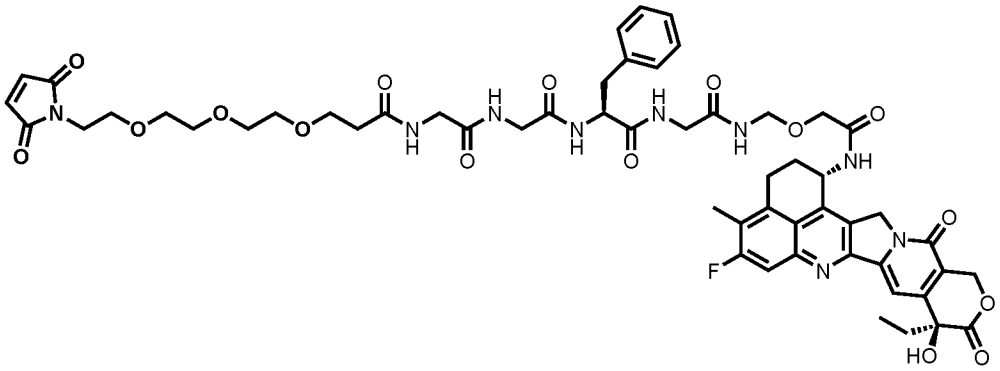


Таблица 7.2: Биофизические свойства КАЛС

ADC	DAR (ВЭЖХ-HIC)	Время удерживания (мин) [1]	DAR (LC-MS)	Мономер % (ВЭЖХ-SEC)
Контроль (T-MC-GGFG-AM-DXd)	8	5,4	8	100
Контроль (T-MT-GGFG-AM-DXd)	8	5,8	8	100
T-MT-GGFG-Соединение 104	ND[2]	ND[2]	ND[2]	77
T-MT-GGFG-Соединение 108	ND[2]	ND[2]	ND[2]	47
T-MT-GGFG-Соединение 127	ND[2]	ND[2]	ND[2]	9
T-MT-GGFG-AM-Соединение 136	8	5,7	8	100
T-MT-GGFG-AM-Соединение 139	8	5,9	8	100
T-MT-GGFG-Соединение 140	8	5,0	8	100
T-MT-GGFG-AM-Соединение 113	8	5,3	8	100
T-MT-GGFG-AM-Соединение 129	8	6,0	8	100
T-MT-GGFG-AM-Соединение 141	8	5,0	8	100
T-MC-GGFG-AM-Соединение 141	8	5,0	8	100
T-MT-GGFG-Соединение 141	8	4,9	8	100
T-MT-GGFG-Соединение 142	8	5,0	8	100
T-MT-GGFG-Соединение 148	8	7,0	8	100

ADC	DAR (ВЭЖХ-HIC)	Время удерживания (мин) [1]	DAR (LC-MS)	Мономер % (ВЭЖХ-SEC)
T-MT-GGFG-Соединение 145	8	4,7	8	100

[1] Из ВЭЖХ-HIC

[2] Не определено из-за большого количества агрегации КАЛС

ПРИМЕР 8: ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ КАЛС АНТИ-HER2 *in vitro*

[00856] Цитотоксичность in vitro выбранных КАЛС из Примера 6 тестировали на клетках SKBR-3 (рак молочной железы), Calu3 (рак легких) и MDA-MB-468 (рак молочной железы) с использованием процедуры, описанной в Примере 5. Результаты показаны в Таблице 8.1.

Таблица 8.1: Цитотоксичность КАЛС (pIC50) *in vitro*

ADC	pIC50		
	SKBR-3	Calu3	MDA-MB-468
Контроль (T-MC-GGFG-AM-DXd)	11,5	10,73	7,69
T-MT-GGFG-Соединение 140	9,3	10,24	7,63
T-MT-GGFG-Соединение 141	11,46	10,64	7,49
T-MT-GGFG-AM-Соединение 141	11,49	10,62	7,52
T-MT-GGFG-Соединение 142	9,55	9,94	7,5
T-MT-GGFG-AM-Соединение 136	11,25	10,25	7,57
T-MT-GGFG-AM-Соединение 129	10,97	10,27	8,37
T-MT-GGFG-AM-Соединение 113	8,76	9,22	9,88
T-MT-GGFG-AM-Соединение 139	10,97	10,3	7,3
T-MT-GGFG-Соединение 145	11,54	10,66	5,27
T-MT-GGFG-Соединение 148	8,54	9,74	7,55

ПРИМЕР 9: ФОНОВАЯ АКТИВНОСТЬ КАЛС АНТИ-HER2

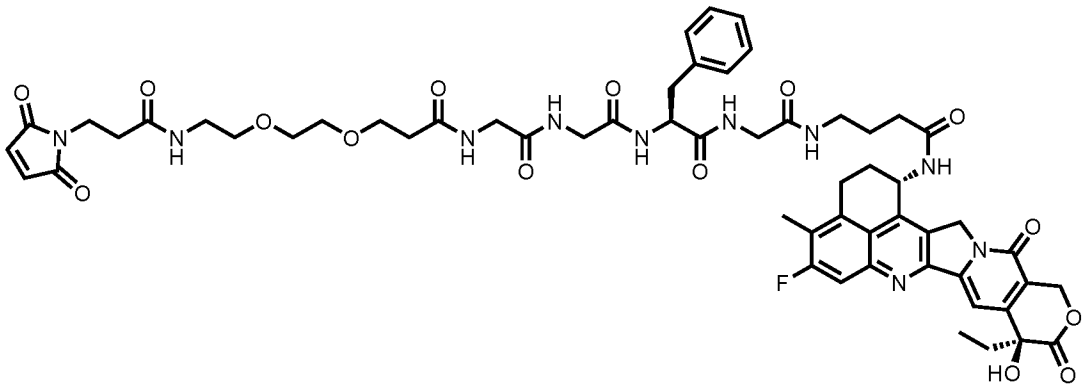
[00857] Способность выбранных КАЛС из Примера 6 оказывать эффект уничтожения раковых клеток оценивали, как описано ниже. Фоновое уничтожение чаще всего происходит после специфического поглощения КАЛС антиген-положительной клеткой. Перемещение и деградация КАЛС приводит к высвобождению свободного лекарственного средства, которое затем проникает через клеточную мембрану, убивая близлежащие (фоновые) клетки.

[00858] Протестированными КАЛС были: T-MT-GGFG-AM-Соединение 136, T-MT-GGFG-AM-Соединение 129, T-MT-GGFG-AM-Соединение 139, T-MT-GGFG-Соединение 141, T-MT-GGFG-AM-Соединение 141, T-MT-GGFG-Соединение 145, T-MT-GGFG-

Соединение 148, T-MT-GGFG-Соединение 140 и контрольные T-MC-GGFG-AM-DXd и T-MT-GGFG-AM-DXd.

[00859] Также в комплект поставки входил КАЛС T-ME-PEG2-GGFG-DXd2. Было показано, что у этого КАЛС отсутствует активность свидетеля (см. Ogitani, *et al.*, 2016, *Cancer Sci.*, 107:1039-1046), и его включили в качестве отрицательного контроля. КАЛС содержит трастузумаб (T), конъюгированный с лекарственным линкером, показанным ниже:

ME-PEG2-GGFG-DXd2



[00860] Клетки SK-BR3 (HER2+) и MDA-MB-468 (HER2-) высевали либо в виде монокультур, либо в виде совместных культур в 24-луночный планшет по 30 000 клеток и 10 000 клеток соответственно в 250 мкл среды для анализа (McCoy's + 10% ФБС). КАЛС разводили до 2 нМ и 0,2 нМ в среде для анализа и 250 мкл добавляли к содержащим клетки планшетам (конечная концентрация КАЛС 1 и 0,1 нМ). Клетки инкубировали с тестируемыми КАЛС в течение 4 дней при 37°C и отделяли с помощью экспресс-фермента TrypLE™ (ThermoFisher Scientific, Уолтем, Массачусетс).Клетки окрашивали с использованием красителя жизнеспособности YO-PRO®-1 (ThermoFisher Scientific, Уолтем, Массачусетс) и антитела к HER2, конъюгированного с Alexa Fluor® 647 (Biolegend, Inc., Сан-Диего, Калифорния; каталожный номер 324412).После 20 мин инкубации при комнатной температуре клетки промывали буфером FACS и ресуспендировали в 100 мкл буфера FACS на лунку. 50 мкл анализировали на проточном цитометре BD Fortessa™ (BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния).Мертвые клетки выделяли окрашиванием YO-PRO®-1.Затем количество клеток SK-BR3 и MDA-MB-468 определяли по количеству событий в гейтах HER2+ и HER2- соответственно. % жизнеспособности рассчитывали как количество обработанных клеток, деленное на количество необработанных клеток.

[00861] Результаты показаны на Фиг. 2. Фоновый эффект оценивали путем сравнения жизнеспособности клеток HER2-MDA-MB-468, обработанных в виде монокультуры (черные столбцы), с жизнеспособностью клеток, обработанных в виде совместной культуры с клетками HER2+ SK-BR-3 (серые столбцы). Большее снижение

жизнеспособности при совместном культивировании по сравнению с монокультурой указывает на более высокий фоновый эффект.

ПРИМЕР 10: СТАБИЛЬНОСТЬ В ПЛАЗМЕ КАЛС АНТИ-HER2

[00862] Стабильность выбранных КАЛС из Примера 6 тестировали в плазме мышей следующим образом. КАЛС разводили в плазме мышей (BioIVT, Вестбери, Нью-Йорк) до 0,5 мг/мл и инкубировали на водяной бане при 37 °C. Аликвоты извлекали через 10 минут, 1,5 часа, 8 часов, 24 часа, 72 часа и 7 дней и замораживали при -80 °C. После того, как все аликвоты были собраны, их оттаивали и готовили к аффинному захвату в сочетании с анализом ЖХ-МС.

[00863] Биотинилированный козий античеловеческий IgG F(ab')2 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., Вест-Гроув, Пенсильвания) связывали с бусами Streptavidin Mag Sepharose® (GE Healthcare Bio Sciences, Уппсала, Швеция) в течение 30 минут при комнатной температуре перед использованием. Образцы плазмы мыши, содержащие около 2 мкг КАЛС, разводили в ФСБ и дегликозилировали с помощью EndoS в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь гранул улавливающего антитела и стрептавидина добавляли к дегликозилированному образцу и инкубировали в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Проводили три промывки ФСБ, затем образец восстанавливали 25 мМ DTT в течение 1 часа при комнатной температуре, и затем дополнительно трижды промывания ФСБ. Для элюирования захваченного АДК образцы сначала промывали один раз водой, затем один раз водой + 10% ацетонитрила, затем инкубировали в элюирующем буфере (вода + 20% ацетонитрил + 1% муравьиная кислота) в течение 1 ч при комнатной температуре. Супернатант, содержащий элюированный КАЛС, собирали и вводили в ЖХ Agilent 1290 Infinity II, соединенный с квадрупольным времяпролетным (Q-TOF) спектрометром Agilent 6545 (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния). Использовали колонку PLRP-S (1000 Å, 8 мкМ, 50 × 2,1 мм), скорость потока устанавливали на уровне 0,3 мл/мин. Подвижная Фаза A: 0,1% МК, 0,025% ТФК и 10% IPA в воде и Подвижная Фаза B: 0,1% МК и 10% IPA в ацетонитриле. Градиент элюирования увеличился с 2% до 40% B за 20 мин. Качественный анализ MassHunter (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния) использовали для деконволюции и анализа данных.

[00864] Результаты после 7-дневной инкубации показаны в Таблице 10.1.

Таблица 10.1: Стабильность КАЛС в плазме мыши через 7 дней

КАЛС	Оставшееся DAR%	% открытия кольца малеимида	Другие продукты разложения
Контроль (T-MT-GGFG-AM-	77	98	--

КАЛС	Оставшееся DAR%	% открытия кольца малеимида	Другие продукты разложения
DXd)			
Контроль (T-MC-GGFG-AM-DXd)	68	39	--
T-MT-GGFG-AM-Соединение 136	76	98	--
T-MT-GGFG-AM-Соединение 139	76	98	--
T-MT-GGFG-Соединение 140	82	94	--
T-MT-GGFG-AM-Соединение 129	72	99	- 393 Да (11%)
T-MT-GGFG-AM-Соединение 141	82	99	--
T-MC-GGFG-AM-Соединение 141	75	37	--
T-MT-GGFG-Соединение 141	81	100	--
T-MT-GGFG-Соединение 148	85	95	--
T-MT-GGFG-Соединение 145	76	98	+ 16 Да (35%)

ПРИМЕР 10: ОЦЕНКА КАЛС АНТИ-HER2 *in vivo*

[00865] Противоопухолевую активность выбранных КАЛС из Примера 6 исследовали на модели ксенотрансплантата JIMT-1 рака молочной железы, экспрессирующей HER2 (средн.), как описано ниже. Оцениваемыми КАЛС были: T-MT-GGFG-AM-Соединение 136, T-MT-GGFG-AM-Соединение 129, T-MT-GGFG-AM-Соединение 139, T-MT-GGFG-Соединение 140, T-MC-GGFG-AM- Соединение 141, T-MT-GGFG-AM-Соединение 141, T-MT-GGFG-Соединение 141, T-MT-GGFG-Соединение 145 и T-MT-GGFG-Соединение 148, и контрольный T-MC-GGFG-AM-DXd.

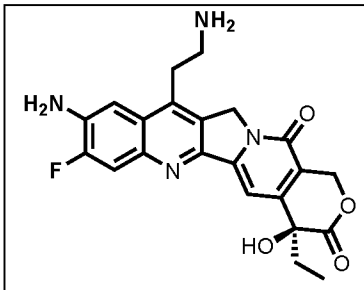
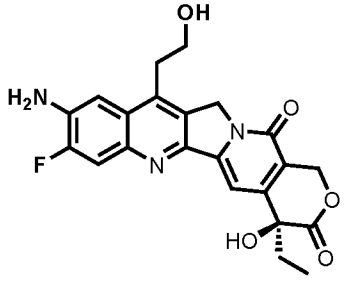
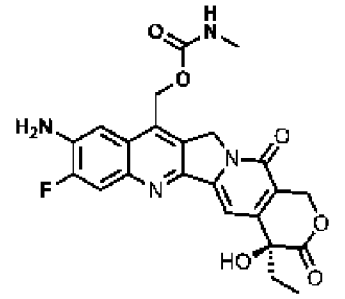
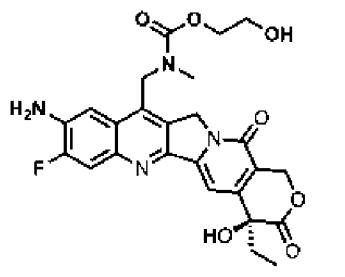
[00866] Суспензии опухолевых клеток (5×10^6 клеток в 0,1 мл ФСБ) имплантировали подкожно самкам мышей CB17/scid. Когда средний объем опухоли достигал ~ 150 $мм^3$, животных рандомизировали по группам дозирования (n = 8 на группу). КАЛС вводили около в дозе 3 мг/кг (в/в). Из-за различий в составе фактические дозировки варьировались в пределах около $\pm$ 30%. Объем опухоли и массу тела измеряли два раза в неделю при

продолжительности исследования 28 дня.

[00867] Результаты показаны на Фиг. 3.

ПРИМЕР 11: ПОЛУЧЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ АНАЛОГОВ КАМПТОТЕЦИНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОГРУППУ В ПОЛОЖЕНИИ С10

[00868] Дополнительные примеры аналогов камптотецина, имеющих аминогруппу в положении С10, описаны ниже. Эти соединения могут быть получены с использованием исходных материалов и способов, описанных выше в Примерах 1-3, или аналогичных способов, известных специалисту в данной области техники.

	**(*S*)-9-амино-11-(2-аминоэтил)-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4*H*)-дион**	**Соединение 156**
	(*S*)-9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-11-(2-гидроксиэтил)-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино [1,2-b]хинолин-3,14(*4H*)-дион	Соединение 157
	(*S*)-(9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро- *1H* -пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метилметилкарбамат	Соединение 162
	2-гидроксиэтил (*S*)-((9-амино-4-этил-8-фтор-4-гидрокси-3,14-диоксо-3,4,12,14-тетрагидро-1 *H* -пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-11-ил)метил)(метил)карбамат	Соединение 163

ПРИМЕР 12: ПОЛУЧЕНИЕ КОНЪЮГАТОВ АНТИ-FRα АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

[00869] КАЛС, содержащие выбранные линкер-лекарственное средство, полученные, как

описано в Примере 4, были конъюгированы с двумя антителами к рецептору фолиевой кислоты альфа (FRα) (v36675 и v30384; см. Таблицу 12.1). Примеры протоколов конъюгации представлены ниже.

[00870] *v36675-MC-GGFG-AM-DXd1*: Раствор (83,5 мл) антитела к FRα v36675 (1,5 г) в ФСБ, pH 7,4 восстанавливали добавлением 5 мМ DTPA (24 мл в ФСБ, pH доводили до 7,4) и 10 мМ водного раствора TCEP (12,5 мл, 12 экв.). Через 3 часа при 37 °C восстановленное антитело разбавляли до 125 мл ФСБ и очищали с использованием модуля ультрафильтрации Pellicon® XL (Ultracel 30 кДа, 0,005 м^2 ; MilliporeSigma, Берлингтон, Массачусетс; PXC030C50) с около 5 диаобъемами 10 мМ NaOAc, pH 5,5. Очищенное антитело (1133 мг) разводили до конечного объема 211 мл с использованием 10 мМ NaOAc, pH 5,5. К раствору антитела добавляли 6,4 мл ДМСО и избыток линкер-лекарственное средства (9,43 мл; 12 экв.) из 10 мМ исходного раствора ДМСО. Реакция конъюгации протекала при комнатной температуре при перемешивании в течение 75 минут. Для гашения реакции конъюгации добавляли избыток 10 мМ раствора N-ацетил-L-цистеина (4,72 мл, 6 экв.).

[00871] *v36675-MC-GGFG-AM-Соединение 141, v36675-MC-GGFG-AM-Соединение 139 & v36675-MC-GGFG-Соединение 141*: Раствор (2,95 мл) антитела к FRα v36675 (60 мг) в ФСБ, pH 7,4 восстанавливали добавлением 5 мМ DTPA (0,96 мл в ФСБ, pH доводили до 7,4) и 1 мМ водного раствора TCEP (0,9 мл, 2,15 экв.). Через 100 минут при 37 °C 1,6 мл восстановленного антитела разбавляли 0,92 мл ФСБ, pH 7,4 и 1,08 мл 100 мМ NaOAc, pH 5,5. К раствору антитела добавляли 289 мкл ДМСО и избыток линкер-лекарственного средства (111 мкл; 8 экв.) из 10 мМ исходного раствора ДМСО. Реакция конъюгации протекала при комнатной температуре при перемешивании в течение 60 минут. Для гашения каждой реакции конъюгации добавляли избыток 10 мМ раствора цистеамин-HCl (444 мкл, 32 экв.).

Таблица 12.1: Конъюгаты антитело-лекарственное средство

Антитело	**Линкер-лекарственное средство[1]**	**DAR**
v36675	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	8
	MC-GGFG-AM-Соединение 139	8
	MC-GGFG-Соединение 141	8
	MC-GGFG-Соединение 140	8
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	4
	MC-GGFG-AM-Соединение 139	4

Антитело	Линкер-лекарственное средство[1]	DAR
	MC-GGFG-Соединение 141	4
v30384	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	8
	MT-GGFG-AM-Соединение 139	8
	MT-GGFG-Соединение 141	8
	MT-GGFG-Соединение 140	8
	MT-GGFG-Соединение 148	8
	MC-GGFG-Соединение 140	8
	MT-GGFG-AM-Соединение 141	8
v21995[2]	MT-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MT-GGFG-Соединение 140	8
	MT-GGFG-AM-Соединение 141	8
	MT-GGFG-Соединение 141	8
	MC-GGFG-Соединение 140	8
	MT-GGFG-AM-Соединение 139	8

[1] См. Таблицы 4 и 5 (Фиг. 4 и 5)

[2] Паливизумаб (анти-RSV; отрицательный контроль)

ПРИМЕР 13: ОЧИСТКА И ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИ-FRα КАЛС

[00872] Крупномасштабные приготовления КАЛС очищали с использованием модуля ультрафильтрации Pellicon® XL (MilliporeSigma, Берлингтон, Массачусетс) и стерильно фильтровали (0,22 мкм). Пример протокола представлен ниже.

[00873] Погашенный раствор КАЛС из Примера 12 разбавляли до около 5 мг/мл 10 мМ NaOAc, pH 5,5 и очищали с использованием модуля ультрафильтрации Pellicon® XL (Ultracel 30 кДа, 0,005 м^2 ; MilliporeSigma, Берлингтон, Массачусетс; PXC030C50) с 11 диаобъемами 10 мМ NaOAc, pH 4,5,, и затем 4 диаобъемами 10 мМ NaOAc, pH 4,5 с 9% (по объему) сахарозы. Очищенный КАЛС затем стерильно фильтровали (0,2 мкм).

[00874] Небольшие приготовления КАЛС очищали на системе хроматографии АКТА™ (Cytiva Life Sciences, Мальборо, Массачусетс) с использованием колонки HiPrep 26/10 обессаливания объемом 53 мл (Cytiva Life Sciences, Мальборо, Массачусетс) и подвижной фазы, состоящей из 10 мМ NaOAc, pH 4,5, 150 мМ NaCl и скорости потока 10 мл/мин.

[00875] После очистки концентрацию КАЛС определяли с помощью анализа BCA со ссылкой на стандартную кривую, полученную с использованием антитела v36675, оцененную путем измерения поглощения при 280 нм с использованием коэффициентов

экстинкции, взятых из литературы (европейский патент № 3342785, для MC-GGFG-AM-DXd1) или определенных экспериментально (для остальных линкер-лекарственных средств). КАЛС также были охарактеризованы с помощью хроматографии гидрофобного взаимодействия (HIC) и эксклюзионной хроматографии по размеру (ЭХР), как описано ниже.

Хроматография с гидрофобным взаимодействием

[00876] Антитела и КАЛС анализировали с помощью HIC для оценки соотношения лекарственного средства к антителу (DAR). Хроматографию проводили на ВЭЖХ Agilent Infinity II 1290 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния) с использованием колонки TSKgel® Butyl-NPR (2,5 мкм, 4,6 x 35 мм; TOSOH Bioscience GmbH, Грисхайм, Германия) и градиента от 95/5% ПФА/ПФВ до 5/95% ПФА/ПФВ в течение 12 минут при скорости потока 0,5 мл/мин (ПФА=1,5 М $(NH_4)_2SO_4$, 25 мМ Na_xPO_4, pH 7 и ПФВ=75% 25 мМ Na_xPO_4, pH 7, 25% изопропанола). Детектирование осуществляли по поглощению при 280 нм.

Эксклюзионная хроматография

[00877] Степень агрегации антитела и КАЛС (~15-150 мкг, объем инъекции 5 мкл) оценивали методом ЭХР на ВЭЖХ Agilent Infinity II 1260 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния) с использованием колонки AdvanceBio SEC (300 ангстрем, 2,7 мкм, 7,8 x 150 мм) (Agilent, Санта-Клара, Калифорния) и подвижной фазы, состоящей из 150 мМ фосфата, pH 6,95 и скорости потока 1 мл/мин. Детектирование осуществляли по поглощению при 280 нм.

Результаты

[00878] Индивидуальный вклад видов DAR0, DAR2, DAR4, DAR6 и DAR8 в среднее DAR очищенных КАЛС оценивали путем интегрирования хроматограммы ВЭЖХ-HIC. Средний DAR каждого КАЛС определяли по средневзвешенному значению каждого вида DAR. Средний DAR для каждого КАЛС, округленный до ближайшего целого числа, был таким же, как целевой DAR, показанный в Таблице 12.1.

[00879] Степень агрегации и содержание мономеров оценивали путем интегрирования хроматограммы ВЭЖХ-ЭХР. Пик мономера каждого КАЛС идентифицировали как пик с тем же временем удерживания, что и у неконъюгированного антитела, из которого был получен каждый КАЛС. Все пики с более ранним временем удерживания относительно видов мономеров были определены как агрегированные виды. Процентное содержание мономеров, определенное для каждого КАЛС, показано в Таблице 13.1. Все получения КАЛС содержали > 95% мономеров.

Таблица 13.1: Целевое DAR и % видов мономеров для КАЛС

Антитело	**Лекарственное средство-**	**Мишень**	**%**

	Линкер	DAR	мономера
v36675	MC-GGFG-AM-DXd1	8	99,1%
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	8	98,3%
	MC-GGFG-AM-Соединение 139	8	98,1%
	MC-GGFG-Соединение 141	8	98,1%
	MC-GGFG-Соединение 140	8	97,7%
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	4	98,6%
	MC-GGFG-AM-Соединение 139	4	98,4%
	MC-GGFG-Соединение 141	4	98,4%
v30384	MC-GGFG-AM-DXd1	8	96,2%
	MC-GGFG-AM-Соединение 141	8	96,7%
	MT-GGFG-AM-Соединение 139	8	99,5%
	MT-GGFG-Соединение 141	8	99,7%
	MT-GGFG-Соединение 140	8	97,3%
	MT-GGFG-Соединение 148	8	95,8%
	MC-GGFG-Соединение 140	8	97,8%
	MT-GGFG-AM-Соединение 141	8	99,6%
v21995	MT-GGFG-AM-DXd1	8	100%
	MC-GGFG-AM-DXd1	8	100%
	MT-GGFG-Соединение 140	8	98,8%
	MT-GGFG-AM-Соединение 141	8	98,6%
	MT-GGFG-Соединение 141	8	100%
	MC-GGFG-Соединение 140	8	100%
	MT-GGFG-AM-Соединение 139	8	100%

ПРИМЕР 14: ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ *IN VITRO* КАЛС АНТИ-FRα – 2D МОНОСЛОЙ

[00880] Способность выбранных КАЛС из Примера 12 ингибировать рост клеток (цитотоксичность) оценивали на панели клеточных линий, экспрессирующих FRα, в соответствии с протоколом, описанным в Примере 5. Использовали клеточные линии: B-HeLa (эндоцервикальная карцинома), JEG-3 (хориокарцинома), T-47D (карцинома молочной железы) и MDA-MB-468 (аденокарцинома молочной железы; FRα-отрицательная). КАЛС, содержащие антитело паливизумаб (v21995), использовали в качестве нецелевого контроля.

[00881] На основе пустых лунок (без добавления тестируемого образца) рассчитывали % значений цитотоксичности и строили график зависимости от концентрации тестируемого образца с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния). Результаты показаны в Таблице 14.1. Все КАЛС v30384 продемонстрировали значительную цитотоксичность в линиях клеток, экспрессирующих FRα, KB-HeLa, JEG-3 и T-47D, давая однозначные значения нМ или более низкие значения EC50 после 4-дневной обработки. В FRα-отрицательной клеточной линии MDA-MB-468 КАЛС не проявляли мишенезависимой цитотоксичности. Как v30384, так и контрольные (паливизумаб) КАЛС показали сопоставимую эффективность в этой клеточной линии.

Таблица 14.1: Цитотоксичность *in vitro* – 2D монослой

КАЛС	**EC50 (нМ)**			
	KB-HeLa	**JEG-3**	**T-47D**	**MDA-MB-468**
v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	0,52	0,54	2,08	22,13
v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139	0,72	1,14	1,12	36,70
v30384-MT-GGFG-Соединение 140	3,75	1,29	12,43	23,33
v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	0,77	3,45	0,43	83,19
v30384-MT-GGFG-Соединение 141	0,81	1,68	0,44	25,68
v30384-MT-GGFG-Соединение 148	0,73	0,54	3,45	21,20
Контроли				
v21995-MT-GGFG-DXd1	19,45	15,02	11,26	17,95
v21995-MT-GGFG-Соединение 140	>100	IC*	IC*	20,05
v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 141	>100	>100	17,71	34,28

КАЛС	EC50 (нМ)			
	KB-HeLa	JEG-3	T-47D	MDA-MB-468
v21995-MT-GGFG-Соединение 141	>100	>100	21,80	38,06

* Неполная кривая

ПРИМЕР 15: ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ *IN VITRO* АНТИ-FRα КАЛС – 3D СФЕРОИДЫ

[00882] Цитотоксичность выбранных КАЛС из Примера 12 оценивали на панели сфероидов клеточной линии, экспрессирующей FRα, как описано ниже. Используемыми клеточными линиями были IGROV-1 (аденокарцинома яичника), T-47D (карцинома молочной железы), OVCAR-3 (аденокарцинома яичника), HEC-1-A (аденокарцинома матки) и EBC-1 (карцинома легких; FRα-отрицательная). КАЛС, содержащие антитело паливизумаб (v21995), использовали в качестве нецелевого контроля.

[00883] Вкратце, клетки высевали в 384-луночные планшеты со сверхнизким прикреплением, центрифугировали и инкубировали в стандартных условиях культивирования, чтобы обеспечить образование и рост сфероидов. Сфероиды монокультурной клеточной линии затем обрабатывали титрованием тестируемого образца, полученного в среде для роста клеток. Сфероиды инкубировали в течение 6 дней в стандартных условиях культивирования. После инкубации во все лунки вносили 3D реагент CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Мэдисон, штат Висконсин). Планшеты инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 1 часа и количественно определяли люминесценцию с помощью многорежимного считывателя изображений клеток BioTek Cytation 5 (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, штат Калифорния). На основе пустых лунок (без добавления тестируемого образца), рассчитывали процентные значения цитотоксичности и строили график зависимости от концентрации тестируемого образца с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, Сан-Диего, штат Калифорния).

[00884] Результаты представлены в таблице 15.1. Все КАЛС v30384 продемонстрировали значительную цитотоксичность в монокультурных сфероидах, экспрессирующих FRα (IGROV-1, T-47D, OVCAR-3 и HEC-1-A), что привело к однозначным значениям нМ EC50 в сфероидах после 6-дневного лечения. В сфероидах FRα-негативной клеточной линии КАЛС EBC-1, v30384 не проявляли мишенезависимой цитотоксичности. Как v30384, так и контрольные (паливизумаб) КАЛС показали сопоставимую эффективность в отношении этого сфероида клеточной линии.

Таблица 15.1: Цитотоксичность *in vitro* – 3D сфероиды

ADC	3D EC50 (нМ)				
	IGROV-1	**T-47D**	**OVCAR-3**	**HEC-1-A**	**EBC-1**
v30384-MC-GGFG-AM-DXd	0,5	0,9	8,2	1,1	10,3
v30384-MC-GGFG-Соединение 140	0,2	1,6	20,5	6,7	7,6
v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139	1,0	1,1	1,5	3,9	23,0
v30384-MT-GGFG-Соединение 141	1,0	0,4	1,6	5,0	22,5
v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	0,6	0,4	1,8	8,5	12,8
Контроли					
v21995-MC-GGFG-DXd	16,7	17,8	46,0	27,6	24,4
v21995-MC-GGFG-Соединение 140	7,0	9,0	28,6	45,7	8,3
v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 139	33,1	32,8	150,0	145,3	36,2
v21995-MT-GGFG-Соединение 141	79,2	15,3	36,6	150,0	35,6

ПРИМЕР 16: ОЦЕНКА *IN VIVO* АНТИ-FRα КАЛС

[00885] Противоопухолевую активность *in vivo* выбранных КАЛС из Примера 12 оценивали на ряде моделей ксенотрансплантатов, как описано ниже. КАЛС, содержащие антитело паливизумаб (v21995), использовались в качестве нецелевого контроля в некоторых моделях. КАЛС, модели ксенотрансплантата, дозировки и продолжительность исследования, использованные в каждом исследовании ксенотрансплантата, обобщены в Таблице 16.1. Для каждого исследования ксенотрансплантата объем опухоли и массу тела животных измеряли два раза в неделю.

Таблица 16.1: Параметры исследования

Модель ксенотрансплантата	**Тип рака**	**FRα экспрессия**	**ADC**	**Доза (мг/кг)**	**Продолжительность исследования (дней)**
OV90 #1	Яичник	Средний	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	60

Модель ксенотрансплантата	Тип рака	FRα экспрессия	ADC	Доза (мг/кг)	Продолжительность исследования (дней)
			v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139	3	
			v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	3	
			v30384-MT-GGFG-Соединение 141	3	
OV90 #2	Яичник	Средний	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	60
			v30384-MT-GGFG-Соединение 140	3	
			v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	3	
			v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	3	
			v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	3	
			v21995-MT-GGFG-	3	

Модель ксенотрансплантата	Тип рака	FRα экспрессия	ADC	Доза (мг/кг)	Продолжительность исследования (дней)
			AM-Соединение 141		
			v21995-MT-GGFG-Соединение 140	3	
NCI-H2110	Легкое	Средний/Низкий	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	6	28
			v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	6	
			v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	6	
			v30384-MC-GGFG-Соединение 140	6	
			v30384-MT-GGFG-Соединение 140	6	
			v30384-MT-GGFG-Соединение 148	6	
			v30384-MT-GGFG-AM-Соединение	6	

Модель ксенотрансплантата	Тип рака	FRα экспрессия	ADC	Доза (мг/кг)	Продолжительность исследования (дней)
			139		
			v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	6	
			v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 141	6	
			v21995-MT-GGFG-Соединение 140	6	

[00886] Для обоих модельных исследований OV90 суспензии опухолевых клеток (1×10^7 клеток в 0,1 мл 50% Matrigel®) имплантировали подкожно самкам мышей CB,17 SCID. Когда средний объем опухоли достигал 100-150 мм^3, животных случайным образом распределяли по группам (n=6 на группу для OV90 #1 и n=8 на группу для OV90 #2) и в первый день исследования вводили одну внутривенную дозу испытуемого препарата, как показано в Таблице 16.1. Сыворотку собирали в несколько моментов времени для ФК-анализа.

[00887] Для исследования модели NCI-H2110 CDX суспензии опухолевых клеток (1×10^7 клеток в 0,1 мл 50% Matrigel®) имплантировали подкожно мышам CB,17 SCID. Когда средний объем опухоли достигал ~140 мм^3, животных случайным образом распределяли по группам (n=6 на группу) и вводили однократную в/в дозу тестируемого препарата в день исследования 0, как показано в Таблице 16.1.

Результаты

[00888] Результаты показаны на Фиг. 10. В модельном исследовании №1 OV90 (см. Фиг. 10A) при дозе 3 мг/кг все КАЛС приводили к статистически значимому снижению скорости роста опухоли по сравнению с контролем ($p < 0,02$). КАЛС v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139, v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141 и v30384-MT-GGFG-Соединение 141 привели к более сильному ингибированию скорости роста опухоли по сравнению с v30384-MC-GGFG-AM-DXd ($p<0,01$). Аналогично, в модельном исследовании OV90 №2 (см. Фиг. 10B) при дозе 3 мг/кг v30384-MT-GGFG-Соединение 140, v30384-MT-GGFG-AM-

Соединение 141 и v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141 приводили к регрессии опухоли, тогда как v30384-MC-GGFG-AM-DXd оказывал незначительное влияние на рост опухоли по сравнению с контролем. Ненацеленные КАЛС v21995 существенно не влияли на рост опухоли.

[00889] В исследовании модели CDX NCI-H2110 (см. Фиг. 10C) при дозе 6 мг/кг все v30384-MT-GGFG-Соединение 140, v30384-MC-GGFG-Соединение 140 и v30384-MT-GGFG-Соединение 148 приводило к приостановлению роста опухоли в течение около 2 недель после введения дозы, что представляло собой статистически значимое ингибирование скорости роста опухоли по сравнению с каждым из контрольных, v30384-MC-GGFG-AM-DXd и нецелевых КАЛС v21995 ($p<0,01$). . v30384-GGFG-AM-DXd, v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141, v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141 и v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139 не приводили к значительному ингибированию скорости роста опухоли в этой модели.

ПРИМЕР 17: ФАРМАКОКИНЕТИКА КАЛС АНТИ-FRα В МОДЕЛЯХ ЭФФЕКТИВНОСТИ *IN VIVO*

[00890] Сыворотку собирали в ходе исследований ксенотрансплантата, описанных в Примере 16, как указано, и анализировали фармакокинетику (ФК) КАЛС следующим образом. Концентрации тестируемого образца измеряли в сыворотке мышей с помощью сэндвич-ИФА с использованием улавливающего антитела к Fc IgG1 человека (Jackson Immuno Research Labs, Вест Гров, Пенсильвания; каталожный номер 709-005-098) и конъюгированного с HRP антитела для обнаружения анти-IgG1 Fab (Jackson Immuno Research Labs; каталожный номер 109-035-097) для определения общего уровня IgG. Поглощение при 450 нМ измеряли с использованием гибридного многорежимного планшет-ридера Synergy™ H1 (BioTek Instruments, Винуски, Вермонт).Параметры фармакокинетики рассчитывали на основе некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin™ (Certara, Принстон, Нью-Джерси).

[00891] Рассчитанные периоды полувыведения КАЛС показаны в Таблице 17.1. В целом, исследования OV90 на мышах с ослабленным иммунитетом с опухолями демонстрируют, что КАЛС v30384, использующие аналоги камптотецина, Соединение 141, Соединение 139 и Соединение 140, обладают благоприятными ФК-свойствами, демонстрируемыми более длительным или сравнимым периодом полувыведения по сравнению с v30384-MC-GGFG-AM-DXd1 (контроль). Более короткие периоды полувыведения наблюдались для всех КАЛС v30384, включая контрольный DXd1, в модели NCI-H2110 по сравнению с моделями OV90. Периоды полувыведения нецелевых контрольных КАЛС v21995 были сопоставимы в моделях OV90 и NCI-H2110.

Таблица 17.1: Период полураспада КАЛС

Модель ксенотрансплантата	ADC	Доза (мг/кг)	Период полураспада (дней)
OV90 #1	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4,42
	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139	3	8,27
	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	3	6,57
	v30384-MT-GGFG-Соединение 141	3	5,63
OV90 #2	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4,26
	v30384-MT-GGFG-Соединение 140	3	5,88
	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	3	4,62
	v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	3	5,17
	v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4,68
	v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 141	3	7,90
	v21995-MT-GGFG-Соединение 140	3	4,01
NCI-H2110	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	6	2,35
	v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141	6	1,87
	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	6	2,13
	v30384-MC-GGFG-Соединение 140	6	2,70
	v30384-MT-GGFG-Соединение 140	6	4,80
	v30384-MT-GGFG-Соединение 148	6	3,64

	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139	6	2,39
	v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	6	4,00
	v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 141	6	5,60
	v21995-MT-GGFG-Соединение 140	6	4,94

ПРИМЕР 18: ПЕРЕНОСИМОСТЬ АНТИ-FRα КАЛС У МЫШЕЙ

[00892] Переносимость выбранных КАЛС из Примера 12 оценивали на мышах при разовых дозах 60 и 200 мг/кг следующим образом. Тестируемые образцы вводили мышам (Balb/c, самки, возраст 6-8 недель, ~20 г) посредством внутрибрюшинных инъекций по 20 мл/кг в дозах 60 и 200 мг/кг. Из каждой группы введения 3 мыши подвергались плановому наблюдению в течение 3 недель после введения дозы. Еще 3 мыши подвергались плановому наблюдению в течение 1 недели после введения дозы с последующим прекращением лечения и исследованием фиксированных формалином и залитых в парафин органов. Мышей подвергали эвтаназии, если масса тела падала на ≥ 20% от уровней до введения дозы. Сбор сыворотки планировался у всех мышей через 24 часа и 7 дней после введения дозы для фармакокинетического анализа. Дозы и незапланированные случаи смерти суммированы в Таблице 18.1.

Таблица 18.1: КАЛС, дозы и незапланированные смерти в исследовании переносимости у мышей

Группа №	**ADC**	**Уровень дозы (мг/кг)**	**Количество самок**		**Незапланированные смерти – через несколько дней после дозы**
			Фаза дозирования	**Восстановление Фаза**	
1	Контрольная среда-носитель	0	6	6	-
2	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	60	3	3	-
		200	3	3	-
3	v30384-MT-GGFG-AM-	60	3	3	-
		200	3	3	-

	Соединение 139				
4	v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141	60	3	3	-
		200	3	3	-
5	v30384-MT-GGFG-Соединение 141	60	3	3	-
		200	3	3	-
6	v30384-MT-GGFG-Соединение 140	60	3	3	4,5,5,5,6,6
		200	3	3	4,4,4,5,5,5
7	v30384-MT-GGFG-Соединение 148	60	3	3	4,5,5,5,6,6
		200	3	3	4,4,4,5,5,5
8	v30384-MC-GGFG-Соединение 140	60	3	3	3,4,5,5,6,6
		200	3	3	3,3,3,4,4,4
9	v30384-MC-GGFG-Соединение 141	60	3	3	-

Результаты

[00893] КАЛС v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139, v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141, v30384-MT-GGFG-Соединение 141 и v30384-MC-GGFG-Соединение 141 хорошо переносились как в дозе 60, так и в 200 мг/кг, без существенной потери массы тела в течение 21 дня, аналогично мышам, которым вводили контрольный носитель или КАЛС 30384-MC-GGFG-AM-DXd1. КАЛС v30384-MT-GGFG-Соединение 140, v30384-MT-GGFG-Соединение 148 и v30384-MC-GGFG-Соединение 140 приводили к быстрой потере массы тела, смертности или жертвам из-за умирающего состояния в течение 3-6 дней после

введения дозы (см. Таблица 18.1).

[00894] Никаких макроскопических изменений, связанных с лечением, не наблюдалось у мышей, получавших КАЛС v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139, v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141, v30384-MT-GGFG-Соединение 141 или v30384-MC-GGFG-Соединение 141 в концентрации 60 или 200 мг/кг, как и в случае контрольного КАЛС 30384-MC-GGFG-AM-DXd1. Макроскопические изменения, которые считаются связанными с КАЛС, присутствовали у претерминальных животных, обработанных 60 и/или 200 мг/кг v30384-MT-GGFG-Соединение 140, v30384-MT-GGFG-Соединение 148 и v30384-MC-GGFG-Соединение 140.

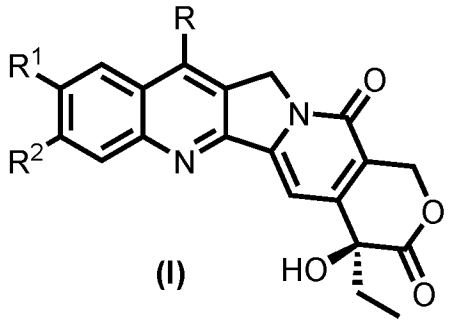
[00895] Никаких микроскопических данных, связанных с лечением, не наблюдалось у мышей, которым вводили КАЛС v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 139 или v30384-MC-GGFG-Соединение 141, или контрольный КАЛС v30384-MC-GGFG-AM-DXd1. Микроскопические изменения, которые считаются связанными с введением КАЛС v30384-MT-GGFG-Соединение 140, v30384-MT-GGFG-Соединение 148 и v30384-MC-GGFG-Соединение 140 в $\geq$ дозе 60 мг/кг, присутствовали в кишечнике, костном мозге, тимусе, селезенка и мезентериальном лимфатическом узле.

[00896] Описания всех патентов, заявок на патенты, публикаций и элементов баз данных, упомянутые в данном описании, тем самым конкретно включены в полном объеме в той же степени, как если бы каждый отдельный патент, заявка на патент, публикация и элемент базы данных были специально и отдельно указаны для включения в виде ссылки.

[00897] Предполагается, что модификации конкретных вариантов осуществления, описанные в данном документе, которые могут быть очевидны специалистам в данной области техники, должны быть включены в рамки объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее Формулу (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или защищенная версия,

где:

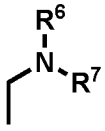
R^1 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$, и

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$,

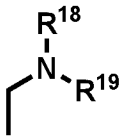
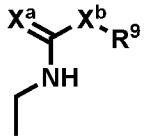
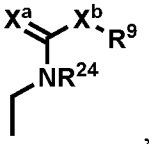
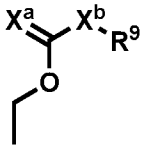
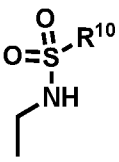
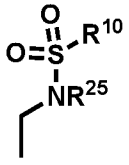
и где:

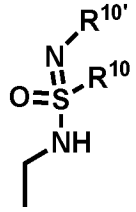
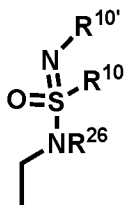
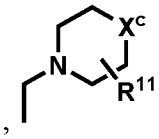
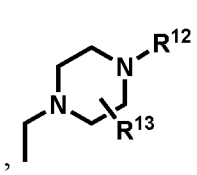
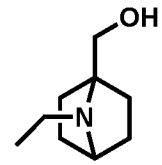
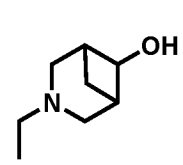
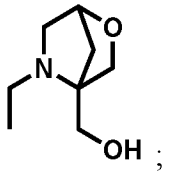
когда R^1 представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^3 или R^4, и когда R^1 не представляет собой $-NH_2$, тогда R представляет собой R^4;

R^3 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,



, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^4 выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, -арила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и $-C(O)R^{17}$;

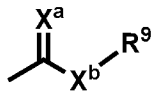
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила,–(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$,

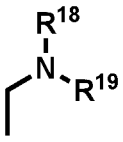
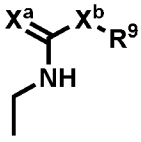
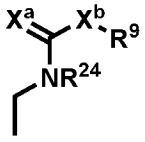
при условии, что соединение не является (S)-9-амино-11-бутил-4-этил-4-гидрокси-1,12-дигидро-14H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14(4H)-дионом.

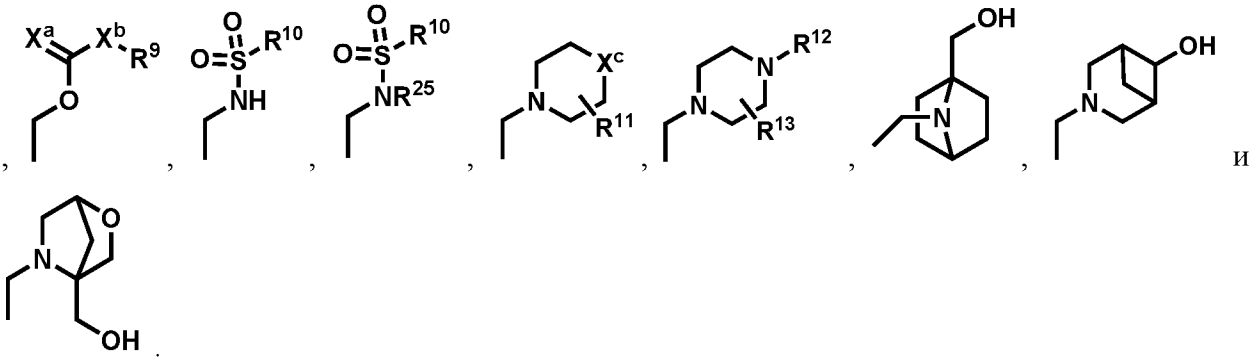
2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой NH_2, и R представляет собой R^3 или R^4.

3. Соединение по п. 2, где R^2 отличается от -H.

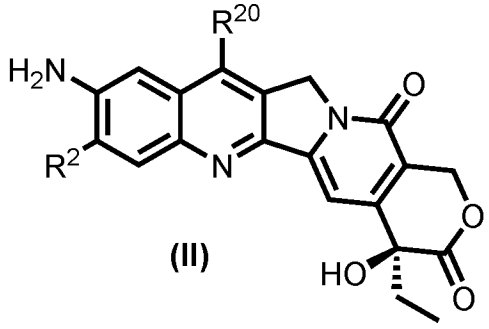
4. Соединение по п. 1, где R^1 выбран из: -H, -CH_3, -CHF_2, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3, и R представляет собой R^4.

5. Соединение по п. 1 или п. 4, где R^2 выбран из: -H, -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^4 выбран из:  ,  , 



7. Соединение по п. 1, имеющее Формулу (II):



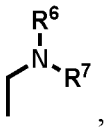
(II)

или его фармацевтически приемлемая соль или защищенная версия,

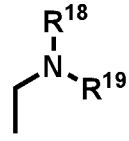
где:

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

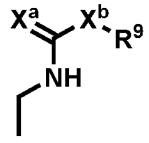
R^{20} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,



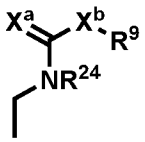
, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,



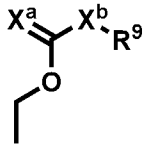
,



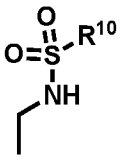
,



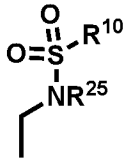
,



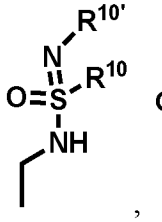
,



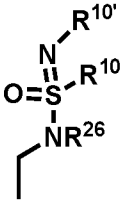
,



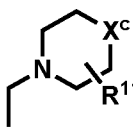
,



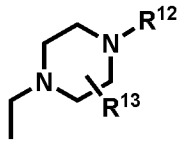
,



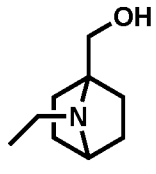
,



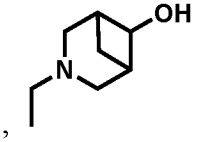
,



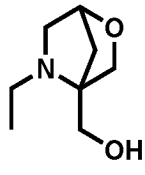
,



,



и



;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17};

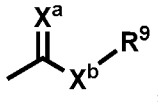
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -$NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

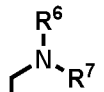
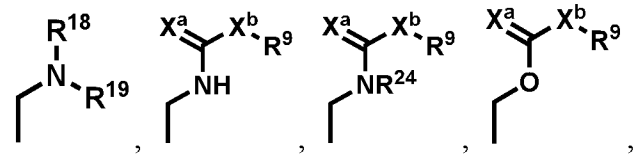
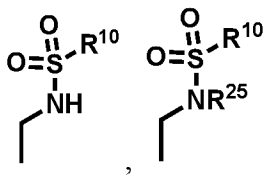
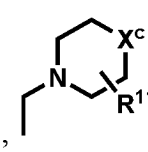
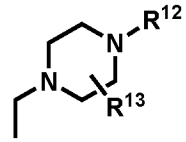
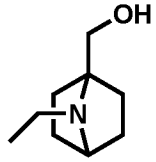
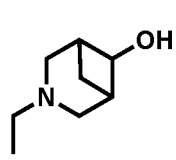
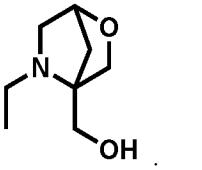
каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

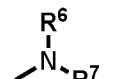
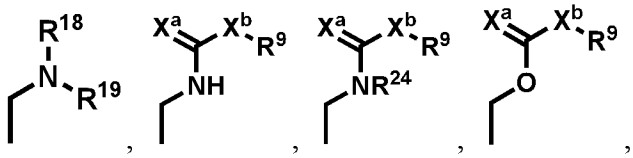
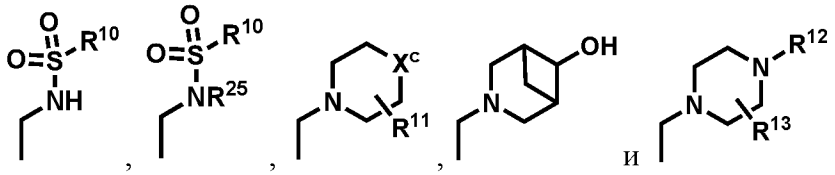
X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$.

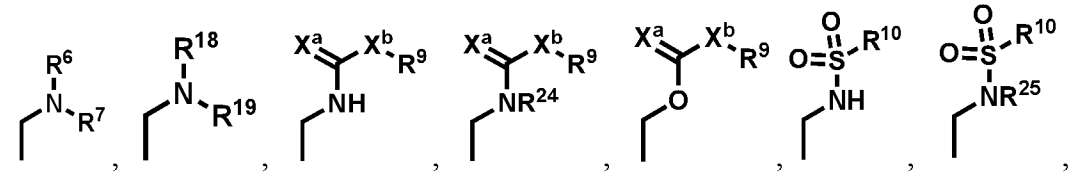
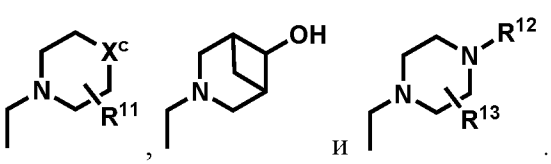
8. Соединение по п. 7, где R^2 выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3.

9. Соединение по п. 7, где R^2 выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Cl, -OCH_3 и -OCF_3.

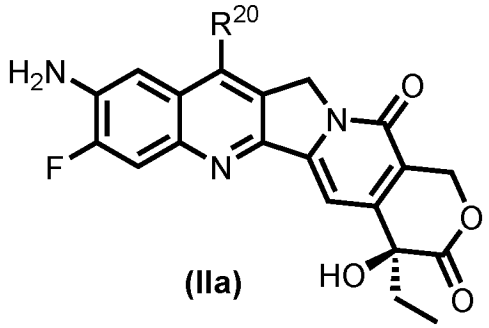
10. Соединение по любому из пп. 7-9, где R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  , ,  ,  ,  ,  , и  .

11. Соединение по любому из пп. 7-9, где R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6

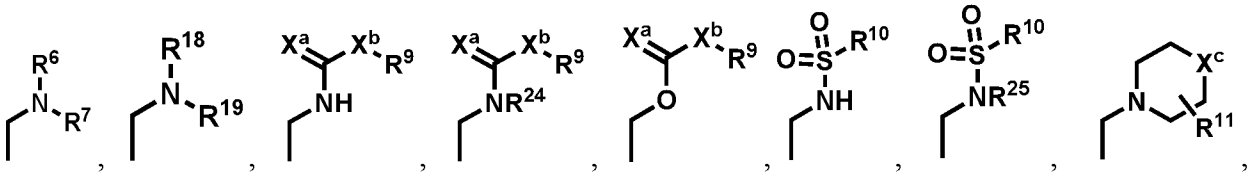
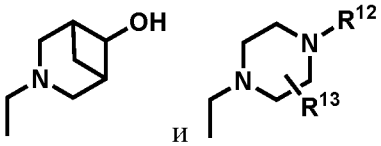
алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  , и .

12. Соединение по любому из пп. 7-9, где R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  ,  , и .

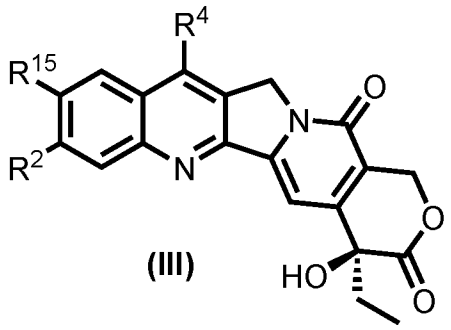
13. Соединение по п. 7, имеющее Формулу (IIa):



где: R^{20}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, $R^{10'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, $R^{14'}$, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, X^a, X^b и X^c имеют соответствуют определениям в п. 7.

14. Соединение по п. 13, где R^{20} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  ,  , и .

15. Соединение по п. 1, имеющее Формулу (III):



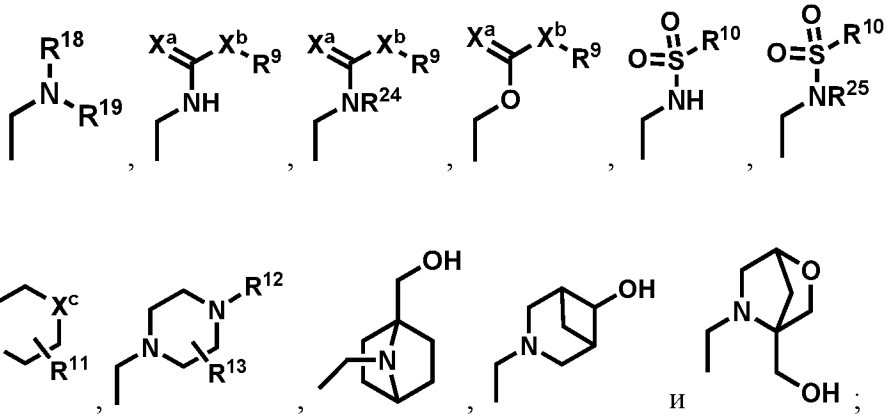
(III)

или его фармацевтически приемлемая соль или защищенная версия,

где:

R^2 выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^{15} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^4 выбран из: 

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

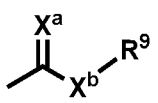
R^8 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10} независимо выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, $-NR^{14}R^{14'}$, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый $R^{10'}$ независимо выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, $-S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и $-C_1$-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила и $-C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

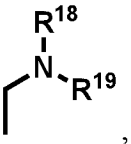
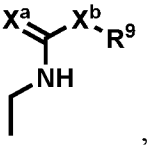
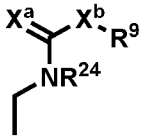
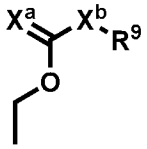
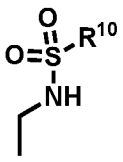
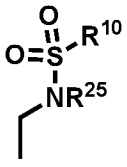
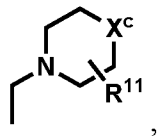
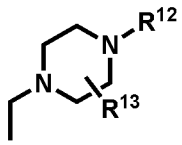
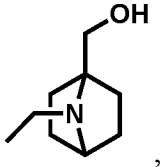
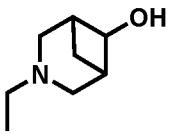
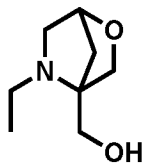
каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S, и

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$.

16. Соединение по п. 15, где R^2 выбран из: -H, -F, -Br и -Cl.

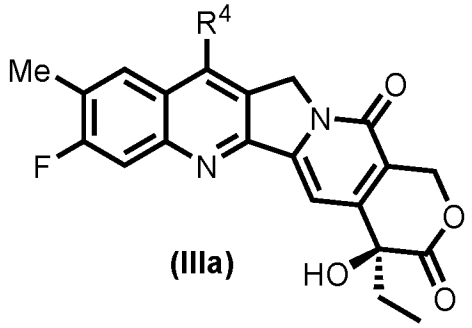
17. Соединение по п. 15, где R^{15} выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3 и -OCF_3.

18. Соединение по п. 15, где R^{15} представляет собой -CH_3 или -OCH_3.

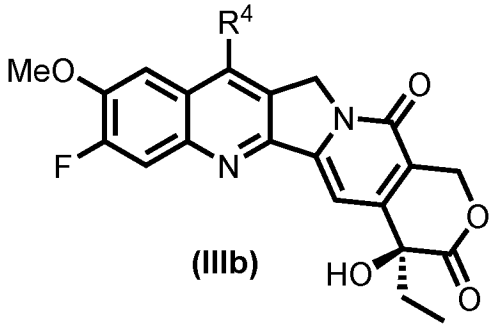
19. Соединение по любому из пп. 15-18, где R^4 выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

и

20. Соединение по п. 15, имеющее Формулу (IIIa) или (IIIb):

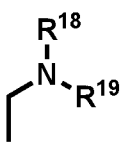
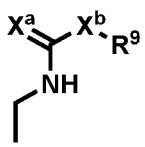
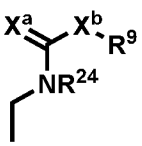
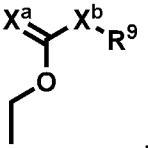


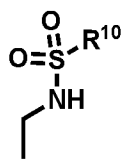
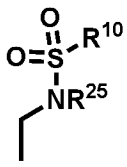
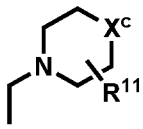
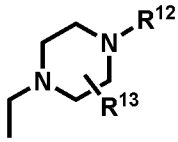
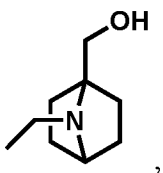
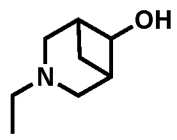
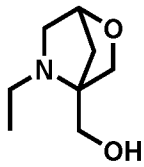
(IIIa)



(IIIb)

где: R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, $R^{10'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, $R^{14'}$, R^{16}, R^{18}, R^{19}, X^a, X^b и X^c соответствуют определениям в п. 15.

21. Соединение по п. 20, где R^4 выбран из:  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  и  .

22. Соединение по любому из пп. 1-21, отличающееся тем, что каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила, сульфонамидо, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

23. Соединение по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила и сульфонамидо.

24. Соединение по п. 1, причем соединение выбрано из соединений 100-168, как указано в Таблице 1.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-24 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

26. Конъюгат, имеющий Формулу (X):

$T\text{-}[L\text{-}(D)_m]_n$

(X)

где:

T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

D представляет собой соединение по любому из пп. 1-24;

m равно целому числу от 1 до 4, и

n равно целому числу от 1 до 10.

27. Конъюгат, имеющий Формулу (X):

$T\text{-}[L\text{-}(D)_m]_n$

(X)

где:

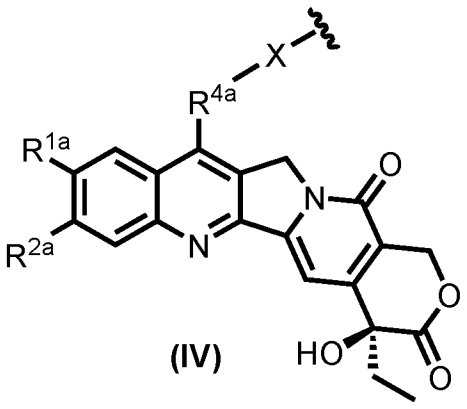
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

D представляет собой соединение по Формуле (IV):

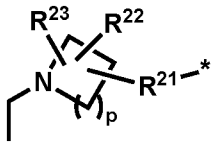
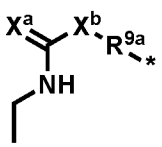
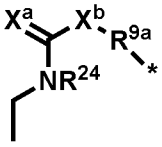
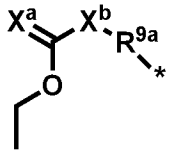
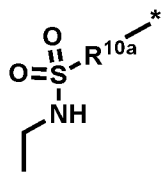
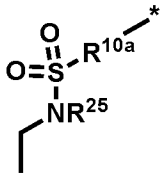
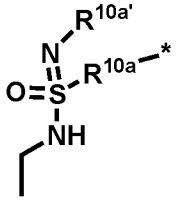
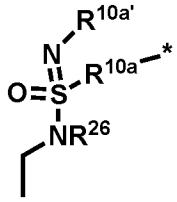
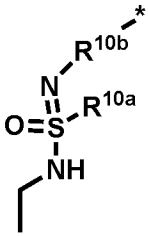
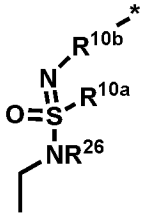
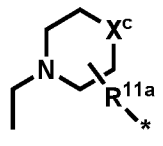
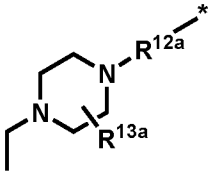


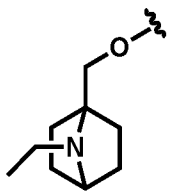
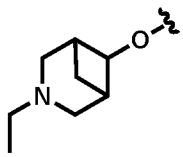
(IV)

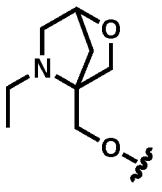
где:

R^{1a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-NH_2$;

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{4a} выбран из:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p равно 1, 2 , 3 или 4; или

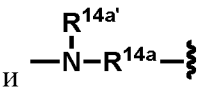
X представляет собой O, и R^{4a}-X- выбран из:  и 

 ;

R^{5a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и $–(C_1$-C_6 алкил)-арила;

R^{8a} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, $–C_3$-C_8 циклоалкила и $–C_3$-C_8 гетероциклоалкила;

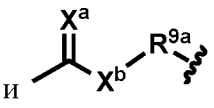
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкил;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

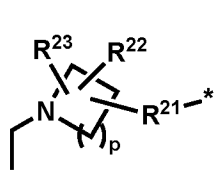
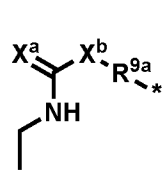
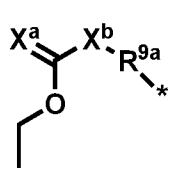
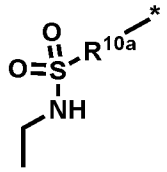
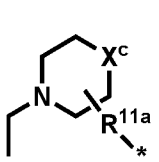
X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

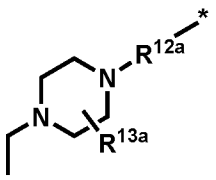
обозначает точку присоединения к линкеру, L.

28. Конъюгат по п. 27, где R^{1a} выбран из: -CH_3, -CF_3, -OCH_3, -OCF_3 и -NH_2.

29. Конъюгат по п. 27, где R^{1a} выбран из: -CH_3, -OCH_3 и NH_2.

30. Конъюгат по п. 27, где R^{2a} выбран из: -H, -F, -Br и -Cl.

31. Конъюгат по любому из пп. 27-30, где X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{4a} выбран из:  ,  ,  ,  ,  и



32. Конъюгат, имеющий Формулу (X):

$T-[L-(D)_m]_n$

(X)

где:

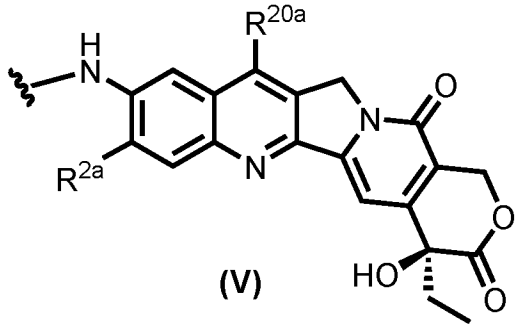
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

D представляет собой соединение по Формуле (V):

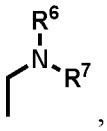
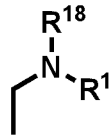
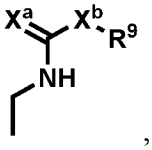
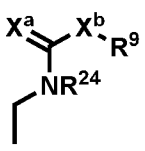
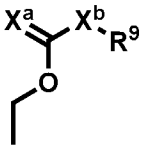
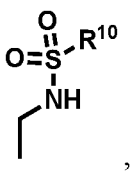
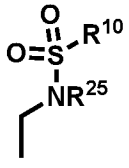
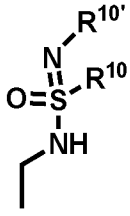
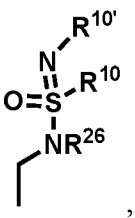
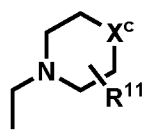
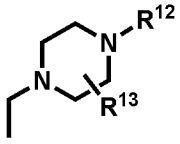
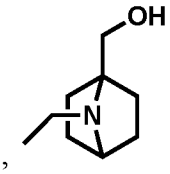
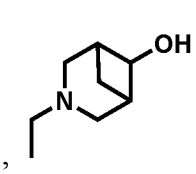
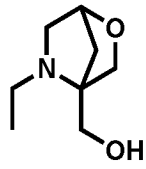


(V)

где:

R^{2a} выбран из: $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

R^{20a} выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,

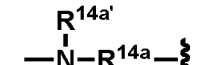
 , $-CO_2R^8$, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ;

R^5 выбран из: -H, $-C_1$-C_6 алкила, $-C_3$-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17};

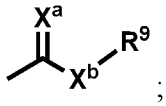
R^8 выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

$R^{10a'}$ выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{12} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^8, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16}$ и  ;

R^{13} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

каждый из R^{14} и $R^{14'}$ независимо выбран из: -H, C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила, –(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{18} и R^{19} вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 заместителей, выбранных из: галогена, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5;

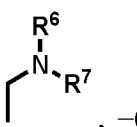
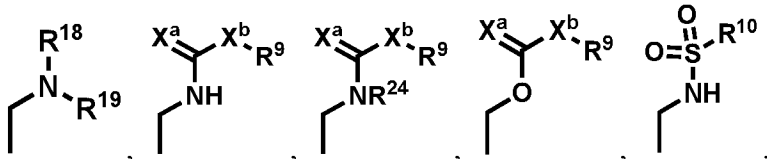
каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

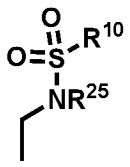
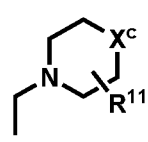
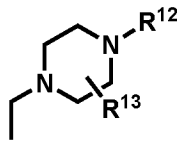
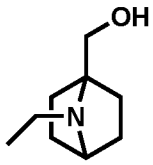
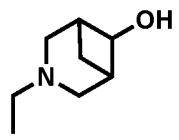
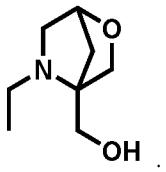
каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

обозначает точку присоединения к линкеру, L.

33. Конъюгат по п. 32, где R^{2a} представляет собой F.

34. Конъюгат по п. 32 или п. 33, где R^{20a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^5,  , –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,

 ,  ,  ,  ,  и  .

35. Конъюгат, имеющий Формулу (X):

$T-[L-(D)_m]_n$

(X)

где:

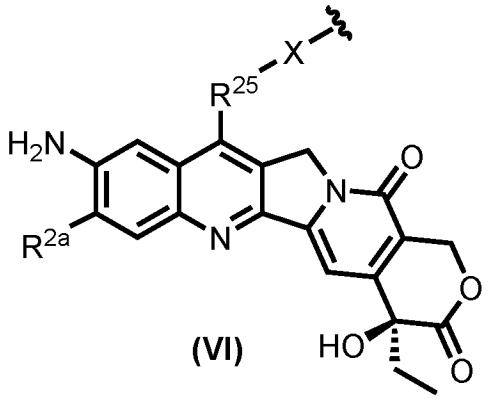
T представляет собой нацеливающий фрагмент;

L представляет собой линкер;

m равно целому числу от 1 до 4;

n равно целому числу от 1 до 10, и

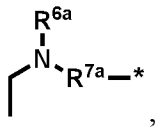
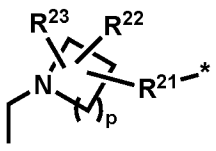
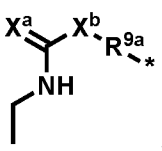
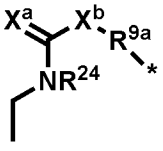
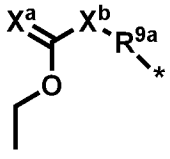
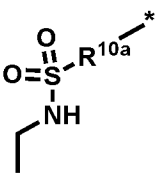
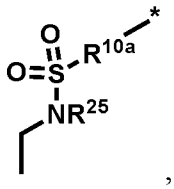
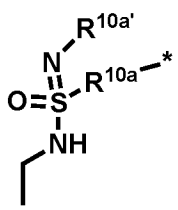
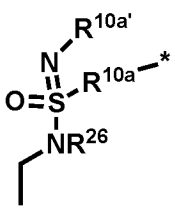
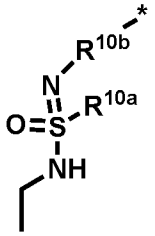
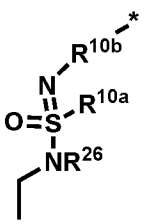
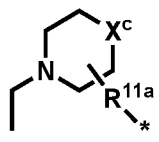
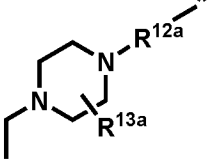
D представляет собой соединение по Формуле (VI):

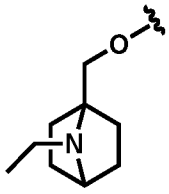
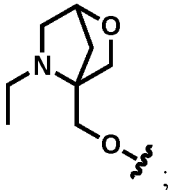


(VI)

где:

R^{2a} выбран из: -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ и $-OCF_3$;

X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: $-C_1$-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, $-CO_2R^{8a}$, -C(O)-, -арила, -гетероарила,–(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где * представляет собой точку присоединения к X, и где p равно 1, 2, 3 или 4; или

X представляет собой O, и R^{25}-X- выбран из:  и  ;

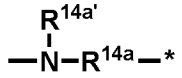
R^{5a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{6a} выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{7a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, -C_3-C_8 гетероциклоалкила и -C(O)R^{17a};

R^{8a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

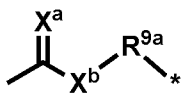
каждый R^{9a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила, –арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила; или R^{9a} отсутствует и X^b = X;

каждый R^{10a} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила и  ;

каждый $R^{10a'}$ независимо выбран из: -H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

каждый R^{10b} независимо выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{11a} отсутствует или представляет собой -C_1-C_6 алкил;

R^{12a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -CO_2R^{8a}, –арила, -гетероарила, –(C_1-C_6 алкил)-арила, -$S(O)_2R^{16a}$ и  ;

R^{13a} выбран из: -H и -C_1-C_6 алкила;

R^{14a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –C_3-C_8 гетероциклоалкила;

$R^{14a'}$ выбран из: H, -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила и -C_3-C_8 гетероциклоалкила;

R^{16a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{17a} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -C_3-C_8 циклоалкила, -C_3-C_8 гетероциклоалкила,

–(C_1-C_6 алкил)-C_3-C_8 гетероциклоалкила, -арила, -гетероарила и –(C_1-C_6 алкил)-арила;

R^{21} выбран из: -C_1-C_6 алкила, –C_3-C_8 циклоалкила и –(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a};

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из: -H, -галогена, -C_1-C_6 алкила и -C_3-C_8 циклоалкила;

каждый из R^{24}, R^{25} и R^{26} представляет собой -C_1-C_6 алкил;

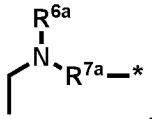
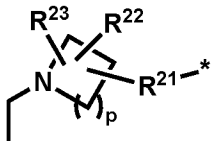
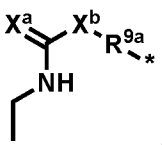
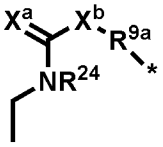
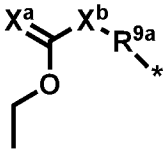
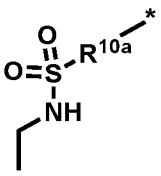
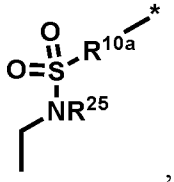
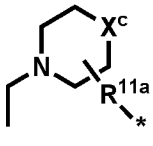
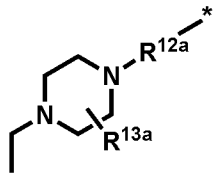
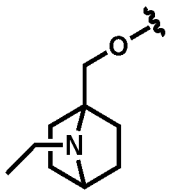
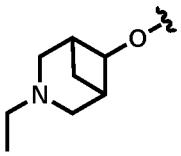
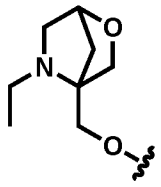
каждый из X^a и X^b независимо выбран из: NH, O и S;

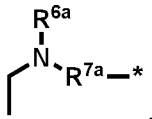
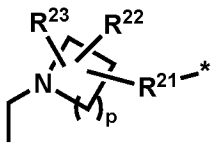
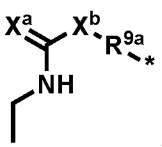
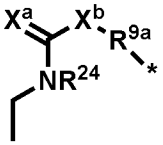
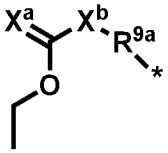
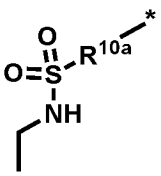
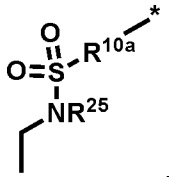
X^c выбран из: O, S и $S(O)_2$, и

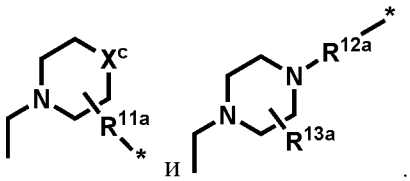
обозначает точку присоединения к линкеру, L.

36. Конъюгат по п. 35, где R^{2a} выбран из: -CH_3, -CF_3, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH_3 и -OCF_3.

37. Конъюгат по п. 35, где R^{2a} представляет собой F.

38. Конъюгат по любому из пп. 35-37, где X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , или X представляет собой O, и R^{25}-X- выбран из:   и  .

39. Конъюгат по любому из пп. 35-37, где X представляет собой -O-, -S- или -NH-, и R^{25} выбран из: -C_1-C_6 алкила, -(C_1-C_6 алкил)-O-R^{5a}, –(C_1-C_6 алкил)-арила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



и

.

40. Конъюгат по любому из пп. 27-39, отличающийся тем, что каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила, сульфонамидо, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

41. Конъюгат по любому из пп. 27-39, отличающийся тем, что каждая алкильная, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная и гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из: галогена, ацила, ацилокси, алкокси, карбокси, гидрокси, амино, амидо, нитро, циано, азидо, алкилтио, тио, сульфонила, сульфонамидо.

42. Конъюгат по любому из пп. 26-41, отличающийся тем, что m равно 1 или 2.

43. Конъюгат по любому из пп. 26-42, отличающийся тем, что n равно от 2 до 8.

44. Конъюгат по любому из пп. 26-43, отличающийся тем, что L представляет собой расщепляемый линкер.

45. Конъюгат по п. 44, отличающийся тем, что L представляет собой расщепляемый протеазой линкер.

46. Конъюгат по п. 44 или п. 45, где L содержит дипептид, трипептид или тетрапептид.

47. Конъюгат по любому из пп. 26-46, отличающийся тем, что T связывается с опухолеассоциированным антигеном.

48. Конъюгат по любому из пп. 26-47, отличающийся тем, что T представляет собой антитело или фрагмент антигенсвязывающего антитела.

49. Конъюгат по п. 48, отличающийся тем, что антитело представляет собой биспецифическое или полиспецифическое антитело.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат по любому из пп. 26-49 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

51. Способ ингибирования пролиферации раковых клеток, включающий приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49.

52. Способ уничтожения раковых клеток, включающий приведение клеток в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49.

53. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49.

54. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49.

55. Способ лечения вирусной инфекции у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49.

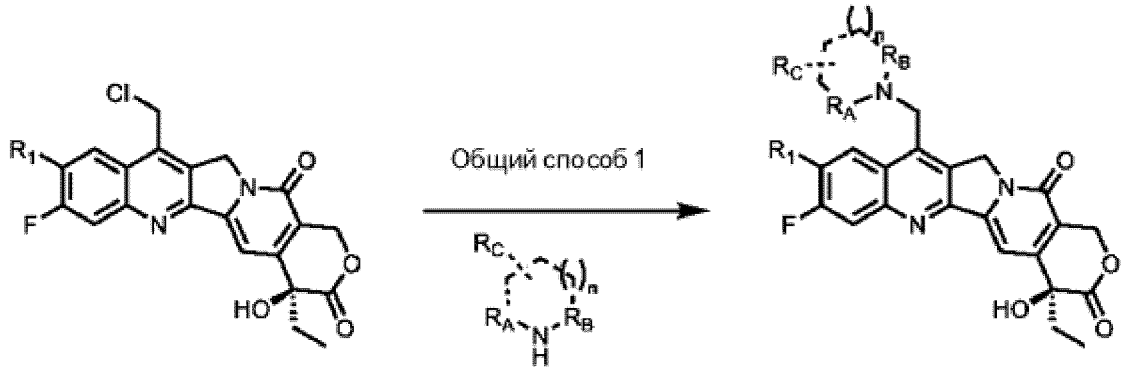
56. Соединение по любому из пп. 1-24 или конъюгат по любому из пп. 26-49 для применения в терапии.

57. Соединение по любому из пп. 1-24 или конъюгат по любому из пп. 26-49 для применения при лечении рака, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

58. Применение соединения по любому из пп. 1-24 или конъюгата по любому из пп. 26-49 при производстве лекарственного средства для лечения рака, аутоиммунного заболевания или вирусной инфекции.

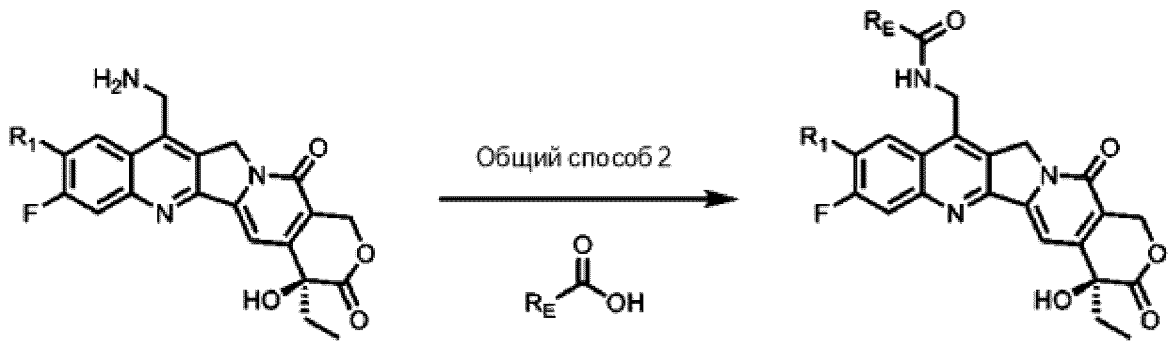
A.

Схема синтеза I



B.

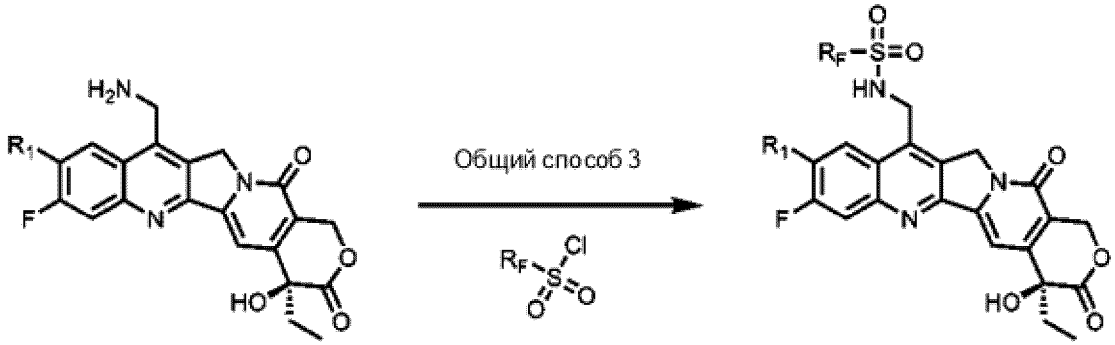
Схема синтеза II



ФИГ. 1

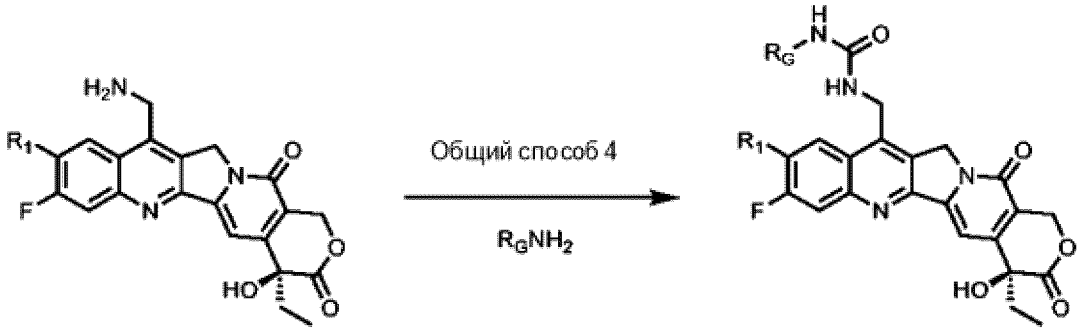
C.

Схема синтеза III



D.

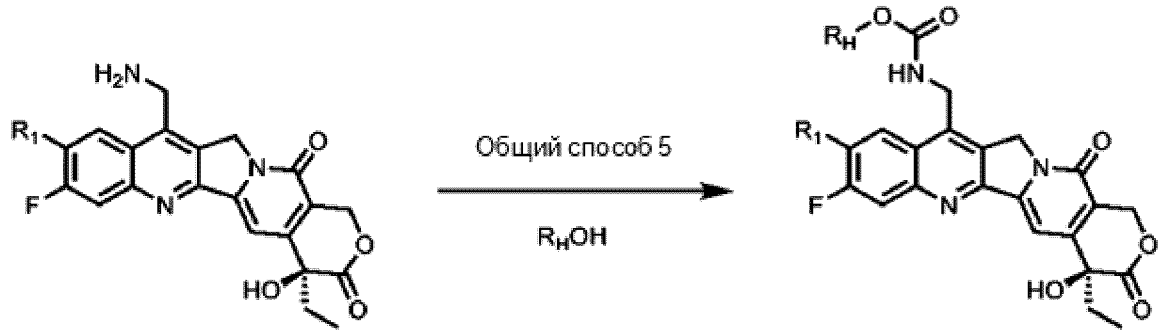
Схема синтеза IV



ФИГ. 1 (продолжение)

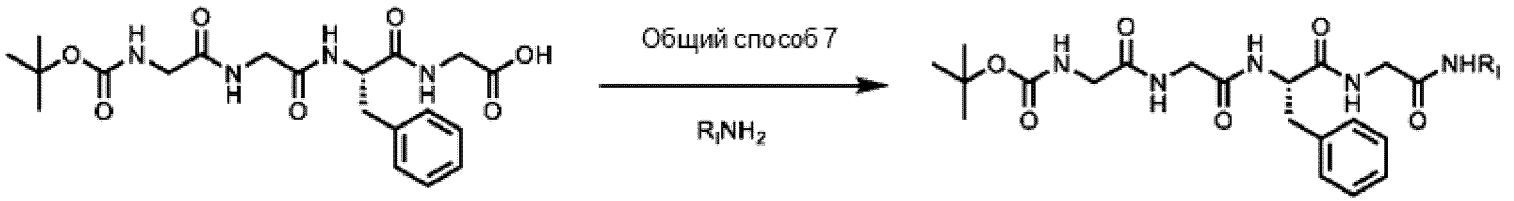
E.

Схема синтеза V



F.

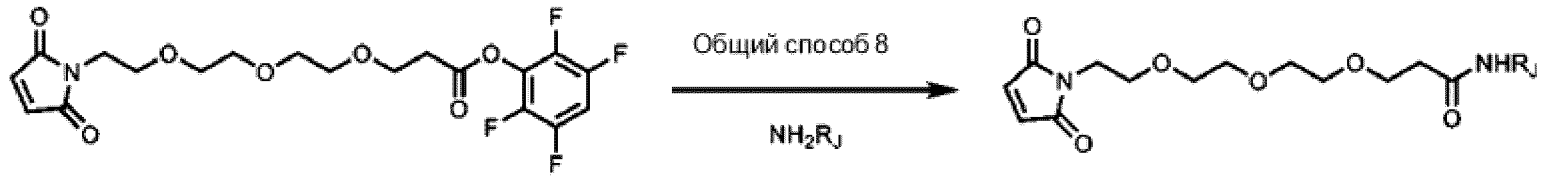
Схема синтеза VI



ФИГ. 1 (продолжение)

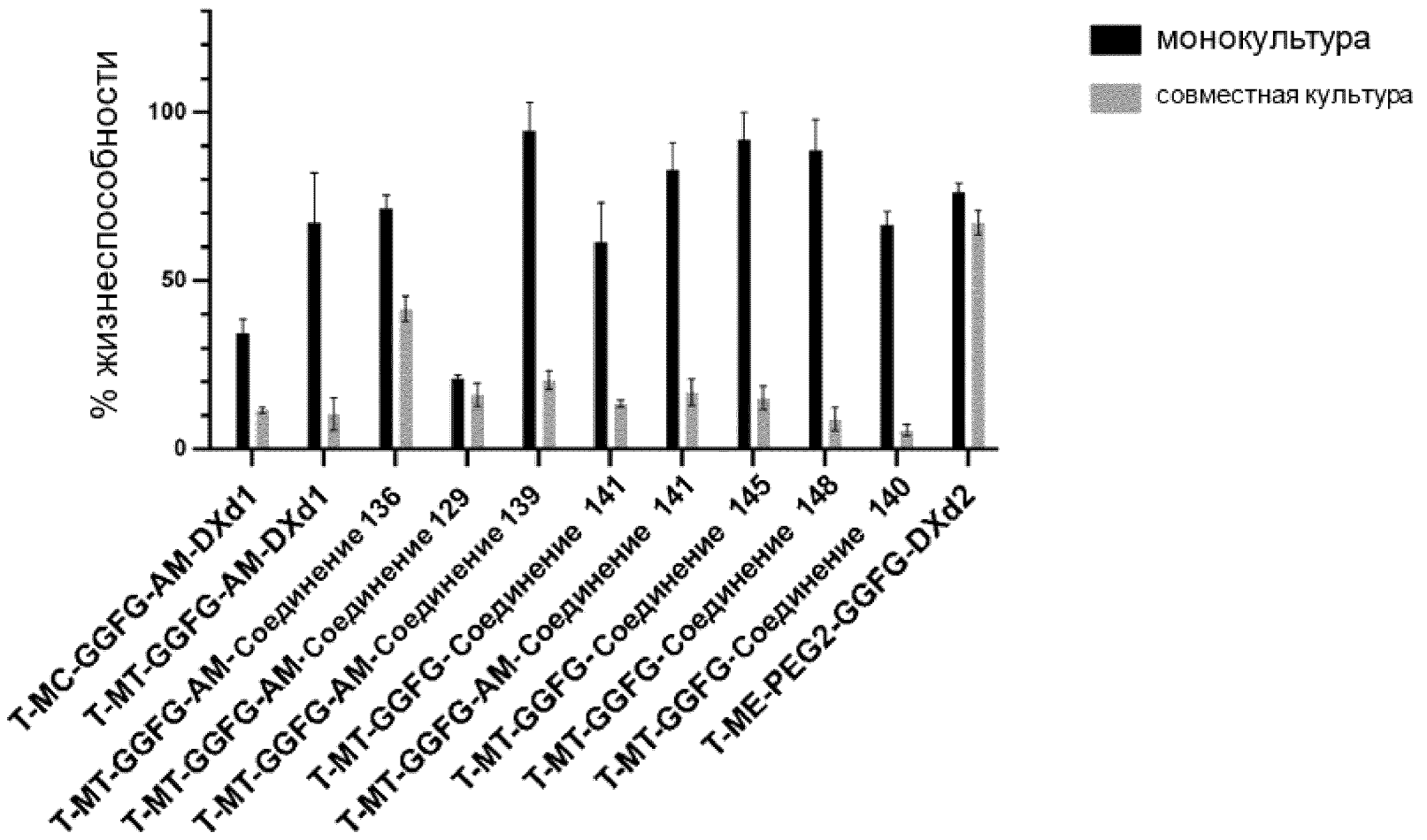
G.

Схема синтеза VII



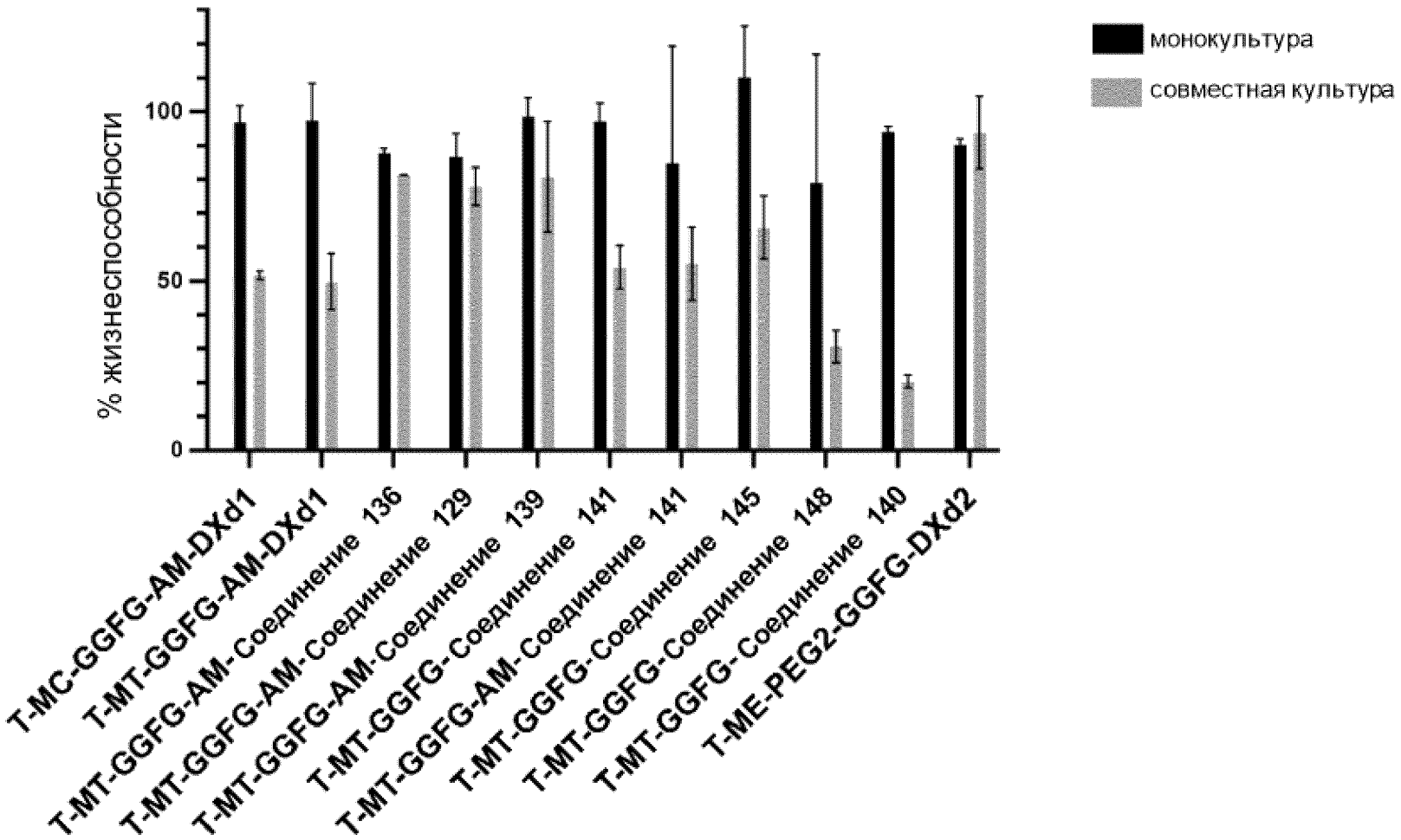
ФИГ. 1 (продолжение)

A.

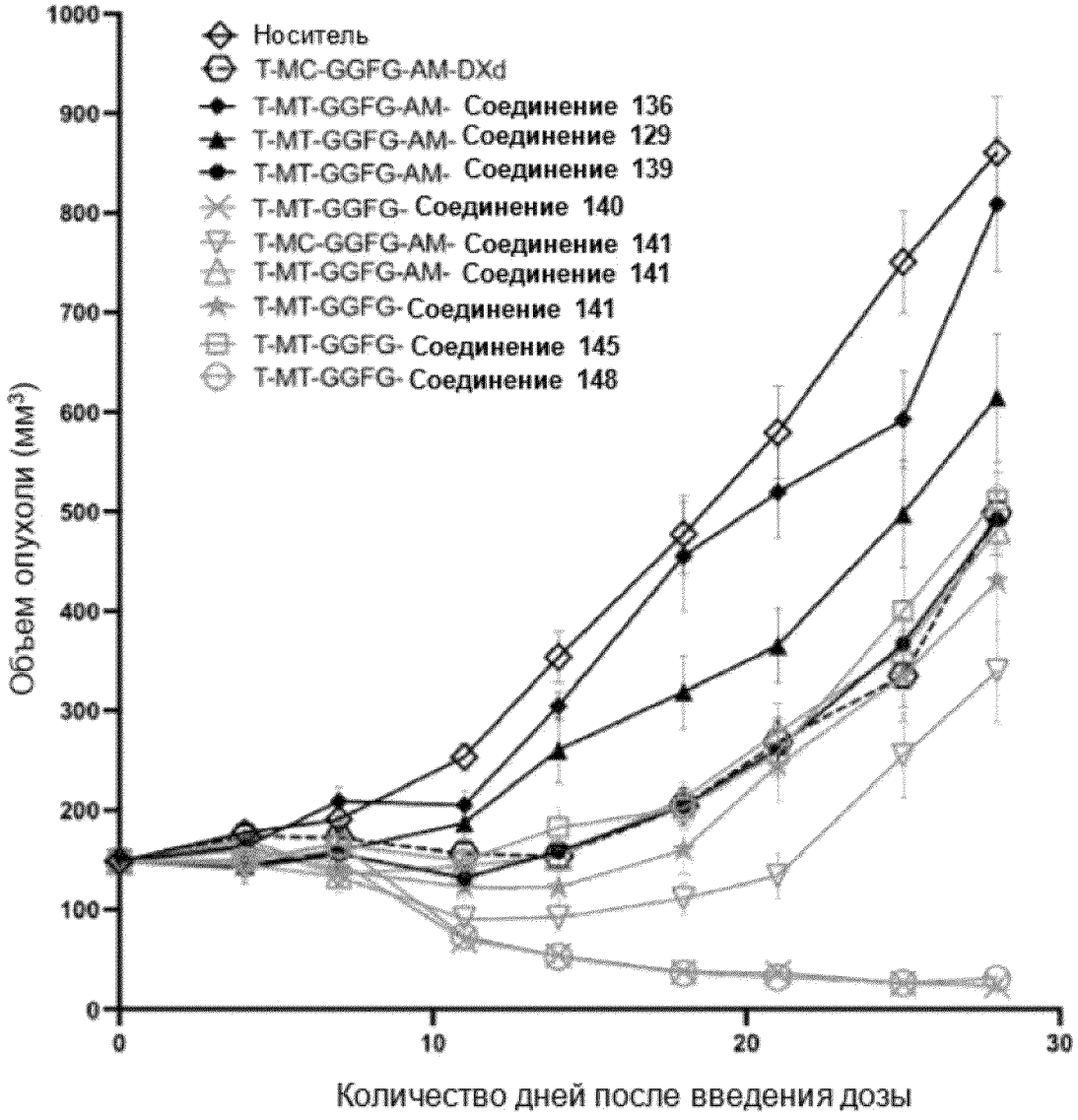

% жизнеспособности
100
50
0
монокультура
совместная культура
T-MC-GGFG-AM-DXd1
T-MT-GGFG-AM-DXd1
T-MT-GGFG-AM-Соединение 136
T-MT-GGFG-AM-Соединение 129
T-MT-GGFG-AM-Соединение 139
T-MT-GGFG-AM-Соединение 141
T-MT-GGFG-Соединение 141
T-MT-GGFG-AM-Соединение 145
T-MT-GGFG-Соединение 148
T-MT-GGFG-Соединение 140
T-ME-PEG2-GGFG-DXd2

ФИГ. 2

B.

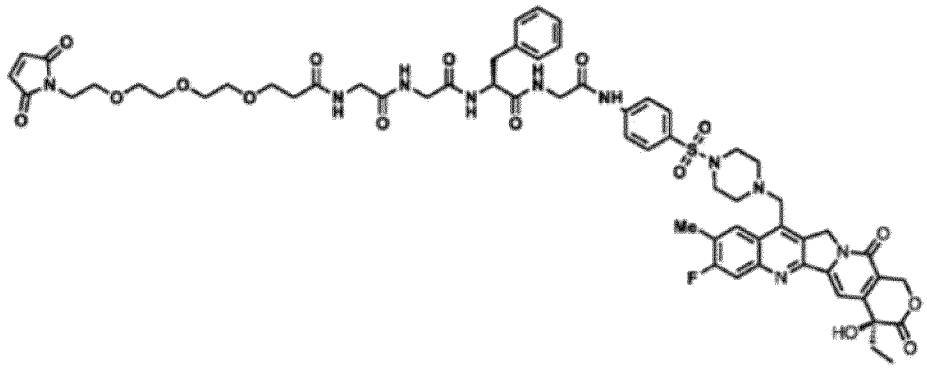
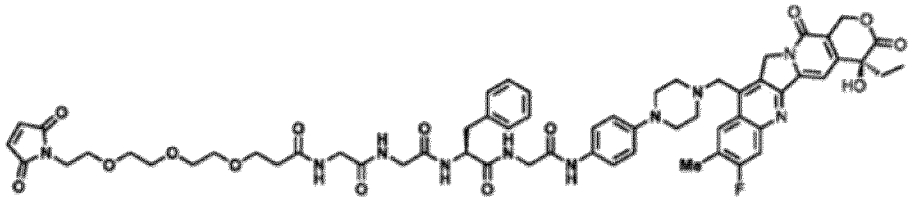
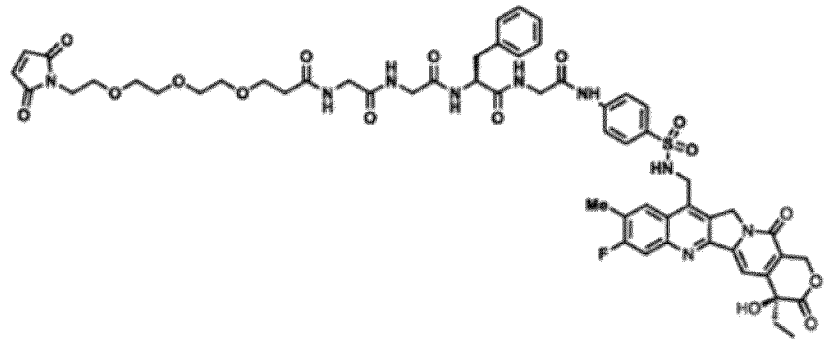
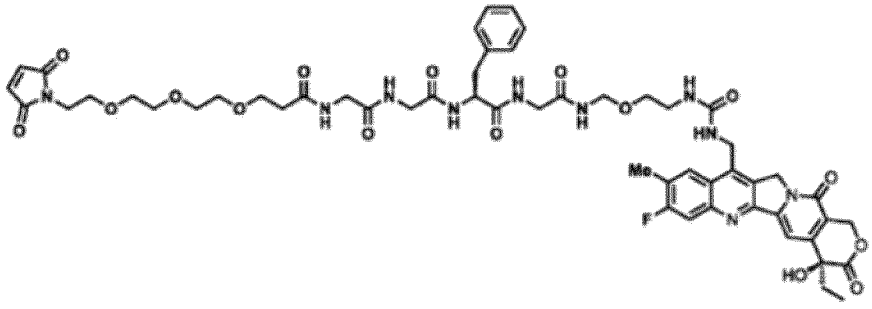


ФИГ. 2 (продолжение)


Носитель
T-MC-GGFG-AM-DXd
T-MT-GGFG-AM- Соединение 136
T-MT-GGFG-AM- Соединение 129
T-MT-GGFG-AM- Соединение 139
T-MT-GGFG- Соединение 140
T-MC-GGFG-AM- Соединение 141
T-MT-GGFG-AM- Соединение 141
T-MT-GGFG- Соединение 141
T-MT-GGFG- Соединение 145
T-MT-GGFG- Соединение 148
Объем опухоли (мм3)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
10
20
30
Количество дней после введения дозы

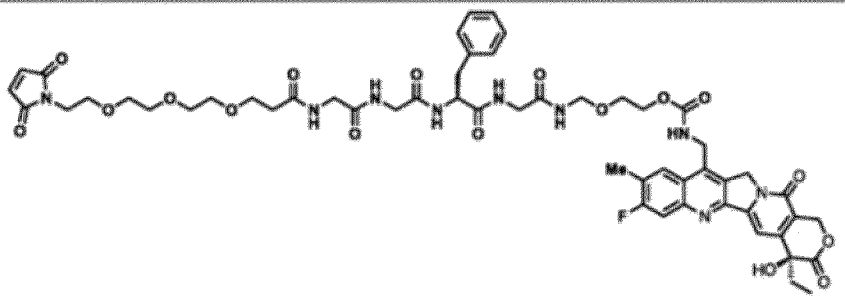
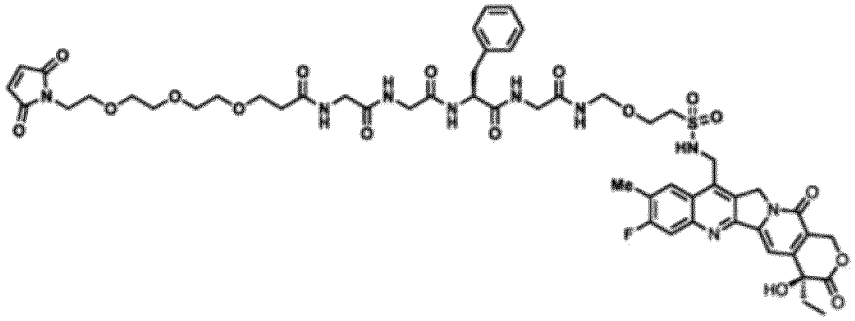
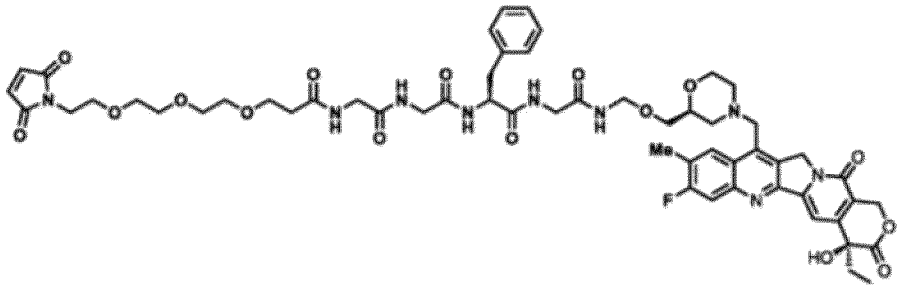
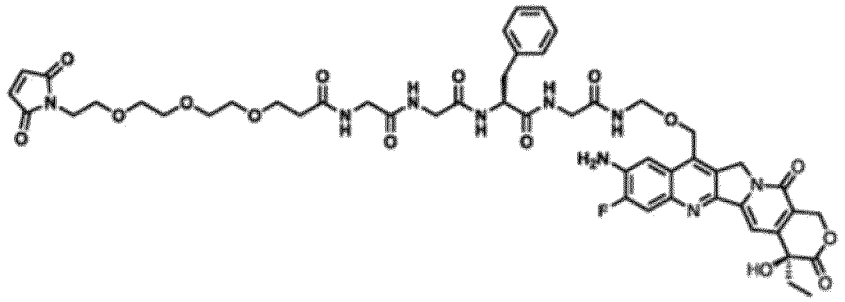
ФИГ. 3

Таблица 4

Название	Структура
DL: MT-GGFG-Соединение 104	
DL: MT-GGFG-Соединение 108	
DL: MT-GGFG-Соединение 127	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 136	

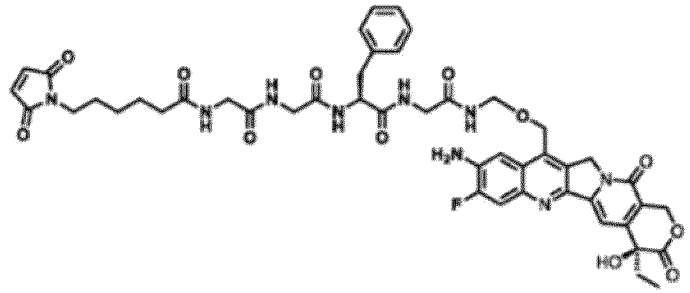
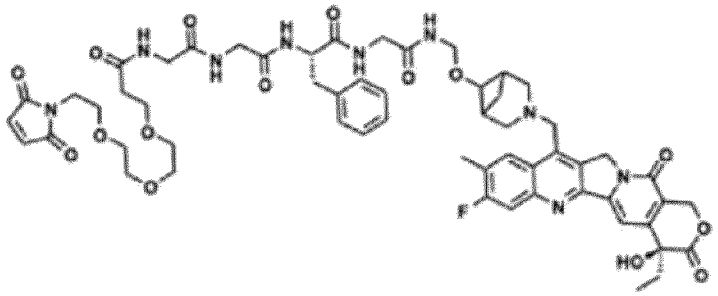
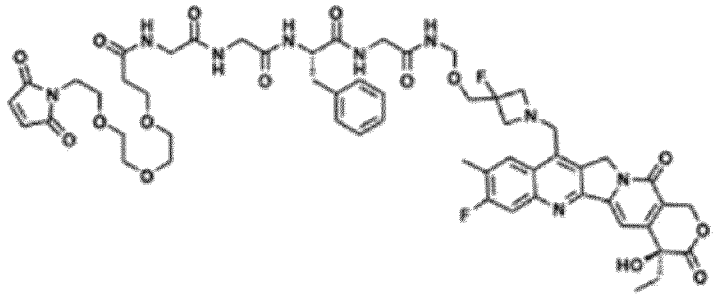
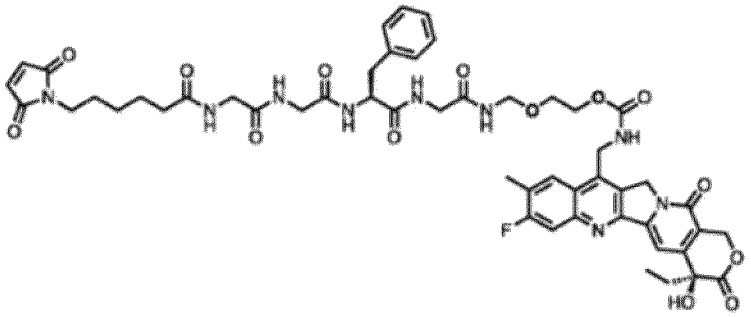
ФИГ. 4

Таблица 4 (продолж.)

Название	Структура
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 139	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 129	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 113	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 141	

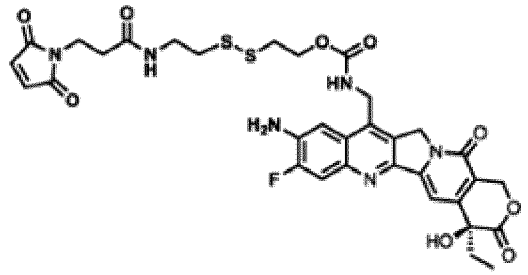
ФИГ. 4 (продолжение)

Таблица 4 (продолж.)

Название	Структура
DL: MC-GGFG-AM-Соединение 141	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 117	
DL: MT-GGFG-AM-Соединение 118	
DL: MC-GGFG-AM-Соединение 139	

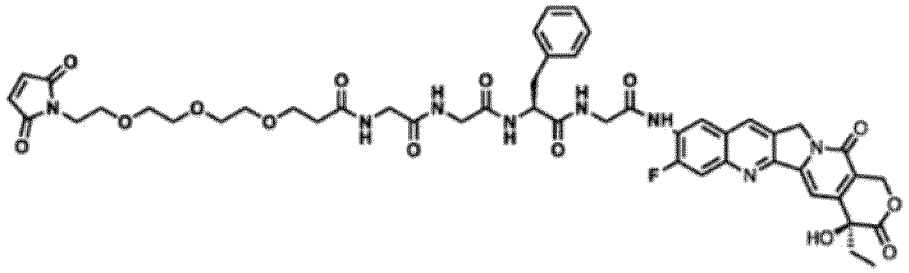
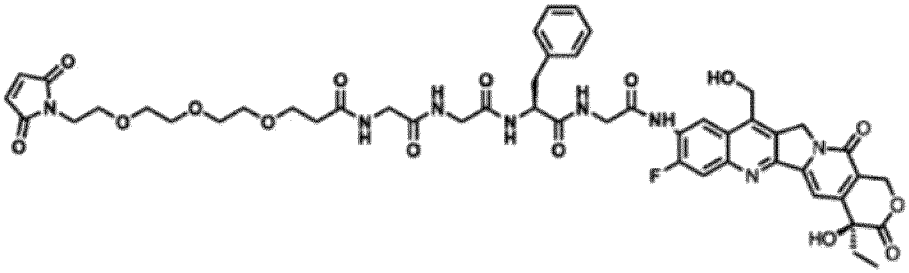
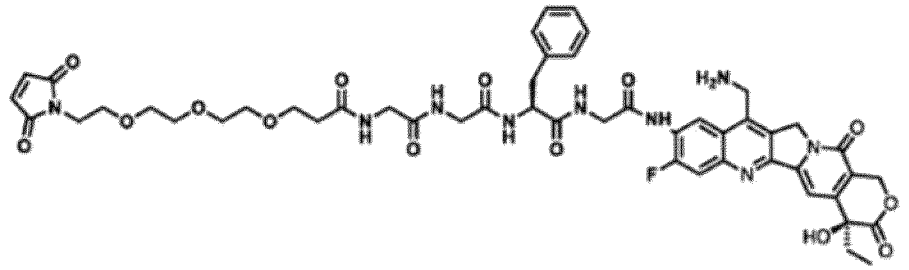
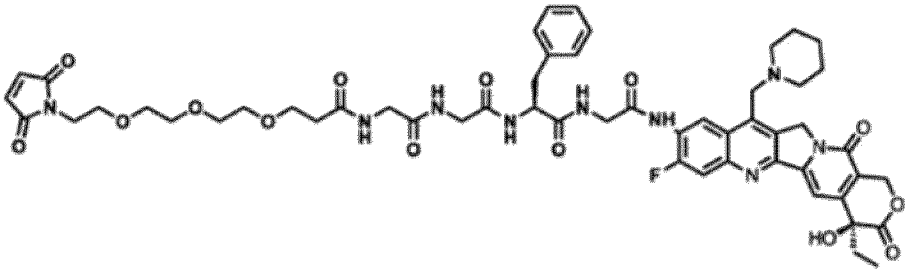
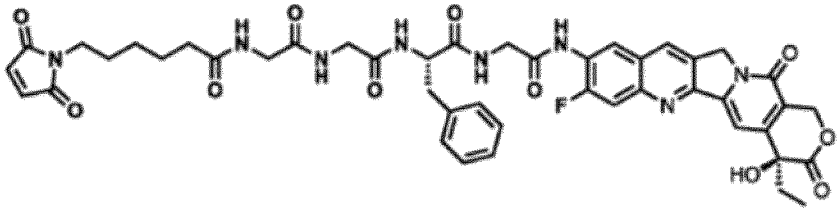
ФИГ. 4 (продолжение)

Таблица 4 (продолж.)

Название	Структура
DL: DiS-Соединение 145	

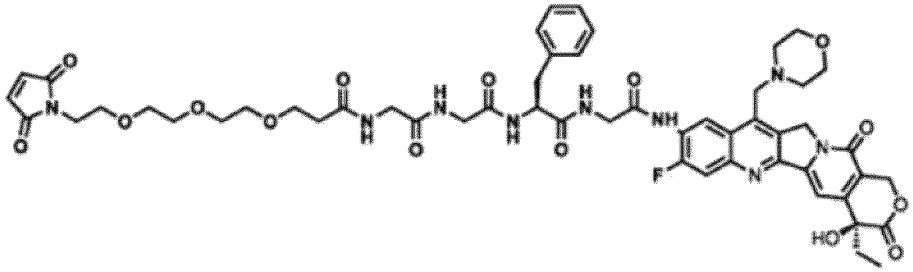
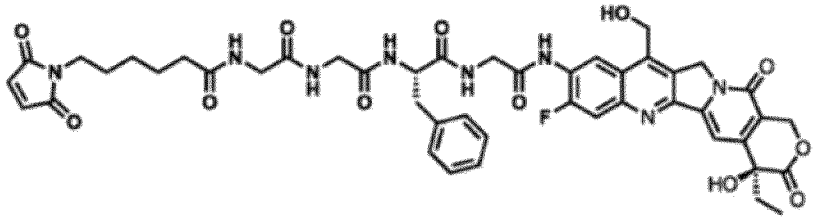
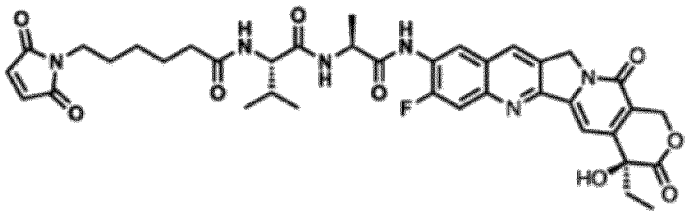
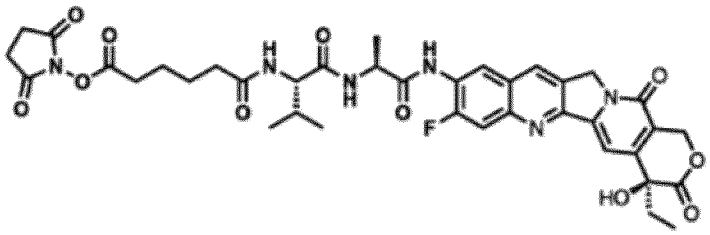
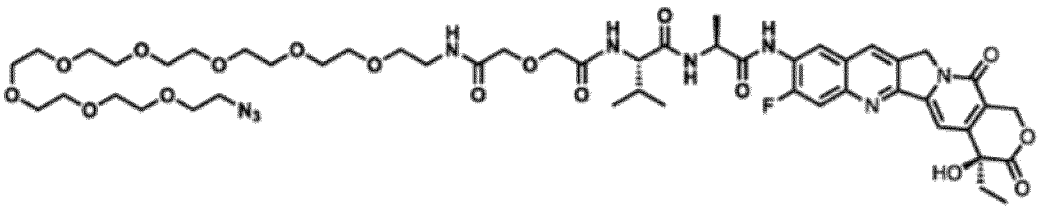
ФИГ. 4 (продолжение)

Таблица 5

Название	Структура
DL: MT-GGFG-Соединение 140	
DL: MT-GGFG-Соединение 141	
DL: MT-GGFG-Соединение 145	
DL: MT-GGFG-Соединение 148	
DL: MC-GGFG-Соединение 140	

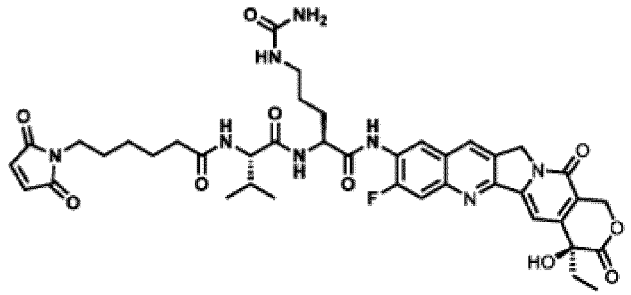
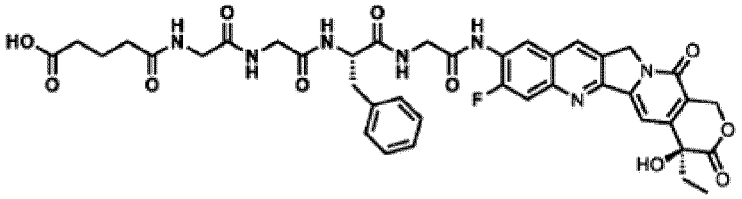
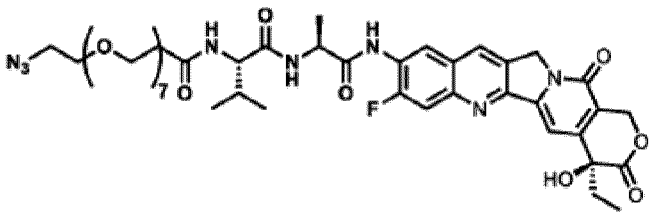
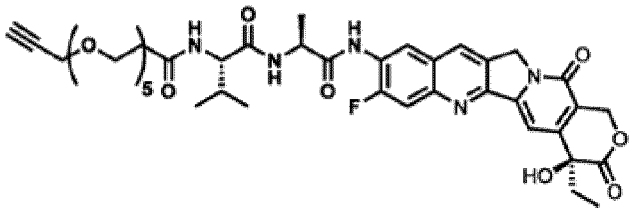
ФИГ. 5

Таблица 5 (продолж.)

Название	Структура
DL: MT-GGFG-Соединение 142	
DL: MC-GGFG-Соединение 141	
DL: MC-VA-Соединение 140 (DL: 201)	
DL: NHC-C-VA-Соединение 140	
DL: Азидо-PEG8-VA-Соединение 140	

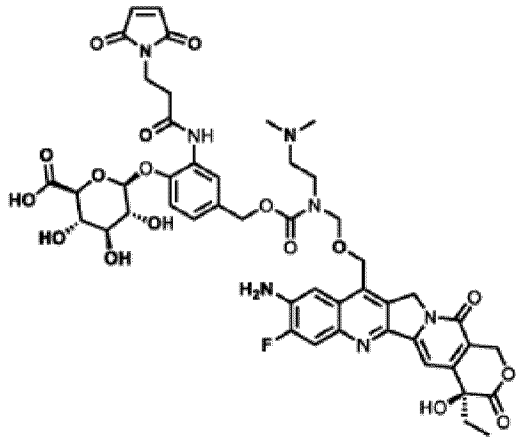
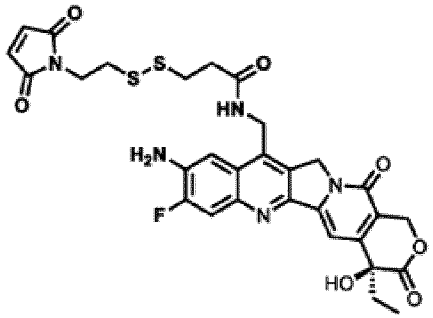
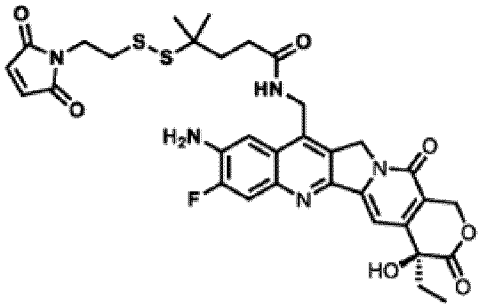
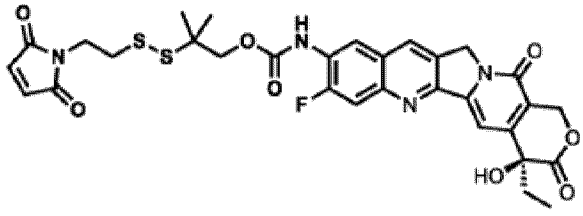
ФИГ. 5 (продолжение)

Таблица 6

Название	Структура
DL: 200	
DL: 202	
DL: 203	
DL: 204	

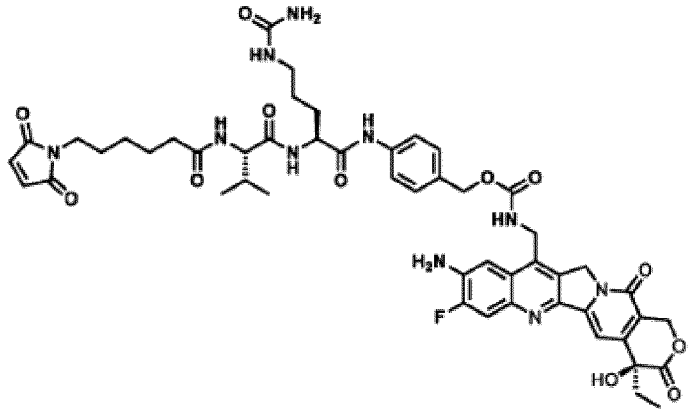
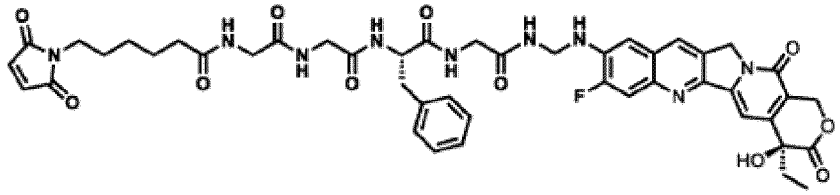
ФИГ. 6

Таблица 6 (продолж.)

Название	Структура
DL: 205	
DL: 206	
DL: 207	
DL: 208	

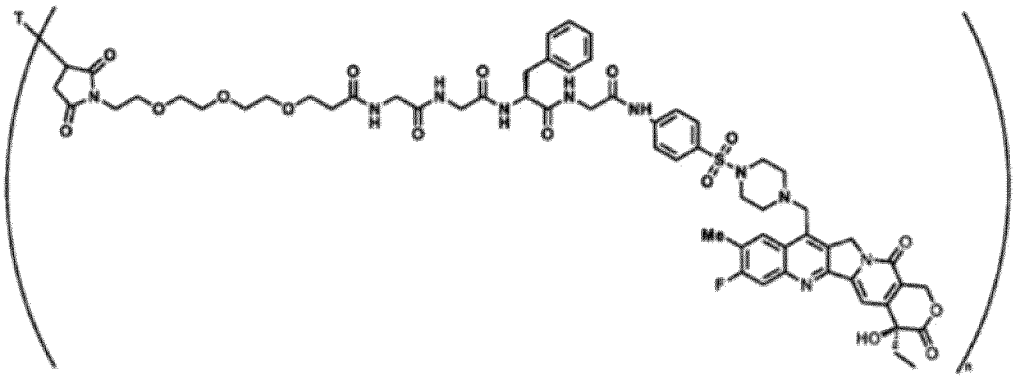
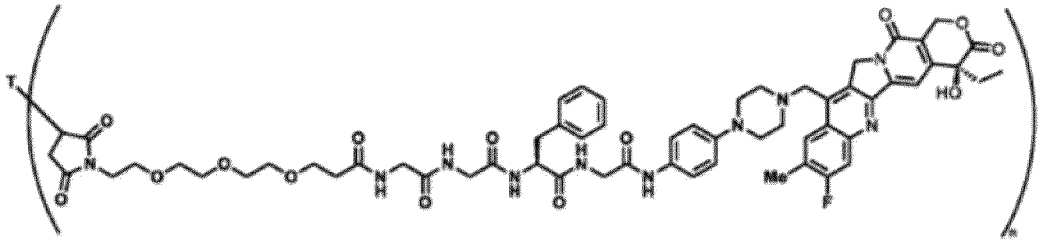
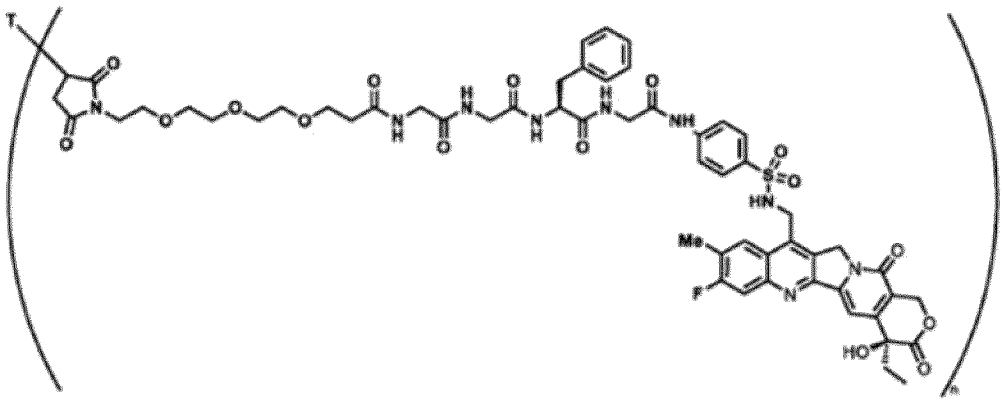
ФИГ. 6 (продолжение)

Таблица 6 (продолж.)

Название	Структура
DL: 209	
DL: 210	

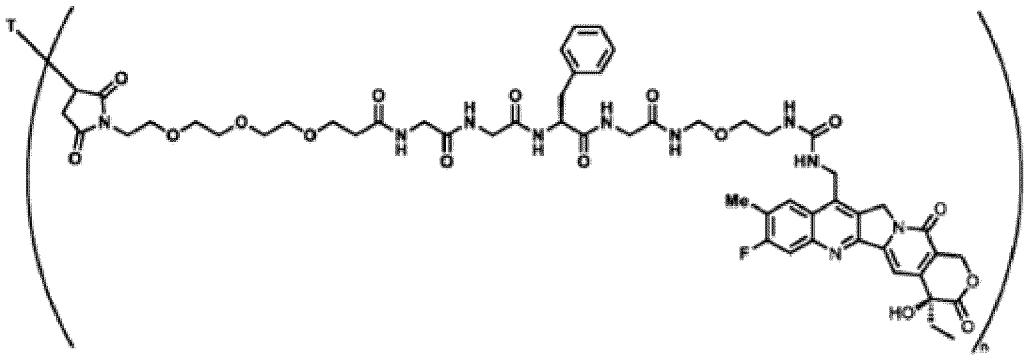
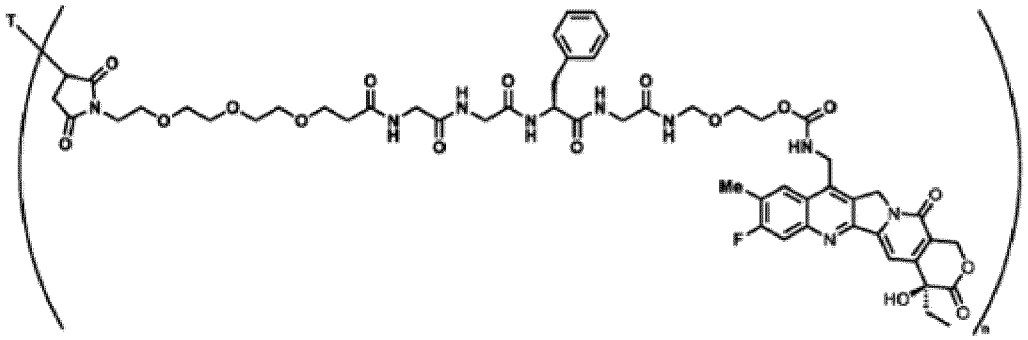
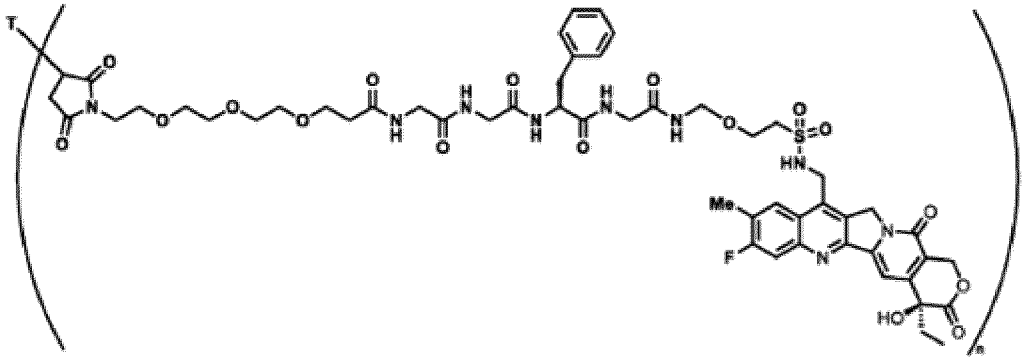
ФИГ. 6 (продолжение)

Таблица 7

Название	Структура
DC: MT-GGFG-Соединение 104	
DC: MT-GGFG-Соединение 108	
DC: MT-GGFG-Соединение 127	

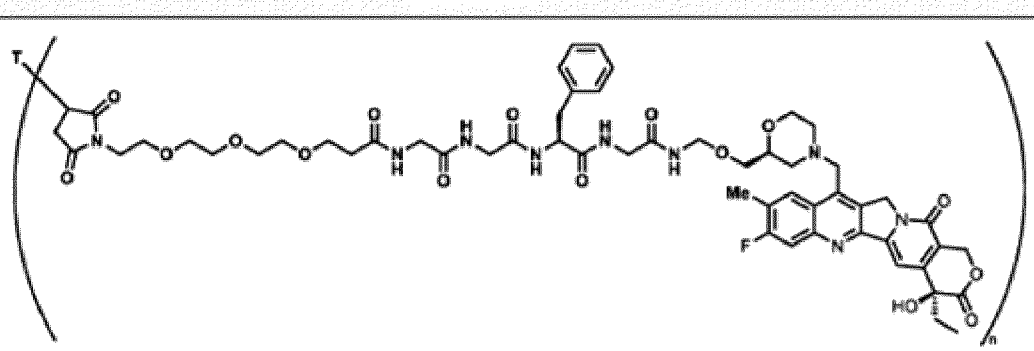
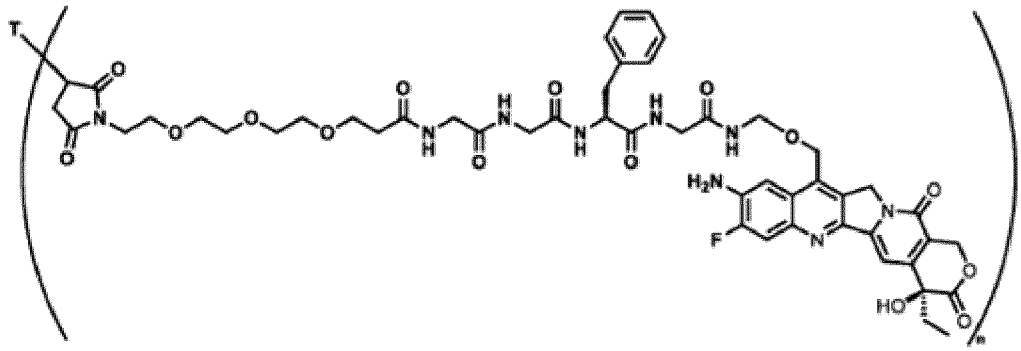
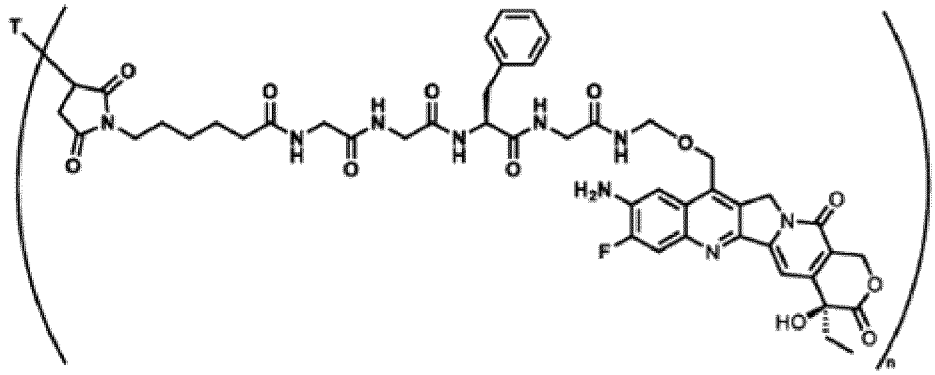
ФИГ. 7

Таблица 7 (продолж.)

Название	Структура
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 136	
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 139	
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 129	

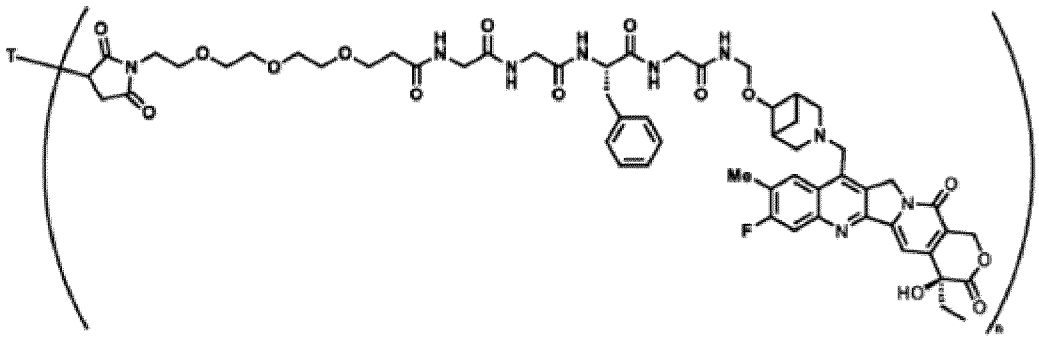
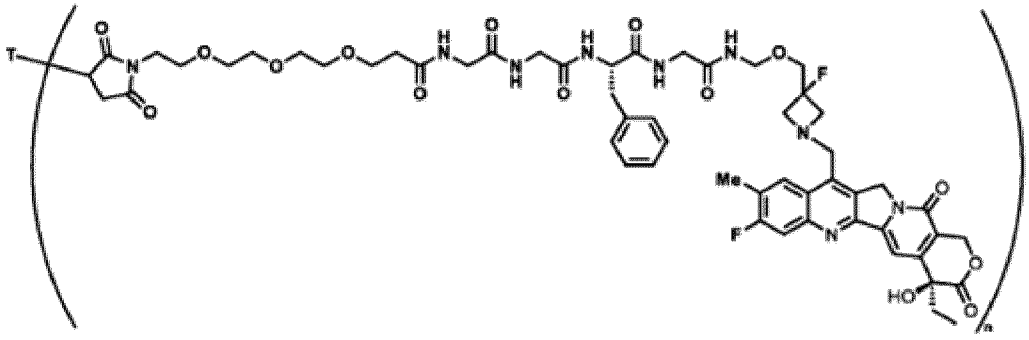
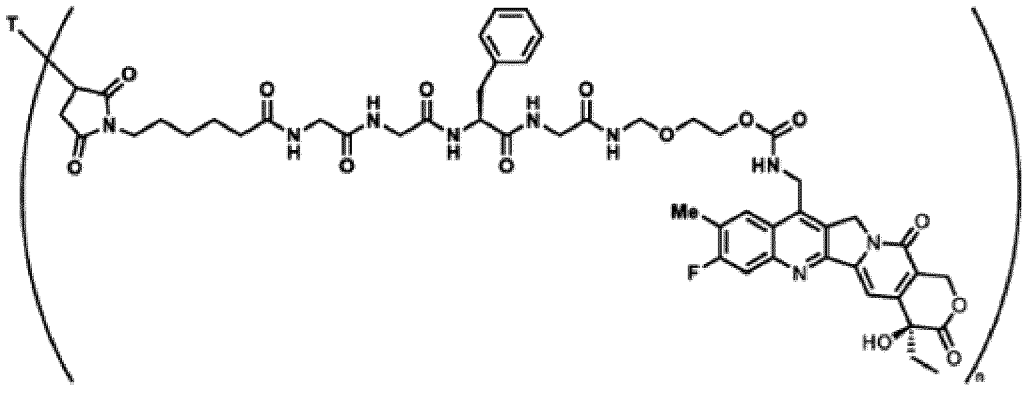
ФИГ. 7 (продолжение)

Таблица 7 (продолж.)

Название	Структура
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 113	
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 141	
DC: MC-GGFG-AM-Соединение 141	

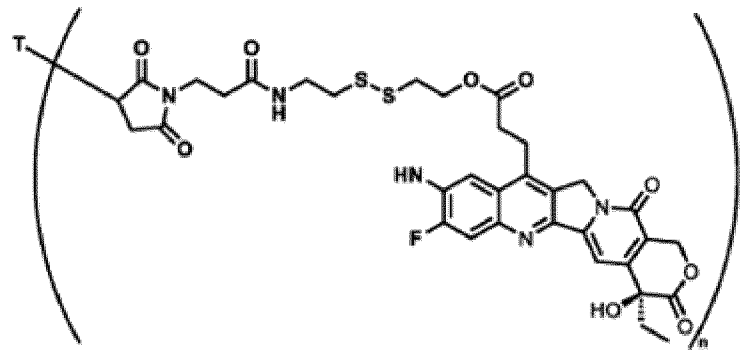
ФИГ. 7 (продолжение)

Таблица 7 (продолж.)

Название	Структура
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 117	
DC: MT-GGFG-AM-Соединение 118	
DC: MC-GGFG-AM-Соединение 139	

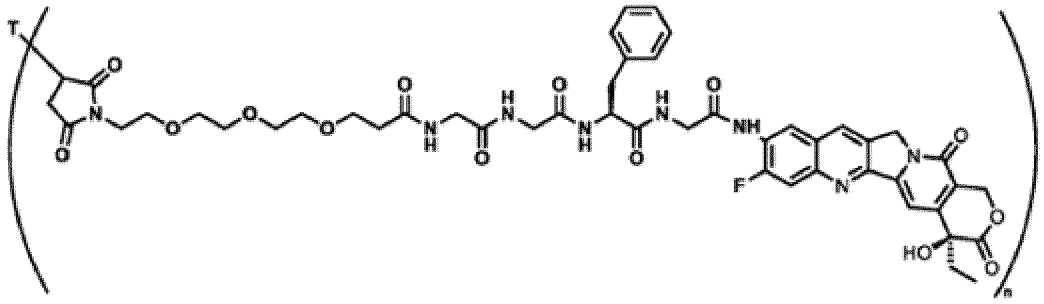
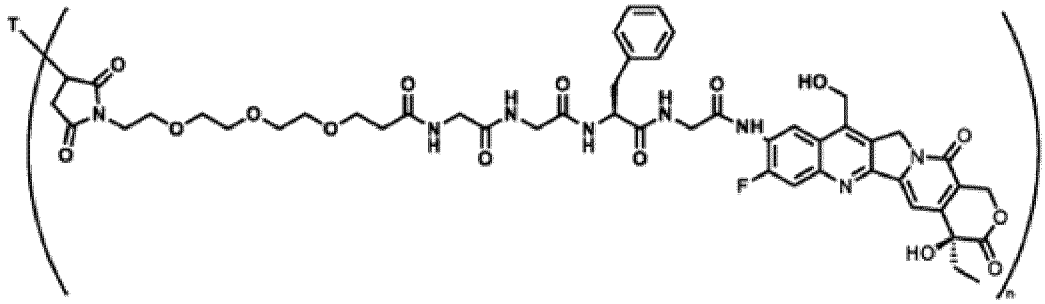
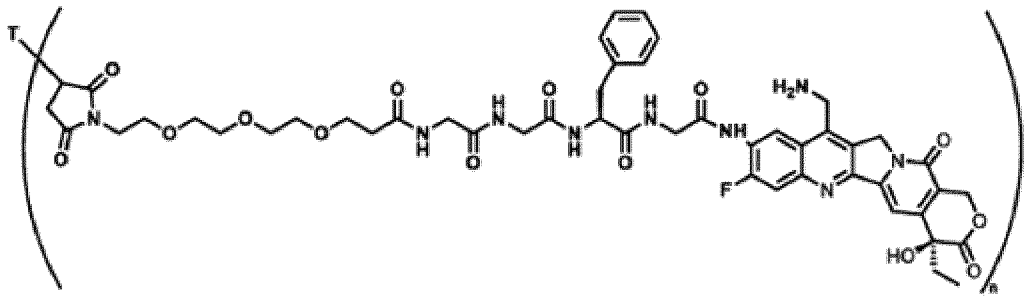
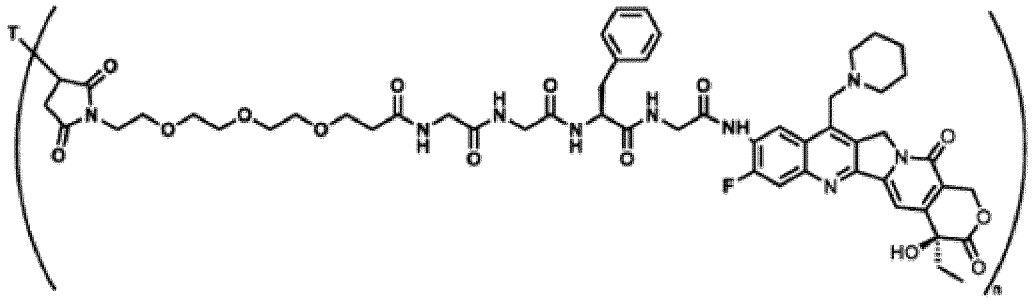
ФИГ. 7 (продолжение)

Таблица 7 (продолж.)

Название	Структура
DC: DiS-Соединение 145	

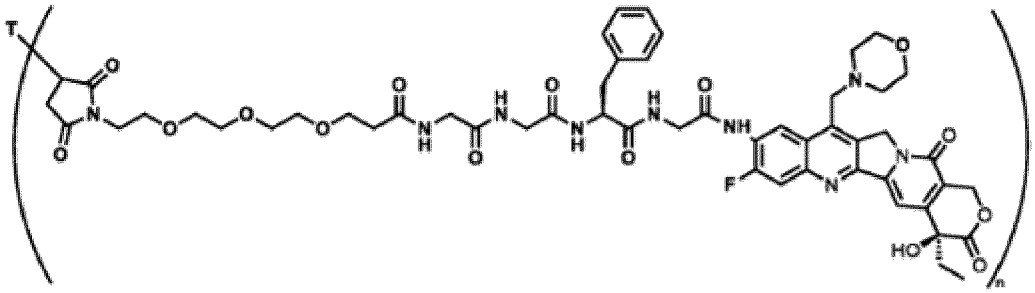
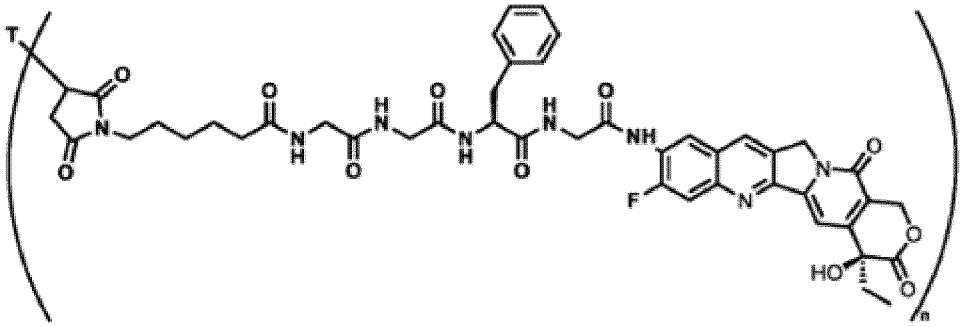
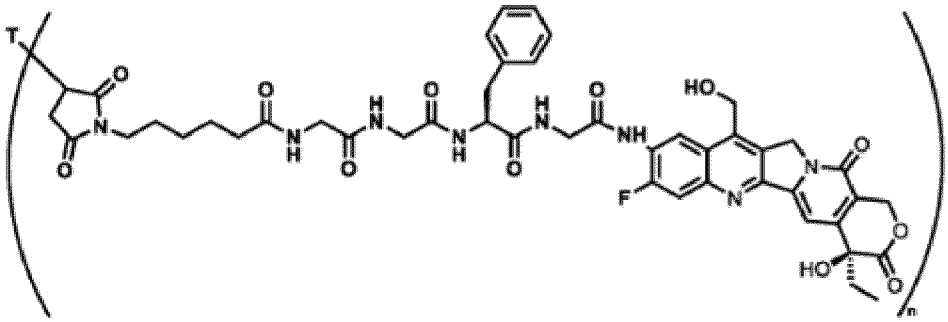
ФИГ. 7 (продолжение)

Таблица 8

Название	Структура
DC: MT-GGFG-Соединение 140	
DC: MT-GGFG-Соединение 141	
DC: MT-GGFG-Соединение 145	
DC: MT-GGFG-Соединение 148	

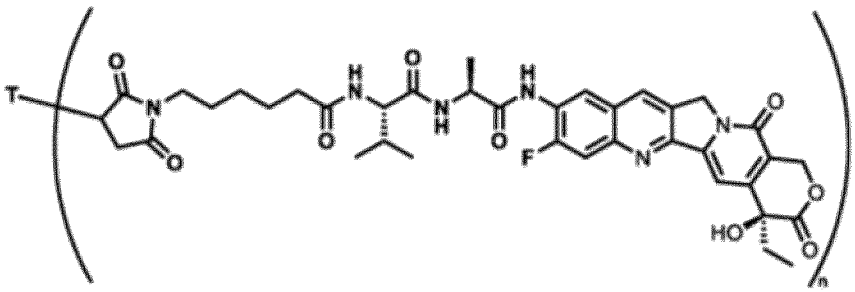
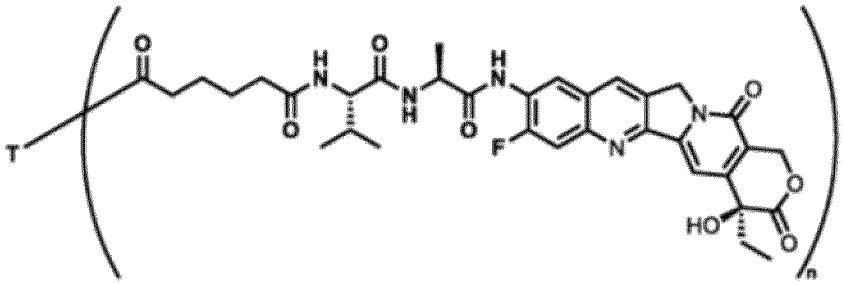
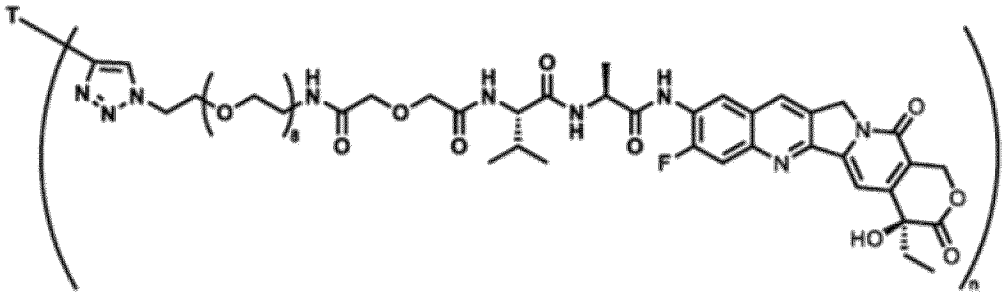
ФИГ. 8

Таблица 8 (продолж.)

Название	Структура
DC: MT-GGFG-Соединение 142	
DC: MC-GGFG-Соединение 140	
DC: MC-GGFG-Соединение 141	

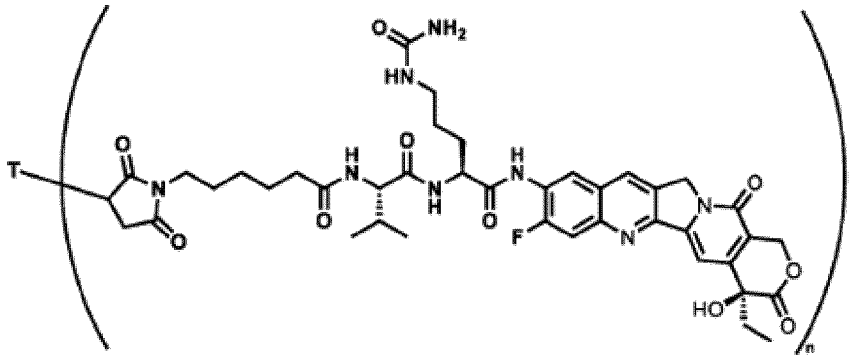
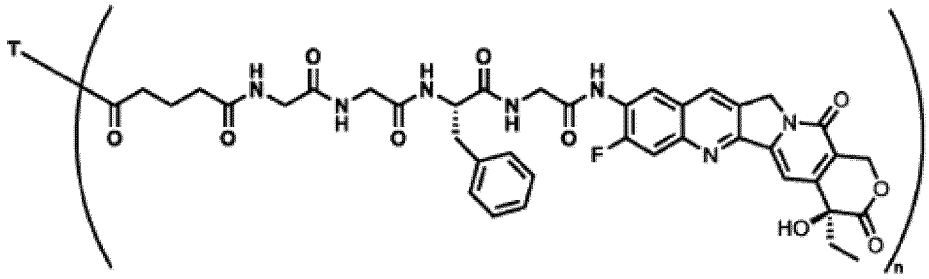
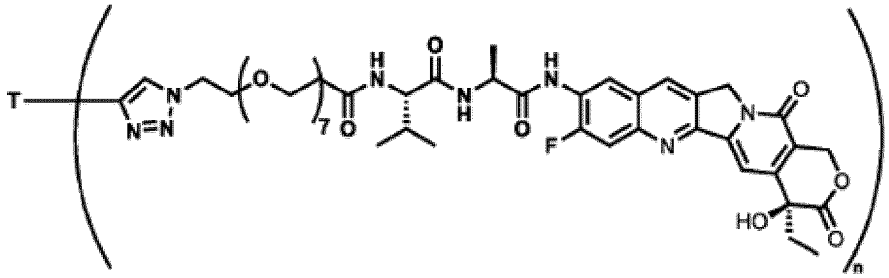
ФИГ. 8 (продолжение)

Таблица 8 (продолж.)

Название	Структура
DC: MC-VA-Соединение 140 (DC: 301)	
DC: NHC-C-VA-Соединение 140	
DC: Азидо-PEG8-VA-Соединение 140	

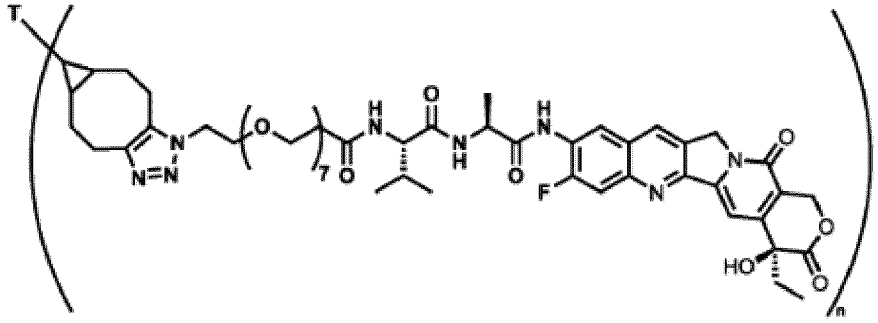
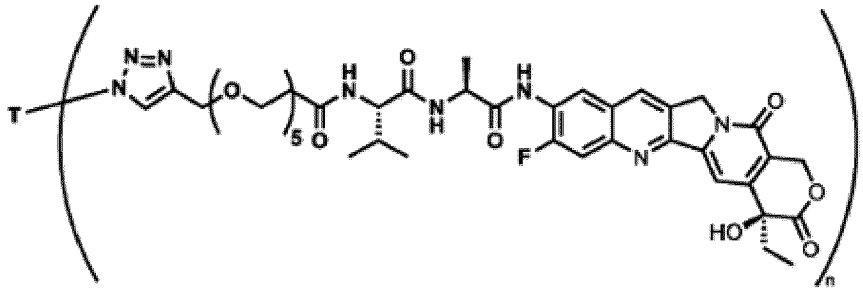
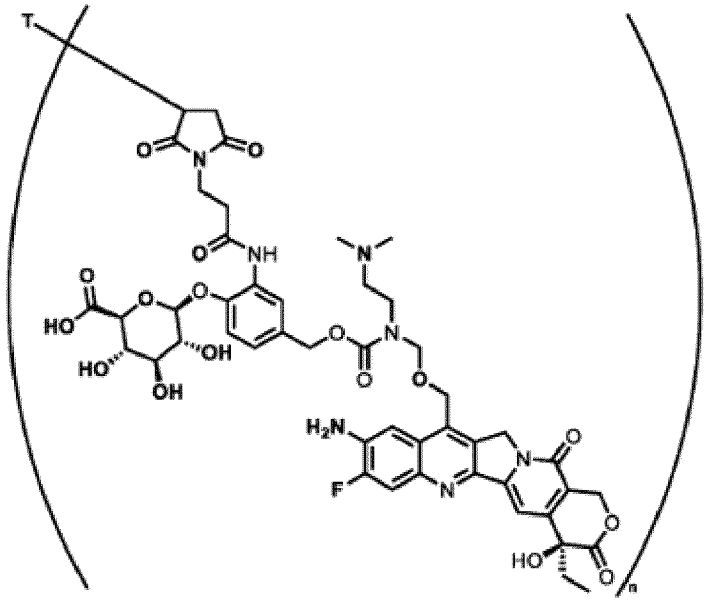
ФИГ. 8 (продолжение)

Таблица 9

Название	Структура
DC: 300	
DC: 302	
DC: 303a	

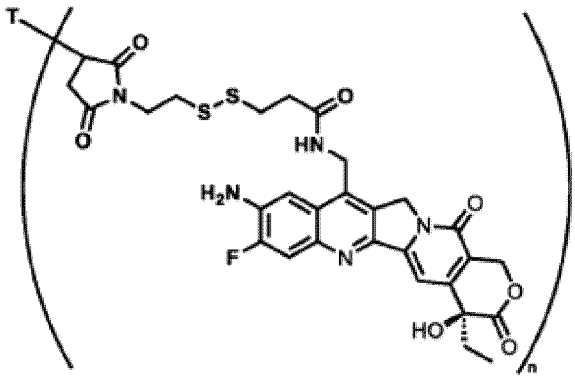
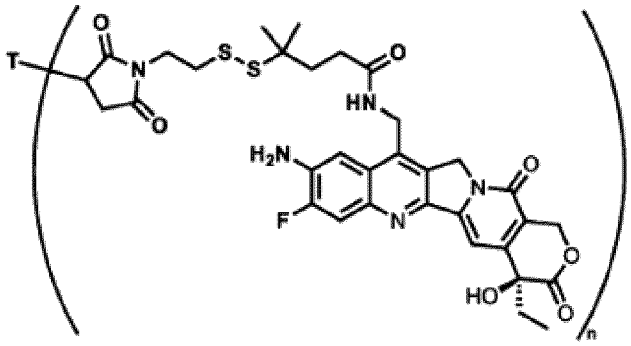
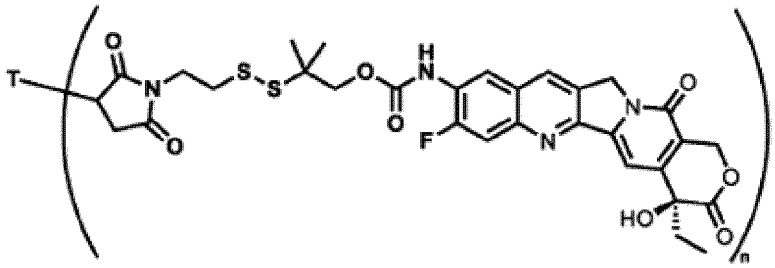
ФИГ. 9

Таблица 9 (продолж.)

Название	Структура
DC: 303b	
DC: 304	
DC: 305	

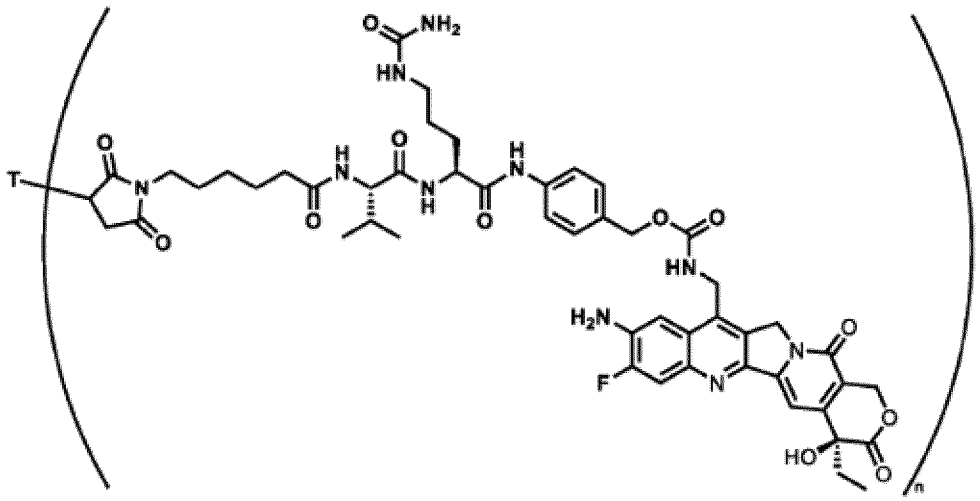
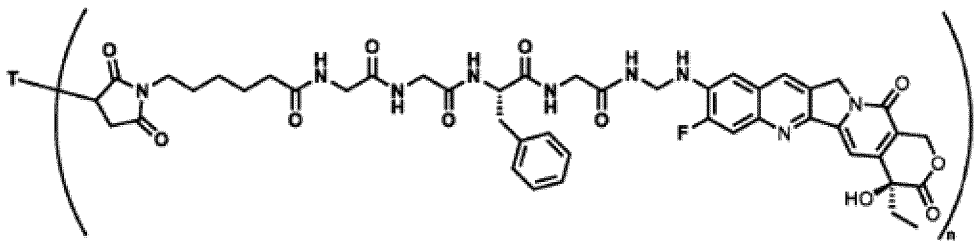
ФИГ. 9 (продолжение)

Таблица 9 (продолж.)

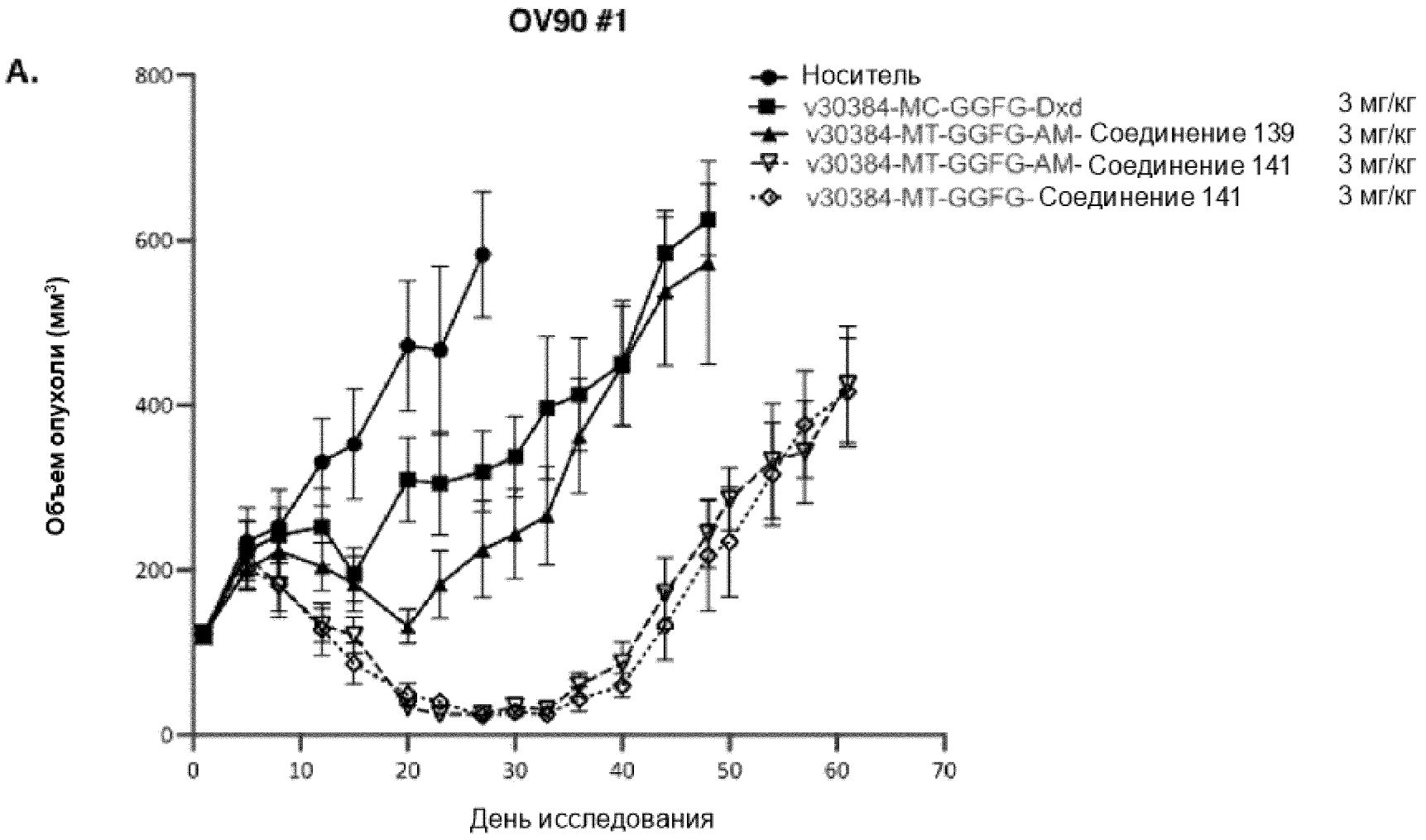
Название	Структура
DC: 306	
DC: 307	
DC: 308	

ФИГ. 9 (продолжение)

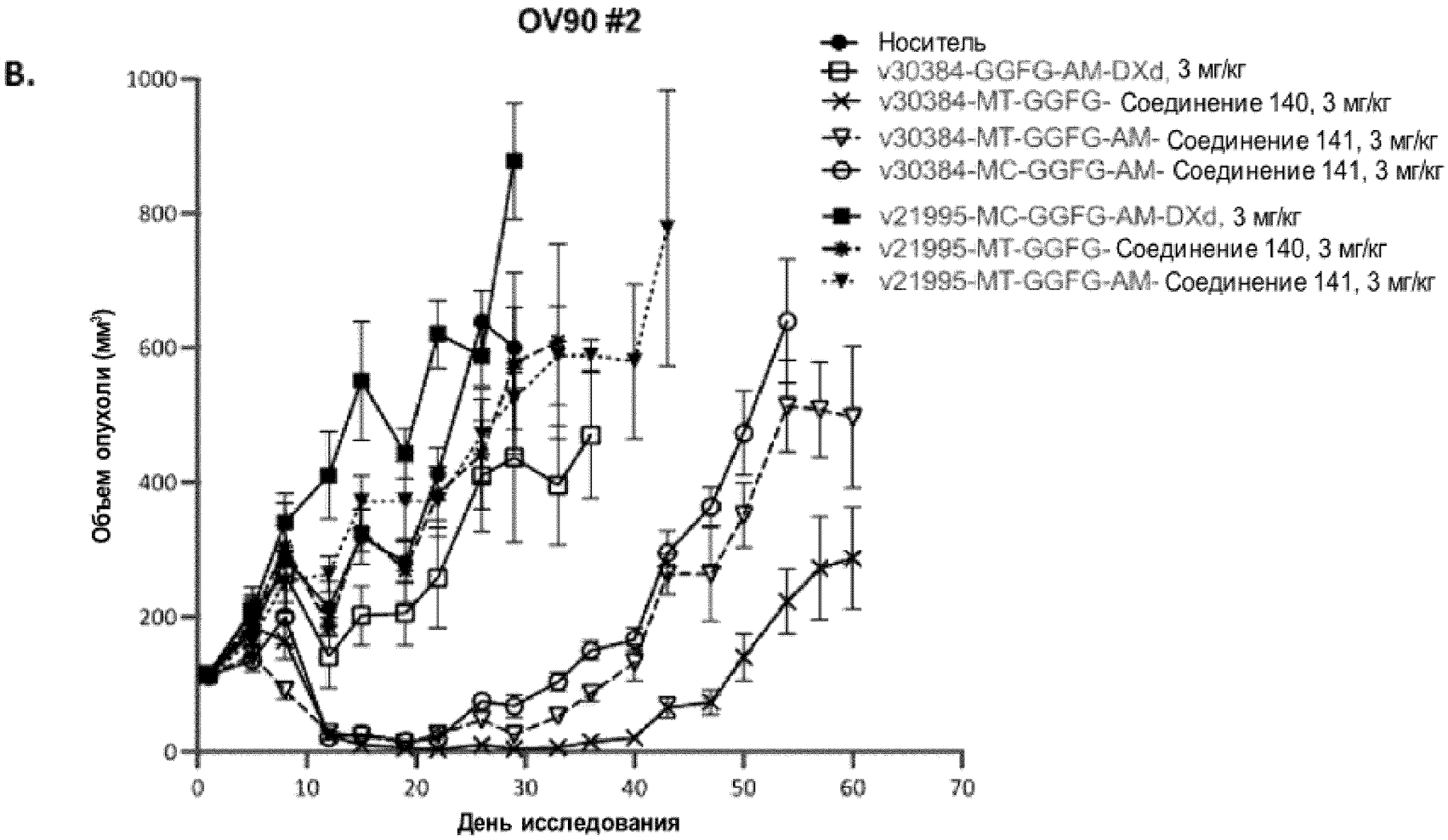
Таблица 9 (продолж.)

Название	Структура
DC: 309	
DC: 310	

ФИГ. 9 (продолжение)

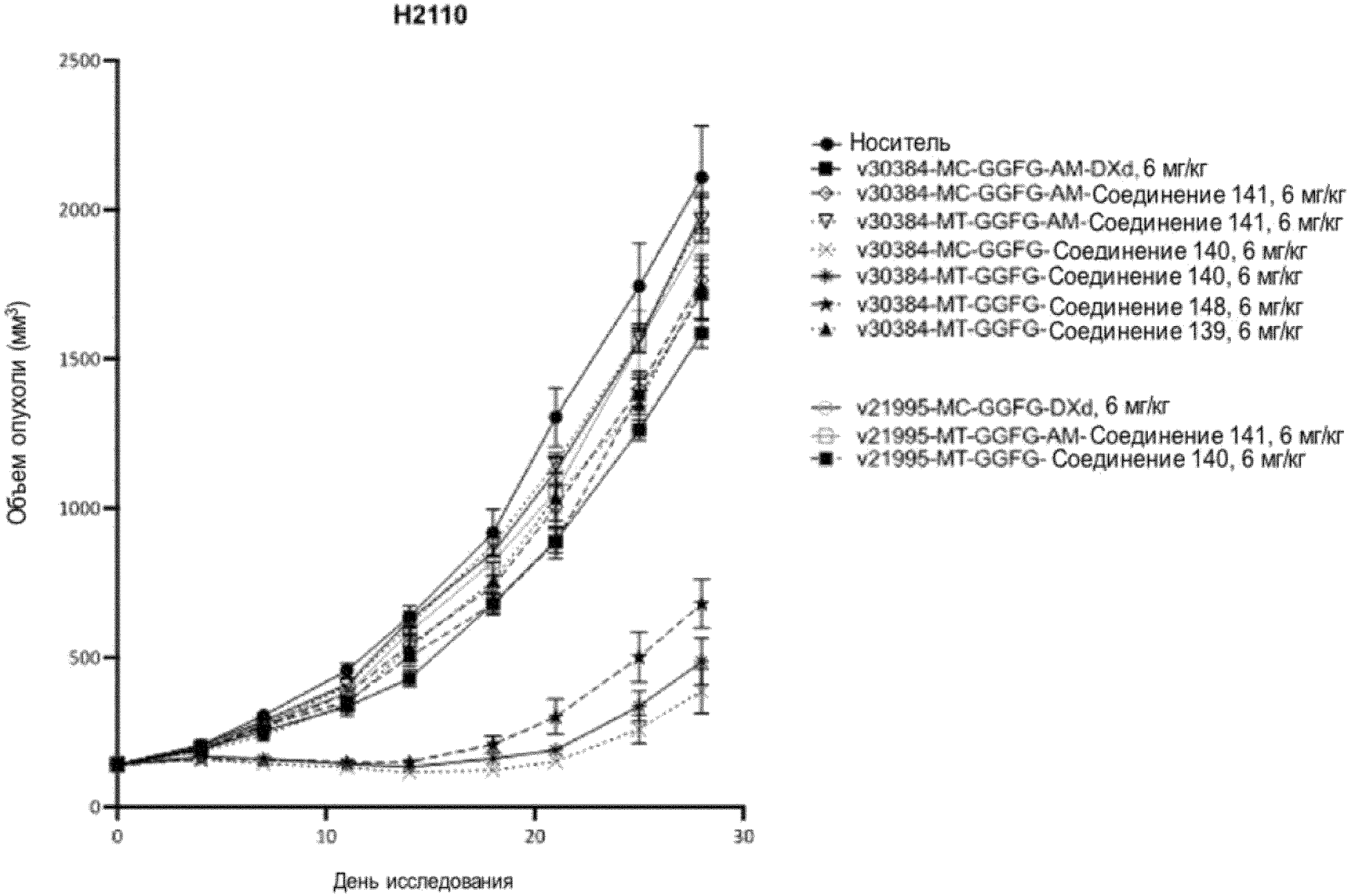

A.
OV90 #1
Носитель
v30384-MC-GGFG-Dxd 3 мг/кг
v30384-MT-GGFG-AM- Соединение 139 3 мг/кг
v30384-MT-GGFG-AM- Соединение 141 3 мг/кг
v30384-MT-GGFG- Соединение 141 3 мг/кг
Объем опухоли (мм3)
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
70
День исследования

ФИГ. 10А


B.
OV90 #2
Носитель
v30384-GGFG-AM-DXd, 3 мг/кг
v30384-MT-GGFG- Соединение 140, 3 мг/кг
v30384-MT-GGFG-AM- Соединение 141, 3 мг/кг
v30384-MC-GGFG-AM- Соединение 141, 3 мг/кг
v21995-MC-GGFG-AM-DXd, 3 мг/кг
v21995-MT-GGFG- Соединение 140, 3 мг/кг
v21995-MT-GGFG-AM- Соединение 141, 3 мг/кг
Объем опухоли (мм³)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
60
70
День исследования

ФИГ. 10В

C.


H2110
Объем опухоли (мм3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
День исследования
Носитель
v30384-MC-GGFG-AM-DXd, 6 мг/кг
v30384-MC-GGFG-AM-Соединение 141, 6 мг/кг
v30384-MT-GGFG-AM-Соединение 141, 6 мг/кг
v30384-MC-GGFG-Соединение 140, 6 мг/кг
v30384-MT-GGFG-Соединение 140, 6 мг/кг
v30384-MT-GGFG-Соединение 148, 6 мг/кг
v30384-MT-GGFG-Соединение 139, 6 мг/кг
v21995-MC-GGFG-DXd, 6 мг/кг
v21995-MT-GGFG-AM-Соединение 141, 6 мг/кг
v21995-MT-GGFG-Соединение 140, 6 мг/кг

ФИГ. 10C