



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК
C07D 305/14 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012157041/04, 27.05.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.05.2010 CN 201010184541.6

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2014 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 10.12.2016 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CN 1712399 A, 28.12.2005. Gang Liu 'Chemical and biological research of anti-tumor drug paclitaxel and immunoenhancer muramyl dipeptide conjugate' CHINESE DOCTORAL DISSERTATION & MASTER'S THESES FULL-TEXT DATABASE (DOCTOR) MEDICINE AND HEALTH SCIENCE, 01.01.2006, 191 p.p. RU 2008120699 A, 20.01.2010.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 27.12.2012

(86) Заявка РСТ:
CN 2011/074817 (27.05.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/147330 (01.12.2011)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

ЛЮ Ган (CN),
ЧЖАО Нань (CN),
МА Яо (CN)

(73) Патентообладатель(и):

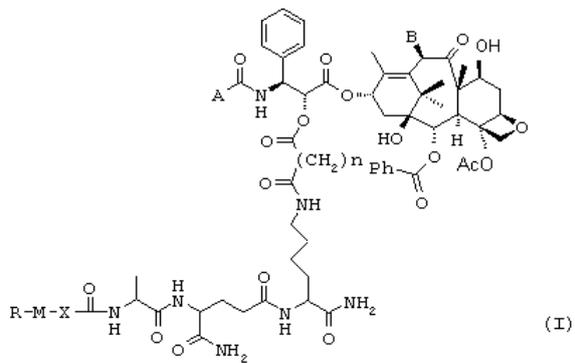
ШЭНЬЧЖЭНЬ САЛУБРИС
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,ЛТД. (CN)

(54) ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ И ПРОТИВОМЕТАСТАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ КОНЬЮГАТА ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к конъюгату двойного действия формулы I, в котором доцетаксел связан с производным мурамилдипептида, что обеспечивает достижение противоопухолевого и противометастатического эффекта. Способ получения конъюгата осуществляют путем комбинации твердофазного и жидкофазного синтеза. Также предложены фармацевтическая

композиция и применение конъюгата для получения противоопухолевых лекарственных средств. 4 н. и 17 з.п. ф-лы, 29 ил., 13 табл., 51 пр.



R U 2 6 0 4 7 1 8 C 2

R U 2 6 0 4 7 1 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 305/14 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012157041/04, 27.05.2011

(24) Effective date for property rights:
27.05.2011

Priority:

(30) Convention priority:
27.05.2010 CN 201010184541.6

(43) Application published: 10.07.2014 Bull. № 19

(45) Date of publication: 10.12.2016 Bull. № 34

(85) Commencement of national phase: 27.12.2012

(86) PCT application:
CN 2011/074817 (27.05.2011)(87) PCT publication:
WO 2011/147330 (01.12.2011)

Mail address:

190000, Sankt-Peterburg, VOKH-1125,
PATENTIKA

(72) Inventor(s):

LJU Gan (CN),
CHZHAO Nan (CN),
MA JAO (CN)

(73) Proprietor(s):

SHENCHZHEN SALUBRIS
FARMASJUTIKALZ KO.,LTD. (CN)(54) **CHEMICAL SYNTHESIS AND ANTICANCER AND ANTIMETASTATIC EFFECTS OF DUAL FUNCTIONAL CONJUGATE**

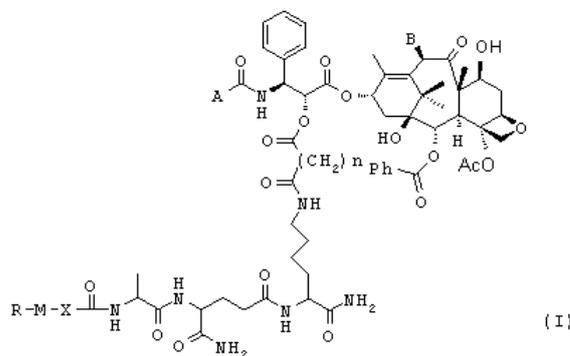
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to dual functional conjugate of formula i, where docetaxel is linked with muramyl dipeptide derivative, which enables to achieve anticancer and antimetastatic effect. Method of producing conjugate is carried out by combination of solid-phase and liquid-phase synthesis.

EFFECT: invention also discloses a pharmaceutical composition and use of conjugate for producing anti-tumour drugs.

21 cl, 29 dwg, 13 tbl, 51 ex



Область техники

Настоящее изобретение относится к группе конъюгатов доцетаксела и производных мурамилдипептида, и синтезу, применению указанных соединений в лечении рака. Изобретение принадлежит к области медицинской технологии.

5 Уровень техники

Американским Национальным Институтом Рака (NCI) было обнаружено, что Паклитаксел (также называемый таксол), выделенный из тиса коротколистного (*Taxus brevifolia*) [1], демонстрирует противоопухолевую активность. Первоначальные исследования механизма действия показали, что паклитаксел является митотическим ингибитором, который приостанавливает рост раковых клеток на стадии G2 и M за счет активации полимеризации и деполимеризации микротрубочек раковой клетки, таким образом предотвращая формирование веретена деления в раковой клетке [2]. Дальнейшие исследования механизма действия показали, что паклитаксел также может использоваться в качестве аналога бактериального липополисахарида (LPS), который проявляет свое противоопухолевое действие, оказывая влияние или изменяя функцию макрофагов в иммунной системе, например, стимулируя экспрессию фактора некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкина-1 (IL-1) в макрофагах [3, 4]. Кроме того, он демонстрирует противоопухолевый эффект, активируя MAP-2 киназу, стимулируя фосфорилирование тирозина раковых клеток [5, 6].

Мурамилдипептид (N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамин, МДП) представляет собой наименьшее структурное звено, проявляющее иммуноадьювантную активность пептидогликанов клеточной стенки микробактерий [7, 8]. МДП, вводимый одновременно или перед введением антигена, усилит иммунный ответ или изменит тип иммунного ответа. Кроме того, мурамилдипептид демонстрирует и другие типы активности, такие как неспецифическая резистентность к инфекции, вызванной палочкой Фридлиндера, кишечной палочкой, синегнойной палочкой, листерией мононуклеоза, грибом *Tritirachium album* и др., неспецифическая резистентность к фибросаркоме, гепатоме и др., и иммунорегуляция [9-13]. Исследования также показали, что МДП, связанный с липополисахаридом (LPS), может существенно стимулировать экспрессию цитокинов макрофагов [14-16].

Основываясь на этом, мы предположили, что паклитаксел, связанный с мурамилдипептидом, также может демонстрировать синергичность. Мы впервые выдвигаем новую идею о том, что связывание химиотерапевтического препарата паклитаксел и иммуностимулятора мурамилдипептида приводит к образованию ряда конъюгатов, и проводятся биологические исследования для проверки предположения о расширении целей химиотерапии за счет ассоциации иммунотерапии с противоопухолевой и в тоже время противо-метастатической [17].

Мы раскрыли две группы конъюгатов в нашем предыдущем патенте [18], которые были получены за счет связывания мурамилдипептида с паклитакселом 2'-гидрокси (2'-O-МТС, Схема 1), или с 3'-амино-производным 3'-N-бензоилпаклитакселом (3'-N-МТС, Схема 1). В ходе исследований *in vitro* мы обнаружили, что конъюгат 2'-O-МТС не только продемонстрировал противоопухолевую активность паклитаксела, но также ассоциировался с макрофагами, что приводило к выработке α TNF- и IL-1 в существенной степени, что означает, что он потенциально предотвращает метастазирование рака. Однако активность 3'-N-МТС конъюгата была не столь значительна, как активность 2'-O-МТС. Исходя из этого мы предварительно определили, что оптимальное положение конъюгатов для связывания будут 2'-гидроксильная группа. К сожалению, конъюгат 2'-O-МТС не показал желаемых результатов в экспериментах *in vivo*, которые могли

Однако мурамилдипептид проявляет несколько побочных эффектов, таких как иммуногенные индуцированные аллергические реакции, лихорадка, воспаление и сонливость, которые ограничивают его клиническое применение. Для того чтобы найти мурамилдипептид с более высокой активностью и меньшим числом побочных эффектов, ученые синтезировали сотни мурамилдипептидных соединений или аналогов и исследовали их биологическую активность. L-треонин-мурамилдипептид получают путем замены L-аланина в молекуле мурамилдипептида на L-треонин, который демонстрирует более высокую иммуноадыювантную активность, нежели чем у мурамилдипептида, но пирогенность в 100 раз ниже. При использовании в качестве адьювантной вакцины, L-треонин-мурамилдипептид не стимулирует макрофаги и противовоспалительный эффект, но стимулирует иммунный ответ введенного антигена, поэтому он является идеальной адьювантной вакциной за счет своего действия, и побочный эффект может быть эффективно отделен [22].

Мурабутид получают путем введения мурамилдипептида в длинную липотропную цепь. Мурабутид может увеличить неспецифическую антибактериальную и противовирусную инфекцию иммунной системы организма и стимулировать активность колониестимулирующего фактора. Кроме того, он хорошо переносится человеком [23-26]. По сравнению с другими экзогенными иммуномодуляторами мурабутид не является пирогенным и способствует высвобождению цитокинами как синергетически, так и избирательно Th1 цитокина, и мурабутид не вызывает воспалительной реакции [27, 28]. Кроме того, мурабутид в сочетании с IFN- α или IL-2 может значительно повысить противоопухолевую активность цитокинов, таким образом повышая противовирусный и противовоспалительный эффект IFN- α [29, 30]. Мурабутид может регулировать функцию макрофагов [31]. Он также может быть использован в лечении хронического гепатита C (HCV), поскольку в сочетании с IFN- α он продемонстрировал синергетический эффект в ходе экспериментов *in vitro* [32].

Мурамилтрипептид фосфатидилэтаноламин (MTP-PE) получают путем введения липофильной длинной цепи в мурамилдипептиды посредством фосфатной связи. MTP-PE может активировать моноциты и макрофаги, тем самым приводя к гибели опухолевых клеток. MTP-PE, инкапсулированный в липосомы (L-MTP-PE), вводимый внутривенно, в основном используют для активации макрофагов в легких, печени и селезенке [33]. Его активность выше от десяти до сотен раз, и пирогенность значительно снижена. Через два часа после внутривенного введения пациентам с метастатической меланомой, фактор некроза опухоли в плазме крови увеличивается в шестнадцать раз, а уровень содержания неоптерина и интерлейкина был существенно повышен [34].

MDP-Lys (L18) получают путем введения липофильной длинной цепи в мурамилдипептиды через лизин. MDP-Lys (L18) может увеличить производство цитокинов, таких как CSFs, IL-1, IL-6, -Lys (L18) может увеличить проит.д., которые играют важную роль в регулировании кроветворной системы [35-36]. Кроме того, MDP-Lys (L18) обладает сильным антиинфекционным, противоопухолевым эффектом [37].

MDP-C получают путем введения ароматической конъюгированной системы в мурамилдипептиды посредством лизина. MDP-C способен стимулировать сильную цитотоксическую активность макрофагов против P388 клеток лейкемии, он может также вводить стимулировать выработку мастоцитомы P815 цитотоксическими T-лимфоцитами (CTL). Сообщают, что MDP-C стимулирует дендритные клетки (BMDC) костного мозга мышей вырабатывать цитокины IL-2 и IL-12 (интерлейкин), и он также может быть использован как эффективный иммуностимулятор, поскольку он проявляет активность в отношении стимуляции выработки цитотоксическими T-лимфоцитами

интерферона- γ . Низкие дозы MDP-C могут значительно и синергично способствовать пролиферации лимфоцитов селезенки мыши, вызванной Конканавалином А (ConA). Кроме того, MDP-C может увеличить экспрессию молекул поверхности дендритных клеток костного мозга, таких как CD11c, МНС I и молекулы-1 клеточной адгезии.

5 Кроме того, MDP-C в экспериментах *in vitro* может быть значительно повышать за счет производства антител и специфичного поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) Т-клеток, реакция иммунной системы на HBsAg у трансгенных мышей с вирусом гепатита В была существенно усилена [38, 39].

10 Адамантантиламиддипептид (AdDP) получается путем соединения карбоксильного конца дипептидного фрагмента в молекуле t мурамилдипептида с амантадином. AdDP является безопасным и демонстрирует противовирусную антибактериальную активность. По сравнению с другими аналогами MDP, его биодоступность выше [40]. AdDP может улучшить гуморальный иммунитет у BALB / с мышей и кроликов в сочетании с белком иммуногена перорально или перитонеально [41].

15 Также были получены циклические аналоги мурамилдипептида, не содержащие сахарных остатков, путем выделения из природных веществ, такие как FK-156 и FK-565. Они продемонстрировали антибактериальную, противовирусную и противоопухолевую активность[42].

Ссылки

20 [1] Mansukhlal C. Wani, Harold Lawrence Taylor, Monroe E. Wall, Philip Coggon, Andrew T. McPhail; Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*; J. Am. Chem. Soc.; 1971, 93(9), 2325-2327.

[2] Peter B. Schiff and Susan B. Horwitz; Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, 77(3), 1561-1565.

25 [3] A.H. Ding, F. Porteu, E. Sanchez, and C.F. Nathan; Shared actions of endotoxin and taxol on TNF receptors and TNF release; Science; 1990, 20, 370-372.

[4] Christian Bogdan and Aihao Ding; Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor α and interleukin-1 in macrophages; Journal of Leukocyte Biology; 1992, 52, 119-121.

30 [5] B. Brugg and A Matus; Phosphorylation determines the binding of microtubule-associated protein 2 (MAP2) to microtubules in living cells; J. Cell Biol.; 1991, 114(4), 735-743.

[6] Carboni, J., Singh, C., Tepper, M.; Cancer Institute Workshop on Taxol and *Taxus*, Alexandria, V.A.; NCI, 1992.

35 [7] Ellouz F., Adam A., Ciorbaru R., et al; Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives; Biochem. Biophys. Res. Commun.; 1974, 59, 1317-1325.

[8] Adam, A., Ciorbaru, R., Ellouz, F., Petit, J.F. and Lederer, E.; Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans; Biochem. Biophys. Res. Commun.; 1974, 56(3), 561-567.

40 [9] F. Audibert, L. Chédid, P. Lefrancier, J. Choay; Distinctive adjuvanticity of synthetic analogs of mycobacterial water-soluble components; Cellular Immunology; 1976, 21, 243-249.

[10] M.A. Parant, F.M. Audibert, L.A Chedid, M.R. Level, P.L. Lefrancier, J.P. Choay, and E. Lederer; Immunostimulant activities of a lipophilic muramyl dipeptide derivative and of desmuramyl peptidolipid analogs; Infect. Immun.; 1980, 27, 826-831.

45 [11] Adam A., Petit J.F., Chedid L.; Influence of a synthetic adjuvant (MDP) on qualitative and quantitative changes of serum globulins; Immunology; 1978, 35(6), 963-970.

[12] Dietrich F.M., Hochkeppel H.K., Lukas B.; Enhancement of host resistance against virus infections by MTP-PE, a synthetic lipophilic muramyl peptide - increased survival in mice and

guinea pigs after single drug administration prior to infection, and the effect of MTP-PE on interferon levels in sera and lungs; *Int. J. Immunopharmacol*; 1986, 8, 931-932.

[13] Adam A., Lederer E.; Muramyl peptides: immunomodulators, sleep factors, and vitamins; *Med. Res. Rev.*, 1984, 4(2), 111-152.

5 [14] Anton V. Gorbachev, Nancy A. Dilulio, and Robert L.; Fairchild IL-12 augments CD81 T cell development for contact hypersensitivity responses and circumvents Anti-CD154 antibody-mediated inhibition; *The Journal of Immunology*, 2001, 167, 156-162.

[15] Alexandre A. Vetcher, Marek Napierala, Ravi R. Iyer, Paul D. Chastain, Jack D. Griffith, and Robert D.; Wells sticky DNA a long GAA·GAA·TTC triplex that is formed intramolecularly,
10 in the sequence of intron 1 of the frataxin gene; *J. Biol. Chem.*; 2002, 277, 39217-39227.

[16] C.L. Contel, N. Temime, D.J. Charron, and M.A. Parant; Modulation of lipopolysaccharide-induced cytokine gene expression in mouse bone marrow-derived macrophages by muramyl dipeptide; *The Journal of Immunology*; 1993, 150, 4541-4549.

[17] Xuqin Li, Junli Yu, Song Xu, Nan Wang, Hongzhen Yang, Zheng Yan, Guifang Cheng,
15 Gang Liu; Chemical conjugation of muramyl dipeptide and paclitaxel to explore the combination of immunotherapy and chemotherapy for cancer; *Glycoconj J.*; 2008, 25(5), 415-425.

[18] Патент № 200510081265 X.

[19] Toshiyuki Harada, Shigeaki Ogura, Koichi Yamazaki, Ichiro Kinoshita, Tomoo Itoh, Hiroshi Isobe, Katsushige Yamashiro, Hirotohi Dosaka-Akita, Masaharu Nishimura;
20 Predictive value of expression of P53, Bcl-2 and lung resistance-related protein for response to chemotherapy in non-small cell lung cancers; *Cancer Science*; 2005, 94(4), 394-399.

[20] David L. Morse, Heather Gray, Claire M. Payne, and Robert J. Gillies; Docetaxel induces cell death through mitotic catastrophe in human breast cancer cells; *Mol Cancer Ther*; 2005, 4, 1495-1504.

25 [21] Yu Q, Gao J.X., He X.S., et al; Docetaxel induces apoptosis and regulates expressions of bax and bcl-2 protein in human breast carcinoma MCF-7 Cells; *Cancer Res. Pre. Treatment*, 2006, 33(6), 388-390.

[22] Deborah A. Eppstein, Noelene E. Byars, Anthony C. Allison; New adjuvants for vaccines containing purified protein antigens; *Advanced Drug Delivery Reviews* 1990, 4, 233-253.

30 [23] L.A. Chedid, M.A. Parant, F.M. Audibert, G.J. Riveau, F.J. Parant, E. Lederer, J.P. Choay, and P.L. Lefrancier; Biological activity of a new synthetic muramyl peptide adjuvant devoid of pyrogenicity; *Infection and Immunity*; 1982, 35, 417-424.

[24] Chomel J.J., Simon-Lavoine N., Thouvenot D., Valette M., Choay J., Chedid L., Aymard M.; Prophylactic and therapeutic effects of murabutide in OF1 mice infected with influenza A
35 and B viruses; *International Journal of Immunopharmacology*; 1985, 7(3), 346-347.

[25] George M. Bahr, Edith Darcissac, Dorian Bevec, Peter Dukor, Louis Chedid; Immunopharmacological activities and clinical development of muramyl peptides with particular emphasis on murabutide; *International Journal of Immunopharmacology*; 1995 17(2), 117-131.

40 [26] A. Galelli, P. Lefrancier, and L. Chedid; Colony-stimulating activity induced by synthetic muramyl peptides: variation with chemical structure and association with anti-infectious activity; *Infection and Immunity*; 1984, 46, 495-500.

[27] George M. Bahr, Edith Darcissac, Philippe R. Pouillart, Louis A. Chedid; Synergistic effects between recombinant interleukin-2 and the synthetic immunomodulator murabutide: selective enhancement of cytokine release and potentiation of antitumor activity; *Journal of
45 Interferon and Cytokine Research*; 1996, 16(2), 169-178.

[28] Edith C.A. Darcissac, George M. Bahr, Philippe R. Pouillart, Gilles J. Riveau, Monique A. Parant; Selective potentiation of cytokine expression in human whole blood by murabutide, a muramyl dipeptide analogue; *Cytokine*, 1996, 8, 658-666.

[29] George M. Bahr, Philippe R. Pouillart, Louis A Chedid; Enhancement in vivo of the antiinflammatory and antitumor activities of type I interferon by association with the synthetic immunomodulator murabutide; *Journal of Interferon and Cytokine Research*; 1996, 16(4), 297-306.

5 [30] Philippe R. Pouillart, Françoise M. Audibert, Louis A Chedid, Pierre L. Lefrancier, George M. Bahr; Enhancement by muramyl peptides of the protective response of interferon- α/β against encephalomyocarditis virus infection; *International Journal of Immunopharmacology*; 1996, 18 (3), 183-192.

[31] Gilles J. Riveau, Beatrice G. Brunel-Riveau, Françoise M. Audibert, Louis A. Chedid;
10 Influence of a muramyl dipeptide on human blood leukocyte functions and their membrane antigens; *Cellular Immunology*; 1991, 134, 147-156.

[32] E. C. A. Darcissac, V. Vidal, M. Guillaume, J.J. Thebault, G.M. Bahr; Clinical tolerance and profile of cytokine induction in healthy volunteers following the simultaneous administration of IFN- α and the synthetic immunomodulator murabutide; *Journal of Interferon and Cytokine*
15 *Research*; 2001, 21(9), 655-661.

[33] (a). Nardin A., Lefebvre M.L., Labroquere K., Faure O., Abastado J.P.; Liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine: targeting and activating macrophages for adjuvant treatment of osteosarcoma; *Current Cancer Drug Targets*; 2006, 6, 123-133.

(b). Meyers Paul A., Schwartz Cindy L., et al; A randomized, prospective trial of the addition
20 of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate; *J. Clin. Oncol.*; 2005, 23(9), 2004-2011.

[34] Liebes L., Walsh C.M., Chachoua A., et al; Modulation of monocyte functions by muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine in a phase II study in patients with metastatic melanoma; *J. Natl. Cancer. Inst.*; 1992, 84, 694-699.

25 [35] Y. Osada, T. Otani, M. Sato, T. Une, K. Matsumoto, and H. Ogawa; Polymorphonuclear leukocyte activation by a synthetic muramyl dipeptide analog; *Infection and Immunity*; 1982, 38, 848-854.

[36] Kenji Namba, Eiko Yamamura, Hironobu Nitani, Tsuyoshi Otani, Ichiro Azuma; Romurtide, a synthetic muramyl dipeptide derivative, promotes megakaryocytopoiesis through
30 stimulation of cytokine production in nonhuman primates with myelosuppression; *Vaccine*, 1997, 15(4), 405-413.

[37] Ichiro Azuma, Tsukasa Seya; Development of immunoadjuvants for immunotherapy of cancer; *International Immunopharmacology*; 2001, 1(7), 1229-1392.

[38] Hong-Zhen Yang, Song Xu, Xue-Yan Liao, Suo-De Zhang, Zheng-Lun Liang, Bai-He
35 Liu, Jin-Ye Bai, Chao Jiang, Jian Ding, Gui-Fang Cheng, and Gang Liu; A novel immunostimulator, N₂-[α -O-Benzyl-N-(acetylmuramyl)-I-alanyl-d-isoglutaminyl]-N₆-trans-(m-nitrocinnamoyl)-I-lysine, and its adjuvancy on the hepatitis B surface antigen; *J. Med. Chem.*; 2005, 48(16), 5112-5122.

[39] Патент CN 1609118 A[40] P. Walder, E. Buchar, Z Machkova, T. Vrba, M. Flegel,
40 I. Janků, K. Mas'ek; Pharmacokinetic profile of the immunomodulating compound adamantylamide dipeptide(AdDP), a muramyl dipeptide derivative in mice; *Immuno-pharmacology and Immunotoxicology*, 1991, 13(1 and 2), 101-119.

[41] Pablo D. Becker, Ricardo S. Corral, Carlos A. Guzmán, Saul Grinstein; Adamantylamide
45 dipeptide as effective immunoadjuvant in rabbits and mice; *Vaccine*; 2001, 19(32), 4579-4903.

[42] A.M. Kolodziejczyk, A.S. Kolodziejczyk, S. Stoev; New convenient synthesis of immunostimulating peptides containing meso-diaminopimelic acid Syntheses of FK-565 and FK-156; *International Journal of Peptide and Protein Research*; 1992, 39(4), 382-387.

Подробное описание изобретения

Техническая проблема, решаемая с помощью настоящего изобретения, заключается в обеспечении ряда конъюгатов, обладающих противоопухолевой и противометастатической синергетической активностью.

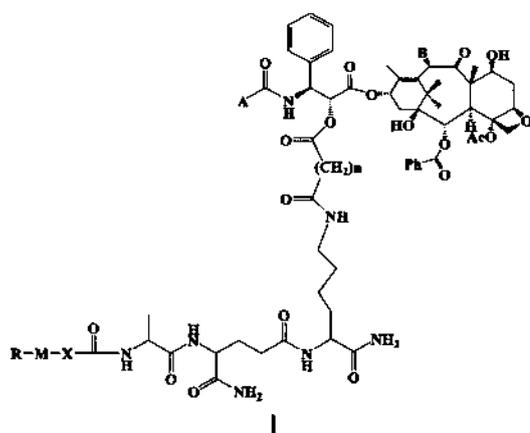
Вторая техническая проблема, которая будет решена с помощью настоящего изобретения, это обеспечение способа получения таких конъюгатов.

Третьей технической проблемой, которая будет решена с помощью настоящего изобретения, является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей такой конъюгат.

Еще одна техническая проблема, решаемая с помощью настоящего изобретения, заключается в применении такого конъюгата для получения противоопухолевых и противометастатических синергичных лекарственных средств.

Для решения технических проблем, упомянутых выше, в настоящем изобретении применены следующие решения:

Соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли,



где А представляет собой трет-бутокси, В представляет собой гидроксигруппу;
где n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12.

В предпочтительном варианте реализации n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В другом предпочтительном варианте реализации n=2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

В еще одном предпочтительном варианте реализации n=2, 3, 4 или 5.

При этом X выбран из C₁₋₆ алкилена, -C=C- и C₁₋₆ алкила, содержащего гетероатом, где указанный гетероатом представляет собой кислород; или X представляет собой одинарную связь, посредством которой М непосредственно связан с ацилом.

В предпочтительном варианте реализации X выбран из C₁₋₄ алкилена, -C=C- и C₁₋₄ алкила, содержащего гетероатом, где гетероатом независимо выбран из кислорода и серы; или X представляет собой одинарную связь, посредством которой М непосредственно связан с ацилом.

В другом предпочтительном варианте реализации, X выбран из C₁₋₃ алкилена, -C=C- и C₁₋₃ алкила, содержащего гетероатом, где гетероатом представляет собой является кислородом; или X представляет собой одинарную связь, посредством которой М непосредственно связан с ацилом.

В еще одном предпочтительном варианте реализации X выбран из -C=C-, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂- и одинарной связи.

М может представлять собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, например, М может представлять собой арил или гетероарил, термин «арил», как показано в настоящем тексте, относится к арилу,

содержащему от пяти до четырнадцати членов.

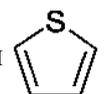
В одном варианте реализации М выбран из фенила, нафтила и гетероарила, выбранного из пятичленного гетероциклического кольца, содержащего атом серы, или десятичленного конденсированного гетероциклического ароматического кольца, содержащего атом азота.

Термин «гетероарил» может, например, представлять собой гетероциклическое ароматическое кольцо, содержащее один или более, а именно один, два, три и четыре гетероатома в кольце, где гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы.

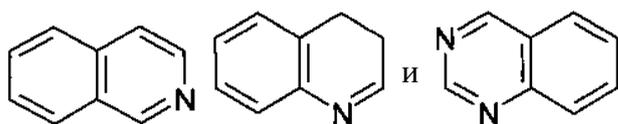
В другом примере «гетероарил» может представлять собой гетероциклическое ароматическое кольцо, содержащее от пяти до четырнадцати членов и один или более, а именно один, два, три и четыре гетероатома в кольце, где гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы.

В еще одном примере «гетероарил» может быть выбран из пятичленного гетероциклического ароматического кольца, шестичленного гетероциклического ароматического кольца, восьмичленного конденсированного гетероциклического ароматического кольца, девятичленного конденсированного гетероциклического ароматического кольца, десятичленного конденсированного гетероциклического ароматического кольца, все ароматические кольца, упомянутые выше, содержат один или более, а именно один, два, три и четыре гетероатома в кольце, где гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы.

«Пятичленное гетероциклическое ароматическое кольцо» представляет собой



Термин «десятичленное конденсированное гетероциклическое ароматическое кольцо», содержащее один и более, например, один, два, три или четыре гетероатома в ядре, где гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы, десятичленное конденсированное гетероциклическое ароматическое кольцо, описанное в настоящем тексте, выбрано из



Р относится к одному или нескольким заместителям, и R может быть необязательно связан с М.

В одном из вариантов реализации R выбирается из водорода, замещенного или незамещенного прямого неразветвленного или разветвленного C₁₋₆ алкила, гидроксильной, замещенной или незамещенной неразветвленной прямой или разветвленной C₁₋₆ алкокси, сульфгидрильной, замещенной или незамещенной неразветвленной прямой или разветвленной C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкила, амина, замещенного или незамещенного прямого неразветвленного или разветвленного C₁₋₆ алкиламина, включающего моно-алкиламино или ди-алкиламино, альдегидной группы, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C₁₋₆ алкилацила, карбоксильной, замещенной или незамещенной неразветвленной или разветвленной C₁₋₆ алкилацилокси, карбамоильной, замещенной или незамещенной неразветвленной или разветвленной C₁₋₆ алкиламида, C₂₋₆ алкена, галогена, нитро и циано;

Замещенная группа C_1-C_6 прямой цепи или разветвленной цепи, описанной в настоящем тексте, выбрана из гидроксила, сульфгидрила, amino, альдегидной группы, карбоксила, карбамоила, галогена, нитро и циано;

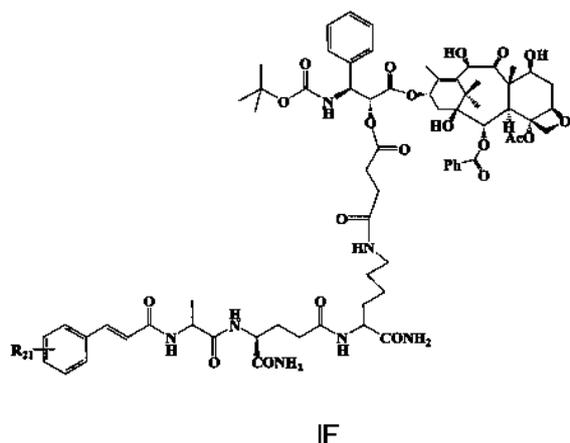
В одном из вариантов реализации R выбран из водорода, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкила, гидроксид, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, сульфгидрила, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкилтио, amino, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкиламино, включающего моно-алкиламино или ди-алкиламино, альдегидной группы, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкилацила, карбоксила, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкилацилокси, карбамоила, замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкиламида, C_{2-4} алкена, галогена, нитро и циано;

Замещенная группа неразветвленного или разветвленного C_1-C_4 алкила, описанного в настоящем тексте, выбрана из гидроксила, сульфгидрила, amino, альдегидной группы, карбоксила, карбамоила, фтора, хлора, брома, нитро и циано;

В одном из вариантов реализации R выбран из водорода, неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкила, гидроксид, неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкокси, сульфгидрила, неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкилтио, amino, неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкиламино, галогена, нитро и циано;

В одном из вариантов реализации R выбран из водорода, гидроксид, сульфгидрила, amino, фтора, хлора, брома, нитро, циано, метила, этила, n-пропила, изо-пропила, метокси, этокси, n-пропокси и изо-пропокси;

В одном варианте конъюгат формулы I, как показано в настоящем тексте, выбран из конъюгата формулы IF, как представлено ниже:



где R_{21} представляет собой один или более заместителей, и при этом R_{21} выбран из галогена.

В одном варианте неразветвленный или разветвленный C_{1-6} алкил, описанный в настоящем тексте, к неразветвленному или разветвленному C_{1-4} алкилу, или неразветвленному или разветвленному C_{2-5} алкилу. В другом варианте неразветвленный или разветвленный C_{1-6} алкил выбран из метила, этила, n-пропила, изо-пропила, n-

бутила, изо-бутила, трет-бутила, пентила, нео-пентила, изо-пентила и гексила. Неразветвленный или разветвленный C_{1-4} алкил, описанный в настоящем тексте, предпочтительно выбран из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила и трет-бутила. Неразветвленный или разветвленный C_{2-5} алкил, описанный в настоящем тексте, предпочтительно выбран из этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, трет-бутила, пентила и изо-пентила.

Замещающая группа замещенного или незамещенного неразветвленного или разветвленного C_{1-6} алкила, описанного в настоящем тексте, может быть выбрана из гидроксила, сульфгидрила, амина, альдегидной группы, карбоксила, карбамоила, галогена, нитро и циано.

Замещающая группа замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила и неразветвленного или разветвленного C_{1-4} алкила, описанного в настоящем тексте, может быть выбрана из гидроксила, сульфгидрила, амина, альдегидной группы, карбоксила, карбамоила, фтора, хлора, брома, нитро и циано.

Термин « C_{2-6} алкен», как показано в настоящем тексте, относится к алкену, имеющему два, три, четыре, пять или шесть атомов углерода. Это может быть прямая цепь или разветвленная цепь. Например, C_{2-6} алкен может быть выбран из винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-бутенила, 2-бутенила, 1-пентенила и 1-гексенила. C_{2-6} алкен предпочтительно выбран из C_{2-4} алкена.

Термин «алкокси», как показано в настоящем тексте, относится к -О-алкилу.

Термин «галоген», как показано в настоящем тексте, относится к фтору, хлору, бромю или йоду. В одном из вариантов галоген предпочтительно выбран из фтора и хлора.

Группа «R-M-X-CO-» наиболее предпочтительно выбрана из п-хлорциннамоила, п-гидроксициннамоила, п-метилциннамоила, 2,4-дифторциннамоила, 3-фтор-4-хлорциннамоила, 3-хлор-4-фторциннамоила, 4-фторциннамоила, 3-фторциннамоила, 3,4-дифторциннамоила, 2-хинолинацила, 2-тиенилакрилоила, 2-нитро-4-хлорбензоила и 2-нафтилоксиацетила.

Фармацевтически приемлемая соль конъюгатов, описанных выше, представляет собой часть настоящего изобретения, основные атомы в молекулах конъюгатов в настоящем изобретении могут образовывать соли с кислотой, без особых ограничений, с любой фармацевтически приемлемой кислотой, такой как неорганические кислоты, включающие соляную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и органические кислоты, включающие щавелевую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту и п-толуолсульфоновую кислоту и др.

Конъюгаты аналога мурамилдипептида и доцетаксела и их соли могут быть синтезированы с помощью общих и типичных способов, как следующие:

1. Доцетаксел-2'-О-сложный моноэфир алкандикарбоновой кислоты синтезируют посредством жидкофазного синтеза;
2. Аналог мурамилдипептида (MDA) синтезируют посредством твердофазного или жидкофазного синтеза;
3. Конъюгаты аналога мурамилдипептида и доцетаксела синтезируют посредством жидкофазного синтеза.

При этом способ получения доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира алкандикарбоновой кислоты методом жидкофазного синтеза включает следующие стадии:

(1) Доцетаксел, алкандикарбоновой кислоты диандригид и 4-N,N-диметилпиридин растворяют в N,N-диметилформамиде (DMF) и перемешивают в течение 2 часов при к.т;

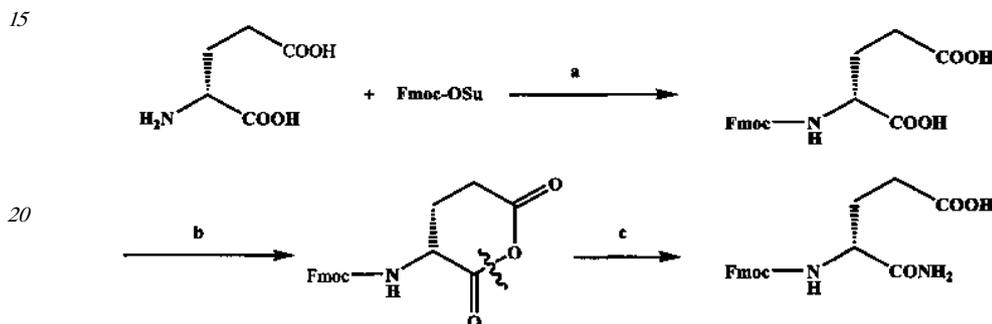
(2) Раствор DMF разбавляют дихлорметаном (DCM), затем слой DCM промывают последовательно водным раствором HCl (2N) и H₂O;

(3) Наконец, дихлорметановый слой отделяют и концентрируют под вакуумом, остаток растворяют в небольшом количестве метанола, после чего к остатку добавляют воду в избытке, выпадает белый осадок, доцетаксел-2'-О- сложный моноэфир алкандикарбоновой кислоты получают в виде белого твердого вещества после фильтрации и лиофилизации. При этом способ получения аналога мурамилдипептида методом твердофазного синтеза и жидкофазного синтеза включает следующие стадии:

1) Твердофазный синтез:

(1) Синтез промежуточной аминокислоты Fmoc-D-iso-Gln-OH;

Схема показана ниже:



25 Реагенты и условия: (a) к.т, 3 д; (b) дициклогексил карбодиимид (DCC), 0°C, 5 ч, к.т, 20 ч; (c) NH₃; -10°C, 1.5 ч

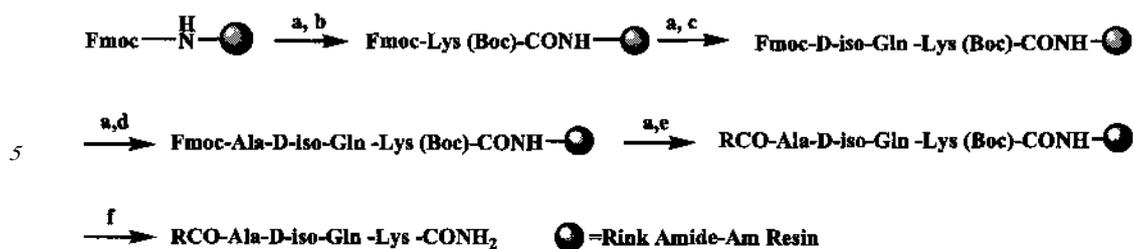
(2) Затем, используя любую из аминокислот, такую как смола Rink AM (емкость смолы 0,88 ммоль/г), в качестве носителя твердой фазы, Fmoc-L-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-L-Ala-COOH и карбоновую кислоту вводят в смолу посредством твердофазного синтеза; После завершения реакции конденсации аналог

30 мурамилдипептида получают в результате таких стадий, как тщательная промывка и отщепление от смолы, и технический продукт очищают и т.д. Используемое здесь ацилирование является обычной реакцией конденсации с образованием амида, реакция конденсации завершают путем добавления избыточного количества реагентов (таких как аминокислота или карбоновая кислота) и сверхактивного конденсирующего средства (такого как 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-yl)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU), 2-(1H-бензотриазол-1-yl)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат (HBTU), бензотриазол-1-ил-окситрис-(диметиламино)-фосфоний гексафторфосфат (BOP), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидиносросфоний гексафторфосфат (PyBOP).

40 Особенностью данного способа является то, что введение карбоновой кислоты не зависит от структуры (такой как ароматические и неароматические, неразветвленная и разветвленная цепь), стерических затруднений, физико-химических свойств, электронного эффекта, кольцевой системы и линейной системы и т.д. Поэтому три вышеупомянутых аминокислоты могут быть заменены любой природной или искусственной аминокислотой, такой как Fmoc-D-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-L-iso-Gln-COOH, Fmoc-L-Gln-COOH, Fmoc-D-Gln-COOH или Fmoc-D-Ala-COOH.

45 Fmoc-L-Gln-COOH, Fmoc-D-Gln-COOH или Fmoc-D-Ala-COOH.

Схема показана ниже:

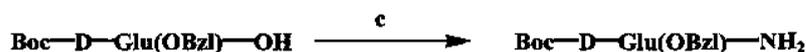


Реагенты и условия: (a) 20% пиперидин/DMF; к.т., 1 ч; (b) Fmoc-Lys(Boc)-OH, HOBT, N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC); к.т., 8 ч; (c) Fmoc-D-iso-Gln-OH, HOBT, DIC; к.т., 12 ч; (d) Fmoc-Ala-OH, HOBT, DIC; к.т., 8 ч; (e) органическая кислота©, HOBT, DIC; к.т., 8 ч; (f) 90% трифторуксусная кислота (TFA)/H₂O, к.т., 2 ч

2) Жидкофазный синтез:

(1) Синтез промежуточной аминокислоты Boc-D-Glu(OBzl)-NH₂;

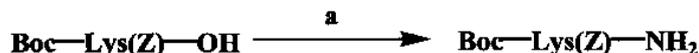
Схема показана ниже:



Реагенты и условия: (a) C₆H₅CH₂OH, BF₃·Et₂O; к.т., 15 ч; (b) (Boc)₂O, NaHCO₃; к.т., 20 ч; (c) HOSu, DCC, NH₃; -10°C, 1,5 ч

(2) Синтез промежуточной аминокислоты Boc-Lys(Z)-NH₂;

Схема показана ниже:

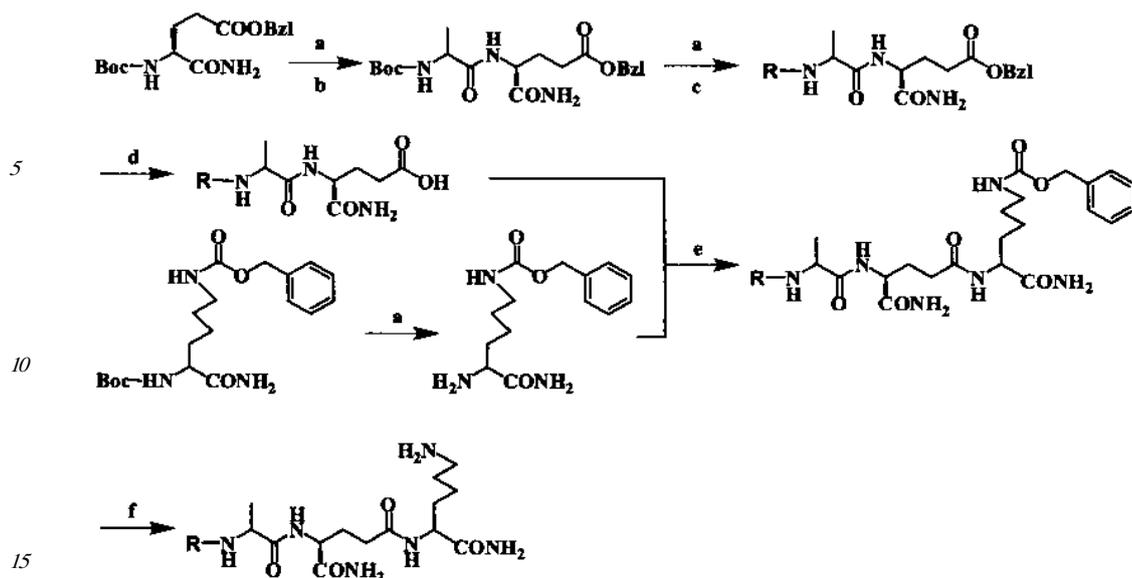


Реагенты и условия: (a) HOSu, DIC, NH₂; -10°C, 1,5 ч

(3) Затем, дипептидный фрагмент Boc-Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂ и трипептидный фрагмент R-Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂ синтезируют посредством метода активной этерификации, и защитную группу Bzl в трипептиде удаляют путем использования бромистоводной кислоты в растворе уксусной кислоты или в других подходящих кислотных/основных условиях, тетрапептид R-Ala-D-iso-Gln-Lys(Z)-NH₂ синтезируют посредством метода активной этерификации;

(4) Наконец, защитную группу Z удаляют с помощью смеси этилэфирата трехфтористого бора, TFA и этантиола (V/V/V=9:9:2) с получением неочищенного продукта, и после очистки получают аналог мурамилдипептида.

Схема показана ниже:



Реагенты и условия: (a) 50% TFA/DCM; к.т. 1 ч; (b) Boc-Ala-OH, HOSu, DIC; 0°C, 5 ч, к.т., 20 ч; (c) органическая кислота ©, HOSu, DIC; 0°C, 5 ч, к.т., 20 ч; (d) HBr/HOAc; к.т., 3 ч; (e) HOSu, DIC; 0°C, 5 ч, к.т., 20h; (f) BF₃-Et₂O, TFA, EtSH(9:9:2); к.т. 2 ч

При этом способ получения конъюгатов аналога мурамилдипептида и доцетаксела включает следующие стадии:

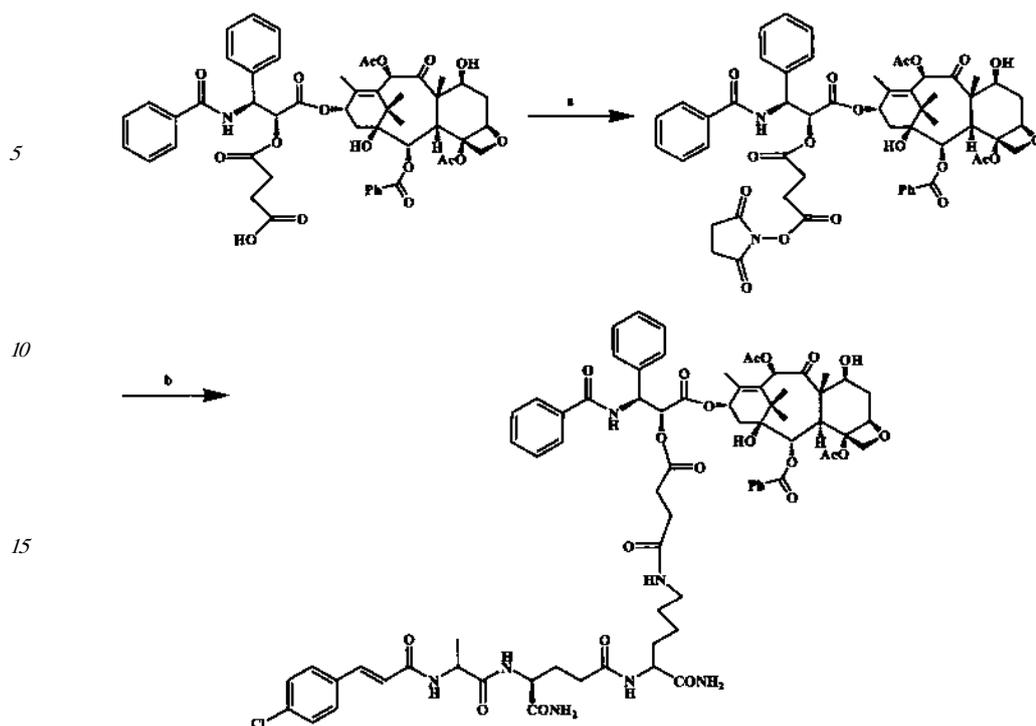
1) Сначала доцетаксел-2'-O-сложный моноэфир алкандикарбоновой кислоты, HOSu и DIC с определенным молярным соотношением (2:1-1:2) растворяют в диметилсульфоксиде (DMSO) или DMF, или N-метилпирролидоне и т.д., реакция в растворе протекает в течение 1-10 часов при температуре от -20°C до 50°C;

2) Затем эквимольные количества аналога мурамилдипептида добавляют к раствору DMSO или DMF или N-метилпирролидона и т.д., pH реакционной смеси доводят до 6-8 слабощелочным реагентом, таким как N-метилморфолин и т.д., реакцию продолжают 1-10 часов, конъюгат получают после завершения реакции;

3) Наконец, любой растворитель, выбранный из воды, метанола, этанола, диэтилового эфира, петролейного эфира, этилбутилового эфира, добавляют в реакционный раствор, и выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, неочищенный продукт очищают с получением целевого продукта;

4) Способ очистки включает препаративную ВЭЖХ и перекристаллизацию.

Схема показана ниже:



Реагенты и условия: (а) ангидрид, DMAP, к.т., 4 ч; (b) HOSu, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDC·HCl), DMSO, к.т., 20 ч; MDA производные, к.т., 12 ч

25 При этом алкандикарбоновая кислота выбрана из C_4 - C_{14} алкандикарбоновой кислоты, диангидрид алкандикарбоновой кислоты выбран из диангирида C_4 - C_{14} алкандикарбоновой кислоты.

30 Способ получения конъюгата, раскрытого в настоящем изобретении, характеризуется мягкими условиями реакции, малым временем реакции, стабильным выходом, так что он пригоден для построения библиотеки соединений посредством, например, метода комбинаторной химии, который также входит в объем притязаний согласно настоящему изобретению.

35 Специалисты в данной области техники могут изменить вышеуказанные стадии таким образом, чтобы повысить выход, они могут разработать схемы, исходя из базовых знаний в данной области, такие как выбор реагента, растворителя и температуры. Также они могут, используя ряд традиционных защитных групп, избежать побочной реакции и тем самым повысить выход продукта. Такие общие реакции могут быть упомянуты в книгах по химии синтеза пептидов, таких как 1) Gang LIU and Kit S. LAM, "One-bead one-compound combinatorial library method", Combinatorial Chemistry, A Practical Approach, Edited by Nicham Fenniri, OXFORD University Press, 2000, Chapter 2, pp 33-50; 2) 40 Gang Liu, Xiaoyi Xiao, et al. Looking for combinatorial chemistry in drug research. Science Press, 2003, 6; 3) N. Leo Benoiton, Chemistry of Peptide Synthesis, published in 2005 by CRC press; 4) Miklos Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis by Publisher of Springer Verlag (Edition: 2ND/REV). Такие модификации и изменения находятся в рамках настоящего изобретения.

45 В настоящем изобретении показано применение конъюгатов, раскрытых в настоящем изобретении, для изготовления лекарственных средств для предотвращения и/или лечения рака. При этом указанный тип рак выбран из меланомы, рака желудка, рака легкого, рака молочной железы, рака почки, рака печени, эпидермальной карциномы

полости рта, рака шейки матки, коллоидной аденофибромы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы и рака толстой кишки.

Поэтому настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим терапевтическое количества конъюгата, описанного в настоящем изобретении, и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или наполнителей композиции. Фармацевтические носители включают по меньшей мере один в солевой раствор, буферный солевой раствор, декстрозу, воду, глицерин, этанол, далее описанные более подробно. При необходимости композиция может также содержать меньшее количество увлажняющих или эмульгирующих агентов или рН буферных агентов. Композиция может представлять собой жидкий раствор, суспензию, эмульсию, таблетки, пилюли, капсулы, препараты с замедленным высвобождением или порошки. Композиция может быть в виде суппозиторий, в которых используют традиционные связующие вещества и носители, такие как глицерид трехосновной карбоновой кислоты. В препарате для перорального приема можно использовать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза и карбонат магния и др. фармацевтической степени чистоты. В соответствии с требованиями относительно изготовлений различных препаратов, стадия, предваряющая получение, может включать смешивание, гранулирование и прессование или растворение активных ингредиентов. Кроме того, композиция может быть приготовлена в виде наночастиц.

Используемый в настоящем изобретении фармацевтический носитель может быть твердым или жидким.

Носитель или наполнитель могут представлять собой вещество замедленного растворения, известного специалистам в данной области, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат могут включать воски, этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и метилметакрилат и др. Известный PHOSALPG-50 (фосфолипид с 1,2-пропандиолом был сконцентрирован, A. Nattermann & Cie. GmbH) в 0,01% Твин-80, используемом для приготовления препарата других конъюгатов, подходящего для перорального приема, может быть также использован при получении конъюгатов, описанных в настоящем изобретении.

Конъюгаты, раскрытые в настоящем изобретении, могут быть введены в различных лекарственных формах. Если используют твердый носитель, то препарат может представлять собой таблетку, твердую капсулу с порошком или небольшими пилюлями в ней, пастилки или сахарные пастилки. Количество твердого носителя может широко варьироваться, но предпочтительно от примерно 25 мг до 1 г. Если использован жидкий носитель, то препарат может быть в виде сиропа, эмульсии, мягких желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов или суспензий или неводной жидкой суспензии в ампуле или флаконе.

Различные системы высвобождения известны и могут быть использованы для введения конъюгатов или различных их препаратов, эти препараты включают таблетки, капсулы, растворы для инъекций, липосомные капсулы, микрочастицы, микрокапсулы и др. Способ введения включает, но не ограничивается, кожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, интраназальный, легочный, эпидуральный, офтальмологический и пероральный (предпочтительно). Конъюгаты могут быть введены любым удобным или подходящим способом, например, посредством инъекции или болюсной инъекции, поглощения через эпителиальные или слизистые оболочки (например, слизистой оболочки полости рта, прямой кишки и слизистой оболочки кишечника и т.п.), или с помощью стента, элюирующего лекарственные препараты, или может быть введен совместно с другими биологически

активными веществами, или может быть использовано общее или местное введение. Для лечения или предотвращения заболеваний носа, бронхиальных или легочных заболеваний, предпочтительным способом введения является пероральный, назальный или с помощью бронхиального аэрозоля или ингалятора.

5 Краткое описание чертежей

Фигура 1 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МТС-220 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

10 Фигура 2 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МТС-302 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

15 Фигура 3 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МТС-213 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

Фигура 4 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МТС-219 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

20 Фигура 5 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МТС-233 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

25 Фигура 6 - 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI_{50}) и 50% летальная концентрация (LC_{50}) МДС-400 в 60 клеточных линиях опухолей человеческого происхождения.

Фигура 7 - Противоопухолевая активность МТС-301, 302, 303 и 304 в 10 клеточных линиях опухолей *in vitro*.

30 Фигура 8 - Противоопухолевая активность МТС-305, 306, 307 и 308 в 10 клеточных линиях опухолей *in vitro*.

Фигура 9 - Противоопухолевая активность МДС-403, 404 и 405 в 10 клеточных линиях опухолей *in vitro*.

Фигура 10 - Противоопухолевая активность МДС-406, 407 и 408 в 10 клеточных линиях опухолей *in vitro*.

35 Фигура 11 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с MDA-MB-231 опухолью.

Фигура 12 - Торможение МТС-220 роста MDA-MB-231 опухоли у мышей.

Фигура 13 - Влияние МТС-220 на RTV мышей с MDA-MB-231 опухолью, которые подвергались лечению той же дозой при другом способе введения.

40 Фигура 14 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с MDA-MB-231 опухолью, которые подвергались лечению той же дозой при другом способе введения.

Фигура 15 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с H460 опухолью.

Фигура 16 - Торможение МТС-220 роста H460 опухоли у мышей.

Фигура 17 - Торможение МТС-220 роста MCF-7 опухоли у мышей.

Фигура 18 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с MCF-7 опухолью.

45 Фигура 19 - Торможение МТС-220 роста A549 опухоли у мышей.

Фигура 20 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с A549 опухолью.

Фигура 21 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с H1975 опухолью.

Фигура 22 - Торможение МТС-220 роста H1975 опухоли у мышей.

Фигура 23 - Торможение МТС-220 роста опухоли у мышей с раком груди (1).

Фигура 24 - Влияние МТС-220 на массу тела мышей с раком груди (2).

Фигура 25 - Естественная противометастатическая активность МТС-220 у мышей с раком груди (3).

Фигура 26 - Активность МТС-220 по торможению роста опухоли у мышей с раком легких Льюиса (1).

Фигура 27 - Влияние МТС-220 на массу тела у мышей с раком легких Льюиса (2).

Фигура 28 - Естественная противометастатическая активность МТС-220 у мышей с раком легких Льюиса (3).

Фигура 29 - Искусственная противометастатическая активность МТС-220 у мышей с раком легких Льюиса.

Подробное описание примеров реализации

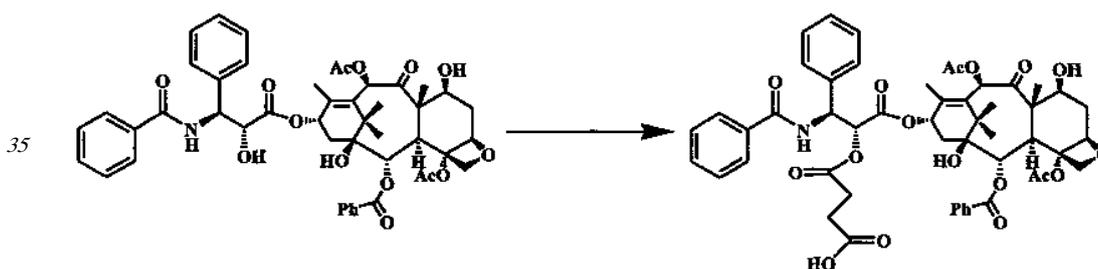
Настоящее изобретение далее иллюстрируется следующими примерами синтеза конъюгатов аналога мурамилдипептида и паклитаксела, или аналога мурамилдипептида и доцетаксела и биологическими исследованиями таких конъюгатов. Специалистам в данной области должно быть понятно, что эти примеры используются всего лишь в иллюстративных целях, без ограничения объема настоящего изобретения. Объем данного изобретения ограничивается только формулой изобретения. Оставаясь в рамках объема формулы изобретения, специалисты в данной области техники могут прийти к пониманию различных аспектов настоящего изобретения, различных модификаций и улучшений, при этом данные модификации и усовершенствования также будут находиться в рамках защиты настоящего изобретения.

Также, если только специально не указано, материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, являются традиционно используемыми в данной области, и могут быть получены традиционным коммерческим путем; используемые промежуточные соединения могут быть получены традиционным коммерческим путем или изготовлены с помощью известных способов; используемые способы представляют собой традиционные способы, известные специалистам в данной области.

Химический пример

Пример 1: Жидкофазный синтез паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты (способ синтеза описан в CN 200510081265)

Схема синтеза показана ниже



Реагенты и условия: янтарный ангидрид, DMAР, к.т., 4 ч

40 8.53 г (1.0 экв.) паклитаксела, 1.2 г (1.2 экв.) янтарного ангидрида, 0.12 г (0.1 экв.) 4-N,N-диметилпиридина растворили в пиридине, затем перемешивали при к.т. в течение 4 ч После того как реакция завершена, раствор пиридина разбавили AcOEt. И затем слой AcOEt последовательно промыли насыщенным водным раствором CuSO₄ и H₂O. После этого слой AcOEt отделили. Раствор концентрировали под вакуумом и затем избыток воды добавили к остатку, белое сухое вещество выпадает в осадок в системе. После фильтрации и лиосрилизации получено 8.1 г целевого продукта с выходом 85%, T_{пл.}=178-180°C.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=8.4 Hz, 2-H), 3.58

(1H, d, J=8.4 Hz, 3-H), 4.90 (1H, d, J=10.8 Hz, 5-H), 1.62 (1H, t, J=14.4 Hz, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.10 (1H, dd, J=12.0 and 8.4 Hz, 7-H), 4.89 (1H, d, J=10.8 Hz, 7-OH), 6.29 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=10.8 Hz, 13-H), 1.51 (1H, m, 14-H_a), 1.81 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 1.02 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.49 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=10.2 Hz, 20-H_a), 4.02 (1H, d, J=10.2 Hz, 20-H_b), 2.10 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.23 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.35 (1H, d, J=10.8 Hz, 2'-H), 5.54 (1H, dd, J=10.8 and 10.2 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=10.2 Hz, 3'-NH), 7.49 (2H, m, ph-o-H), 7.47 (2H, m, ph-m-H), 7.54 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, d, J=10.2 Hz, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.19 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=9.6 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, m, OBz-p-H), 2.61 (2H, t, J=7.2 Hz, -CH₂-CH₂-COOH), 2.32 (2H, m, -CH₂-CH₂-COOH), 12.23 (1H, br.s, -CH₂-CH₂-COOH).

¹³C-ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.3 (8-C), 202.3 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.4 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.3 (17-C), 13.8 (18-C), 9.7 (19-C), 75.2 (20-C), 169.6 (2-OCO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.7, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.0 (1'-C), 74.7 (2'-C), 53.9 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.3 (ph-q-C), 127.6 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.4 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 128.6 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.5 (OBz-o-C), 128.6 (OBz-m-C), 133.4 (OBz-p-C), 172.9, 28.4, 30.9, 171.6 (-CO-CH₂-CH₂-COOH).

ИК: 3471.3 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3065.2 (ν_{C-H}), 2957.5 (ν_{C-H}), 1717.3, 1642.0 (ν_{C=O}), 1602.4, 1579.8, 1525.9 (ν_{C=C}), 1487.4, 1370.4 (δ_{C-H}), 1241.4 (ν_{C-O-C}), 978.6, 904.7, 948.5, 776.0, 708.3 (δ_{=CH}).

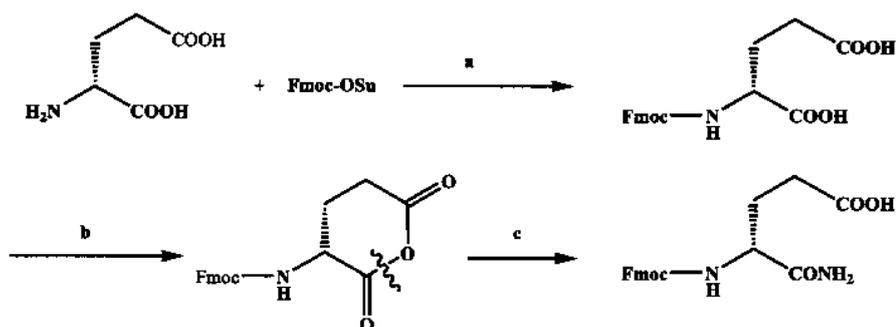
ИЭР-МС: 954.75 [M+H]⁺, 1929.13 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 954.3552 [M+H]⁺, 976.3352 [M+Na]⁺, C₅₁H₅₅NO₁₇.

Пример 2-3: Твердофазный синтез аналога мурамилдипептида MDA

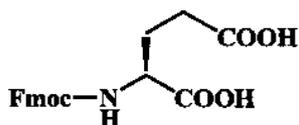
Пример 2: Синтез Fmoc-D-iso-Gln-OH

Схема синтеза показана ниже



Реагенты и условия: (а) к.т., 3 д; (b) DCC, 0°C, 5 ч, к.т, 20 ч; (с) NH₃; -10°C, 1.5 ч

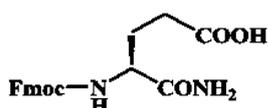
Стадия 1: Синтез Fmoc-D-Glu-OH



В бане с ледяной водой перемешали раствор D-глутаминовой кислоты (H-D-Glu-OH, 29.4 г, 1.0 экв.) в смеси с ацетоном и H₂O (V/V=1:1); после того как твердое вещество полностью растворилось, NHCO₃ (23.3 г, 1.1 экв.) добавили порциями, затем медленно

добавили Fmoc-OSu (67.4 г, 1.0 экв.) и реакционную смесь оставили перемешиваться еще на дополнительные 3 дня при к.т.. Затем смесь снова охладили в бане с ледяной водой и довели pH до 2-3 2.0 N HCl. После удаления под пониженным давлением ацетона, оставшийся раствор экстрагировали AcOEt (400 мл × 4). Органический слой отделяли и объединили, высушили в течение ночи над MgSO₄ и сконцентрировали до малого объема под пониженным давлением. Затем остаток был перекристаллизовали из смеси этилацетат-циклогексан. После фильтрации получили 59.8 г целевого продукта в виде белого твердого вещества с выходом 81%.

Стадия 2: Синтез Fmoc-D-iso-Gln-OH



Fmoc-D-Glu-OH (59.8 г, 1.0 экв.) растворили в безводном тетрагидрофуране (THF) (324 мл). Затем при перемешивании в бане с ледяной водой добавили DCC (40.1 г, 1.2 экв.). Реакционную смесь оставляли подогреться до к.т. и затем продолжали перемешивание в течение еще 8 часов для получения 1,3-дициклогексилмочевины (DCU). Осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством THF. Затем при перемешивании в бане с NaCl льдосоляной смесью сухой газообразный аммиак пропускали через реагенты. Реакция завершается через 1.5 часа, когда больше не осаждается белое вещество. В течение еще 30 минут для растворения осадка добавили небольшое количество MeOH. Смесь охладили снова в бане с ледяной водой. Затем аккуратно и медленно добавили 2.0 N HCl для доведения pH до 2-3. Растворитель упаривали под вакуумом. Твердый остаток растворили в AcOEt и затем последовательно промыли разбавленной HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и H₂O. Органический слой отделили и объединили, затем в течение ночи сушили над MgSO₄, отфильтровали и упаривали под вакуумом. Затем остаток был перекристаллизован из смеси этилацетат-циклогексан. После срильтрации получили 46.5 г целевого продукта с выходом в 78%. Тпл.=204-205°C, [α]=-4.2° (C=10 мг/мл, DMF).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO): 7.88 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.40 (1H, br.s), 7.32 (2H, m), 7.02 (1H, br.s), 4.27 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=13.5 и 8.5 Hz), 2.25 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.73 (1H, m).

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO): 173.9, 173.4, 155.9, 143.8, 140.7, 127.6, 127.0, 125.3, 120.0, 65.6, 53.8, 46.6, 30.4, 27.2.

ИЭР-МС: 369.03 [M+H]⁺, 759.98 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 369.1448 [M+H]⁺, 759.2623 [2M+Na]⁺, C₂₀H₂₀N₂O₅.

Пример 3: Твердофазный синтез аналога мурамилдипептида MDA

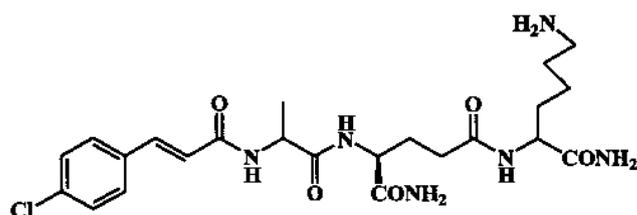
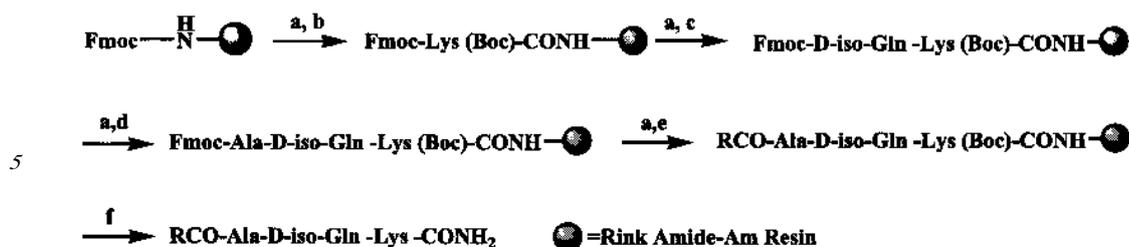


Схема синтеза показана ниже



10 Реагенты и условия: (a) 20% пиперидин/DMF; к.т., 1 ч; (b) Fmoc-Lys(Boc)-OH, HOBT, DIC; к.т., 8 ч; (c) Fmoc-D-iso-Gln-OH, HOBT, DIC; к.т., 12 ч; (d) Fmoc-Ala-OH, HOBT, DIC; к.т., 8 ч; (e) 4-хлоркоричная кислота (R), HOBT, DIC; к.т., 8 ч; (f) 90% TFA/H₂O, к.т., 2 ч

15 100.0 г смолы Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г, 1.0 экв.) поместили в твердофазный реактор и вакуумировали при пониженном давлении в течение 1 ч. Безводный DCM (500 мл) добавили для набухания смолы на 45 минут, а затем его
 20 удалили. Fmoc группу смолы удаляют с помощью 20% (объемный процент) пиперидина/DMF в течение 1 ч при к.т., с последующей тщательной промывкой DMF (500 мл × 6) и с DCM (500 мл × 6) последовательно. Fmoc-Lys (Boc)-COOH (61,8 г, 1,5 экв.), HOBT (17,8 г, 1,5 экв.) и DIC (20,8 мл, 1,5 экв.) растворяли в DMF (500 мл), затем добавляли в реактор, первая аминокислота была связана со смолой после реакции в течение 8 ч при к.т. Когда
 25 она была нейтрализована посредством применения нингидрина, реакция синтеза была завершена с последующей тщательной промывкой DMF (500 мл × 6) и DCM (500 мл × 6) последовательно. После Fmoc была удалена при использовании 20% (объемный процент) пиперидина/DMF. Fmoc-D-iso-Gln-OH (48.5 г, 1.5 экв.), Fmoc-Ala-OH (41.0 г, 1.5 экв.) и 4-хлоркоричная кислота (24.1 г, 1.5 экв.) были последовательно добавлены для
 30 ввода второй аминокислоты в твердую сразу. Реакция длилась 12 ч и отслеживалась с использованием нингидрина. После осветления жидкой фазы 500 мл 20% (объемный процент) пиперидин / DMF был добавлен для удаления Fmoc, жидкость снова стала прозрачной спустя 1 час; смолу промывали DMF (500 мл × 6) и DCM (500 мл × 6) последовательно. Fmoc-Ala-COOH (41 г, 1.5 экв.), HOBT (17,8 г, 1,5 экв.), DIC (20,8 мл, 1,5 экв.) и 500 мл DMF были добавлены для ввода третьей аминокислоты. Реакцию
 35 проводили 12 часов и контролировали с помощью нингидрина. После осветления жидкой фазы 500 мл 20% (объемный процент) пиперидин / DMF был добавлен для удаления Fmoc, жидкость снова отстоялась после 1 ч, смолу промывали DMF (500 мл × 6) и DCM (500 мл × 6) последовательно. Хлоркоричная кислота (24.1 г, 1.5 экв.), HOBT (17.8 г, 1.5 экв.), DIC (20.8 мл, 1.5 экв.) и 500 мл DMF были добавлены для ввода органической кислоты. Реакция продолжалась 8 часов и контролировалась с помощью нингидрина. После осветления жидкой фазе смолу промывали DMF (500 мл × 6) и DCM (500 мл × 6) последовательно. Водный раствор TFA 90% (объемный процент) был
 40 добавлен в реактор, реакция продолжалась в течение 2 часов. После удаления жидкости водный раствор TFA 90% (объемный процент) был добавлен в реактор, реакция продолжалась в течение 2 часов, после удаления жидкости смолу промывали 200 мл DCM. Водный раствор TFA и DCM были объединены и упарены в вакууме. В бане со льдом к остатку добавили избыток диэтилового эфира, выпадает в осадок белое вещество, надосадочная жидкость удаляют. Белое твердое вещество растирали с
 45 диэтиловым эфиром несколько раз с получением неочищенного продукта (39,8) с выходом 89%. Технический продукт очищали с помощью ODS колоночной хроматографии с градиентным элюированием, метанол/вода с получением 35.8 г целевого продукта с 98,5% чистотой. Тпл.=215-217°C, [α]=37,7° (C=11.05 мг/мл, DMF).

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): 7.47 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 2 and 6-H), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz, 3 и 5-H), 7.39 (1H, d, $J=15.9$ Hz, 7-H), 6.75 (1H, d, $J=15.9$ Hz, 8-H), 8.39 (1H, d, $J=6.6$ Hz, 10-H), 4.38 (1H, m, 11-H), 1.26 (3H, m, 12-H), 8.21 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 14-H), 4.14 (1H, m, 15-H), 6.98 (1H, s, 17- H_a), 7.41 (1H, s, 17- H_b), 1.71 (1H, m, 18- H_a), 1.97 (1H, m, 18- H_b), 2.15 (2H, t, $J=7.2$ Hz, 19-H), 7.90 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 21-H), 4.11 (1H, m, 22-H), 7.10 (1H, s, 24- H_a), 7.30 (1H, s, 24- H_b), 1.46 (1H, m, 25- H_a), 1.63 (1H, m, 25- H_b), 1.27 (2H, m, 26-H), 1.53 (2H, m, 27-H), 2.73 (2H, m, 28-H), 7.75 (2H, br.s, 29-H).

^{13}C -ЯМР (150 МГц, DMSO- d_6): 134.0 (1-C), 129.0 (2 and 6-C), 129.2 (3 and 5-C), 133.8 (4-C), 137.6 (7-C), 122.7 (8-C), 164.7 (9-C), 48.8 (11-C), 18.1 (12-C), 172.4 (13-C), 52.2 (15-C), 173.8 (16-C), 27.7 (18-C), 31.7 (19-C), 171.6 (20-C), 52.1 (22-C), 173.3 (23-C), 31.3 (25-C), 22.4 (26-C), 26.8 (27-C), 38.7 (28-C).

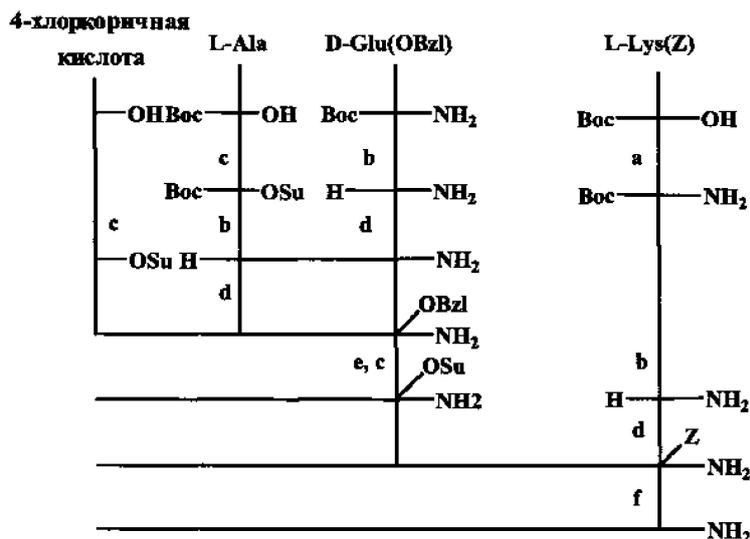
ИК: 3282.3, 3202.2 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3067.3 ($\nu_{=\text{CH}}$), 2938.0 ($\nu_{-\text{CH}}$), 1609.5 ($\nu_{-\text{C}=\text{O}}$), 1537.5, 1450.2 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1199.0, 1180.2, 1130.6 ($\delta_{-\text{CH}}$), 972.4, 820.4, 799.4, 720.0 ($\delta_{=\text{CH}}$ и $\nu_{\text{C}-\text{Cl}}$).

ИЭР-МС: 509.60 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1017.24 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВР (времяпролетн.): 509.2292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_5$.

Пример 4-10: Жидкофазный синтез аналога мурамилдипептида MDA

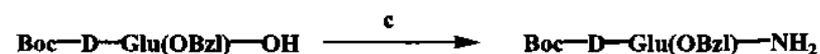
Схема синтеза представлена ниже:



Реагенты и условия: (a) HOSu, DIC, NH₃; -10°C, 1.5 ч; (b) 50% TFA/DCM; к.т. 1 ч; (c) HOSu, DIC; 0°C, 5h, к.т., 20 ч; (d) 0°C, 5 ч, к.т., 24 ч; (e) HBr/HOAc; к.т., 3 ч; (f) BF₃·Et₂O, TFA, EtSH (9:9:2); к.т. 2 ч

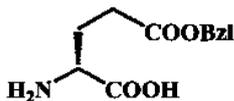
Пример 4: Жидкофазный синтез Вос-D-Glu(OBzl)-NH₂

Схема синтеза представлена ниже:



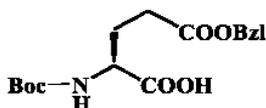
Реагенты и условия: (a) C₆H₅CH₂OH, BF₃·Et₂O; к.т., 15 ч; (b) (Вос)₂O, NaHCO₃; к.т., 20 ч; (c) HOSu, DCC, NH₃; -10°C, 1.5 ч

Стадия 1: Жидкофазный синтез H-D-Glu(OBzl)-OH

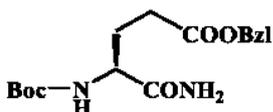


5 К раствору 29.1 г (1.0 экв.) H-D-Glu-OH в 205.6 мл (10.0 экв.) бензилового спирта при перемешивании при к.т, медленно добавили 47.7 мл (2.0 экв.) раствора эфирата
 трехфтористого бора, и 10 минут спустя весь этот субстрат растворился. Реакция была
 завершена через 15 часов, добавили 616.8 мл (3-хкратный избыток по отношению к
 10 объему бензилового спирта) THF, перемешали и медленно добавили 55.1 мл (2.0 экв.)
 триэтиламина. Образовалось большое количество белого вязкого осадка. THF удаляли
 при пониженном давлении; остаток охладили, после добавления необходимого
 количества AcOEt вязкий осадок превратился в порошок. 36.6 г целевого соединения
 было получено с выходом 78% после полной фильтрации. Тпл.=174-176°C.

Стадия 2: Жидкофазный синтез Boc-D-Glu(OBzl)-OH



15 36.6 г (1.0 экв.) H-D-Glu(OBzl)-OH было растворено в 500 мл диоксана/воды (o/o=1:
 1), 67.3 г (2.0 экв.) Boc ангидрида и 25.3 г натрия бикарбоната (2.0 экв.) были
 20 последовательно добавлены; и растворения всех субстратов проводили на масляной
 бане. Раствор перемешивали при к.т. в течение 20 часов. После завершения реакции
 диоксан удаляли в вакууме и образовалось большое количество вязкого осадка. Осадок
 был разбавлен 500 мл воды и перемешивали в течение еще 30 минут до полного
 25 растворения. pH раствора довели до 2-3 с помощью 2 N водного раствора HCl в бане
 со льдом, и смесь стала непрозрачной и отстаивалась в течение 30 минут. Раствор
 экстрагировали AcOEt 5 раз и органические фазы объединили, высушили над MgSO₄ в
 течение ночи. После фильтрации AcOEt был удален в вакууме и получили 48.6 г желтого
 маслянистого целевого соединения с выходом 96%.

Стадия 3: Жидкофазный синтез Boc-D-Glu(OBzl)-NH₂

30 48.6 г (1.0 экв.) Boc-D-Glu(OBzl)-OH растворили в тетрагидрофуране, 24.8 г (1.5 экв.)
 35 NОSu и 44.5 г (1.5 экв.) DCC последовательно добавили. После перемешивания в течение
 5 часов в бане со льдом, реакционную смесь нагрели до к.т. и перемешивали еще в
 течение 20 часов. Большое количество белого осадка (DCU) образовалось, осадок был
 отфильтрован и промыт небольшим количеством тетрагидрофурана. Фильтрат
 перемешивали в льдосоляной бане, и к раствору был добавлен безводный аммиак.
 40 Через 15 минут выпало большое количество белого осадка, смесь перемешивали еще
 1.5 часа, образование белого осадка в растворе прекратилось, и реакция была завершена.
 Осадок был отфильтрован и промыт тетрагидрофураном, и получили желтое масло
 после удаления тетрагидрофурана в вакууме. Желтое масло разбавили AcOEt и pH
 45 раствора довели до 7 2N водным раствором HCl в бане со льдом и поставили
 отстаиваться в течение 30 минут. Слой AcOEt был отделен и последовательно промыт
 разбавленной соляной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и водой. Смесь
 отфильтровали и фильтрат упарили досуха в вакууме, и остаток был перекристаллизован
 из смеси этилацетат-гексан с получением 34.2 г целевого соединения с выходом 75%,

Тпл.=122-123°C, $[\alpha] = -1.8^\circ$ (C=9.8 мг/мл, DMF)

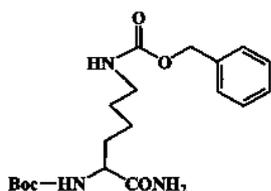
^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 1.36 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 4-H), 3.86 (1H, m, 5-H), 7.01 (1H, s, 7- H_a), 7.31 (1H, s, 7- H_b), 1.73 (1H, m, 8- H_a), 1.88 (1H, m, 8- H_b), 2.36 (2H, t, $J=7.2$ Hz, 9-H), 5.07 (2H, s, 11-H), 7.25-7.39 (5H, m, 12-16-H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6): 28.1 (1-C), 78.0 (2-C), 155.3 (3-C), 53.3 (5-C), 173.5 (6-C), 27.1 (8-C), 30.2 (9-C), 172.2 (10-C), 65.4 (11-C), 127.8 (12 and 16-C), 128.4 (13 and 15-C), 127.9 (14-C).

ИЭР-МС: 337.75 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 673.32 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВР (времяпролетн.): 337.1754 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 359.1572 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$.

Пример 5: Жидкофазный синтез Вос-Lys(Z)- NH_2



К раствору 38.0 г (1.0 экв.) Вос-Lys(Z)-ОН в тетрагидрофуране было добавлено 13.8 г (1.2 экв.) HOSu и 18.9 мл (1.2 экв.) DIC, смесь перемешивали на водяной бане в течение 5 часов и затем при к.т. еще 20 часов. Большое количество белого вещества (DIU) выпало в осадок. Смесь фильтровали и остаток промывали тетрагидрофураном.

Фильтрат перемешивали в бане криогидрата хлористого натрия, и в него был добавлен безводный газообразный аммиак. Через 15 минут большое количество белого вещества выпало в осадок, и реакцию продолжали 1.5 часа, в смеси прекратилось образование осадка, и реакция была завершена. Смесь фильтровали, остаток промыли тетрагидрофураном.

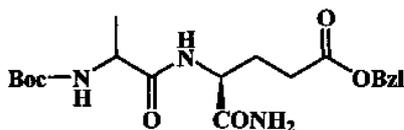
Фильтрат упарили досуха в вакууме и получили белый твердый остаток. Остаток растворили в AcOEt, pH раствора довели до 7.2 N водным раствором HCl в бане со льдом и оставили оттаиваться на 30 минут. Слой AcOEt был отделен, последовательно промыт разбавленной соляной кислотой, насыщенным водным раствором двууглекислого натрия и водой, и высушен в течение ночи с MgSO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат упаривали досуха в вакууме, остаток был перекристаллизован из AcOEt с получением 35.0 г целевого соединения с выходом 92%, Тпл.=137-138°C.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 1.37 (9H, br.s, 1-H), 6.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz, 4-H), 3.79 (1H, m, 5-H), 7.23 (2H, br.s, 7-H), 1.28 (2H, m, 8-H), 1.45 (2H, m, 9-H), 1.58 (2H, m, 10-H), 2.95 (2H, m, 11-H), 6.93 (1H, br.s, 12-H), 5.00 (2H, s, 14-H), 7.22-7.39 (5H, m, 16-20-H).

ИЭР-МС: 380.71 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 759.50 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

МСВР (времяпролетн.): 380.2201 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 781.4102 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$.

Пример 6: Жидкофазный синтез бипептидного фрагмента Вос-Ala-D-Glu(OBzl)- NH_2



16.9 г (1.0 экв.) Вос-Ala-ОН растворили в тетрагидрофуране, 12.3 г (1.2 экв.) HOSu и 16.9 мл (1.2 экв.) DIC последовательно добавили, смесь перемешивали в течение 5 часов в бане со льдом и затем перемешивали еще в течение 20 часов при к.т.. Образовалось

большое количество белого осадка (DIU). Смесь фильтровали и остаток промыли небольшим количеством тетрагидрофурана и фильтрат (Woc-Ala-OSu) собрали для дальнейшего использования.

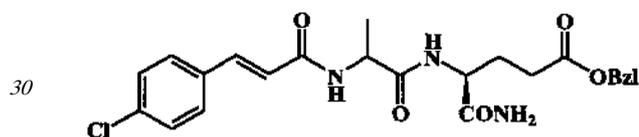
30 г (1.0 экв.) Woc-D-Glu(OBzl)-NH₂ растворили в 100 мл смеси трифторуксусная кислота-дихлорметан (v/v=1:1) и раствор перемешивали в течение 1 часа при к.т., чтобы удалить Woc группу. После завершения реакции TFA удаляли в вакууме; остаток неоднократно растирали в безводном эфире, промывали и упаривали досуха и перерастворили в тетрагидрофуране. pH раствора был установлен на 7-8 с помощью N-метилморфолина (NMM) на ледяной бане. Раствор Woc-Ala-OSu был аккуратно добавлен к раствору несколькими порциями. Смесь перемешивали в течение 5 часов на ледяной бане и затем еще в течение 24 часов при к.т. после завершения реакции, смесь упаривали досуха. Остаток был растворен в необходимом количестве AcOEt и последовательно промыт разбавленной соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Слой AcOEt был отделен и высушен над MgSO₄ в течение ночи. Смесь была отфильтрована, и фильтрат был упарен досуха. Остаток был перекристаллизован из метанола и воды, кристаллический осадок был промыт в большом количестве эфира с получением 29.4 г целевого соединения. Выход: 81%, Tпл.= 134-135°C

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 1.36 (9H, br.s., 1-H), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz, 4-H), 4.17 (1H, m, 5-H), 1.15 (3H, d, J=7.2 Hz, 6-H), 7.10 (1H, d, J=6.6 Hz, 8-H), 3.91 (1H, m, 9-H), 7.18 (1H, br.s., 11-H_a), 7.31 (1H, br.s., 11-H_b), 1.75 (1H, m, 12-H_a), 2.03 (1H, m, 12-H_b), 2.33 (2H, t, J=7.5 Hz, 13-H), 5.07 (2H, s, 15-H), 7.31-7.40 (5H, m, 17-21-H).

ИЭР-МС: 408.71 [M+H]⁺, 815.44 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 408.2137 [M+H]⁺, 430.1955 [M+Na]⁺, C₂₀H₂₉N₃O₆.

Пример 7: Жидкофазный синтез трипептидного фрагмента



К раствору 13.2 г (1.0 экв.) 4-хлоркоричной кислоты в тетрагидрофуране было добавлено 9.9 г (1.2 экв.) HOSu и 13.6 мл (1.2 экв.) DIC. Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 5 часов и затем при к.т. еще 20 часов. Большое количество белого вещества (DIU) выпало в осадок. Смесь фильтровали и остаток промыли тетрагидрофураном; фильтрат (Ac-OSu) был собран для дальнейшего использования.

29.4 г (1.0 экв.) Woc-Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂ растворили в 100 мл смеси трифторуксусная кислота-дихлорметан (v/v=1:1) и раствор перемешивали в течение 1 часа, чтобы удалить Woc группу. После завершения реакции TFA удаляли в вакууме. Остаток неоднократно растирали, промывали эфиром и упаривали досуха и перерастворили в тетрагидрофуране. pH раствора был доведен до 7-8 с помощью N-метилморфолина (NMM) на ледяной бане. Раствор Ala-OSu был аккуратно добавлен к смеси несколькими порциями. Смесь перемешивали в течение 5 часов на ледяной бане и затем еще в течение 24 часов при к.т. и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения реакции смесь была оставлена отстаиваться на 30 минут и большое количество вязкого белого осадка образовалось. Смесь была отфильтрована, и осадок промыли тетрагидрофураном. Осадок растворили в AcOEt и раствор промыли разбавленной соляной кислотой, насыщенным бикарбонатом натрия и водой. Слой

использования.

16.2 г (1.0 экв.) Вос-Lys(Z)-NH₂ растворили в 100 мл смеси трифторуксусная кислота-дихлорметан (v/v=1:1) и раствор перемешивали в течение 1 часа при к.т., чтобы удалить Вос группу. После завершения реакции TFA удаляли в вакууме, и остаток неоднократно растирали с эфиром, промывали и упаривали досуха. Остаток перерастворили в тетрагидрофуране, и pH раствора довели до 7-8 с помощью N-метилморфолина (NMM) на ледяной бане. Фильтрат аккуратно добавили к раствору несколькими порциями и перемешивали на ледяной бане в течение 5 часов, а затем еще 24 часа при к.т. Большое количество вязкого белого осадка образовалось. Смесь была отфильтрована, и осадок промыт небольшим количеством тетрагидрофурана. Затем остаток был высушен, и было получено 14.6 г целевого соединения с выходом 74%, Тпл.=195-196°C.

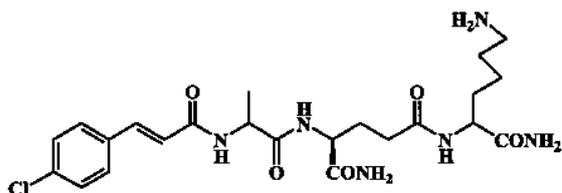
¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.47 (2H, m, 2 и 6-H), 7.58 (2H, m, 3 и 5-H), 7.38 (1H, d, J=15.3 Hz, 7-H), 6.79 (1H, d, J=15.3 Hz, 8-H), 8.45 (1H, d, J=8.1 Hz, 10-H), 4.40 (1H, m, 11-H), 1.28 (3H, m, 12-H), 8.29 (1H, d, J=8.1 Hz, 14-H), 4.19 (1H, m, 15-H), 6.95 (1H, s, 17_a-H), 7.41 (1H, s, 17_b-H), 1.71 (1H, m, 18_a-H), 1.96 (1H, m, 18_b-H), 2.14 (2H, m, 19-H), 7.92 (1H, m, 21-H), 4.12 (1H, m, 22-H), 7.09 (1H, s, 24_a-H), 7.33 (1H, m, 24_b-H), 1.49 (1H, m, 25_a-H), 1.65 (1H, m, 25_b-H), 1.27 (2H, m, 26-H), 1.53 (2H, m, 27-H), 2.91 (2H, m, 28-H), 6.91 (1H, br.s, 29-H), 5.00 (2H, s, 31-H), 7.20-7.38 (5H, m, 33-37-H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 133.9 (1-C), 129.0 (2 and 6-C), 129.2 (3 и 5-C), 133.8 (4-C), 137.6 (7-C), 122.8 (8-C), 164.7 (9-C), 48.9 (11-C), 18.1 (12-C), 172.4 (13-C), 52.1 (15-C), 173.9 (16-C), 27.6 (18-C), 31.6 (19-C), 171.5 (20-C), 52.1 (22-C), 173.3 (23-C), 31.4 (25-C), 22.7 (26-C), 27.5 (27-C), 38.7 (28-C), 156.0 (30-C), 65.1 (31-C), 137.5 (32-C), 127.7 (33 и 37-C), 128.3 (34 и 36-C), 127.0 (35-C).

ИЭР-МС: 643.31 [M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 643.2635 [M+H]⁺, 665.2451 [M+Na]⁺, C₃₁H₃₉ClN₆O₇.

Пример 10: Жидкофазный синтез аналога мурамилдипептида MDA



14.6 г трипептидного фрагмента из примера 9 растворили в смеси растворителей диэтилэфирата трехфтористого брома, трифторуксусной кислоты и этанола (v:v:v=9:9:2). Раствор перемешивали в течение 2 часов при к.т. После завершения реакции растворитель упаривали досуха в вакууме. Большое количество эфира было добавлено к остатку на ледяной бане, и образовался белый твердый осадок. Смесь центрифугировали и надосадочную жидкость отделяли. Остаток промыли большим количеством эфира и получили 8.3 г неочищенного продукта с выходом 72%. 8.3 г неочищенного продукта очищали ODS колоночной хроматографией с градиентным элюированием (метанол-вода). Элюат собрали и растворитель удаляли в вакууме и далее высушили посредством лиофилизации, получили 6.8 г целевого соединения с чистотой 98.5%. Тпл.=215-217°C, [α]=+37.7° (C=11.05 мг/мл, DMF).

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz, 2 и 6-H), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz, 3 и 5-H), 7.39 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.75 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.39 (1H, d, J=6.6 Hz, 10-

H), 4.38 (1H, m, 11-H), 1.26 (3H, m, 12-H), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz, 14-H), 4.14 (1H, m, 15-H), 6.98 (1H, s, 17-H_a), 7.41 (1H, s, 17-H_b), 1.71 (1H, m, 18-H_a), 1.97 (1H, m, 18-H_b), 2.15 (2H, t, J=7.2 Hz, 19-H), 7.90 (1H, d, J=8.4 Hz, 21-H), 4.11 (1H, m, 22-H), 7.10 (1H, s, 24-H_a), 7.30 (1H, s, 24-H_b), 1.46 (1H, m, 25-H_a), 1.63 (1H, m, 25-H_b), 1.27 (2H, m, 26-H), 1.53 (2H, m, 27-H), 2.73 (2H, m, 28-H), 7.75 (2H, br.s, 29-H).

¹³C-ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): 134.0 (1-C), 129.0 (2 и 6-C), 129.2 (3 и 5-C), 133.8 (4-C), 137.6 (7-C), 122.7 (8-C), 164.7 (9-C), 48.8 (11-C), 18.1 (12-C), 172.4 (13-C), 52.2 (15-C), 173.8 (16-C), 27.7 (18-C), 31.7 (19-C), 171.6 (20-C), 52.1 (22-C), 173.3 (23-C), 31.3 (25-C), 22.4 (26-C), 26.8 (27-C), 38.7 (28-C).

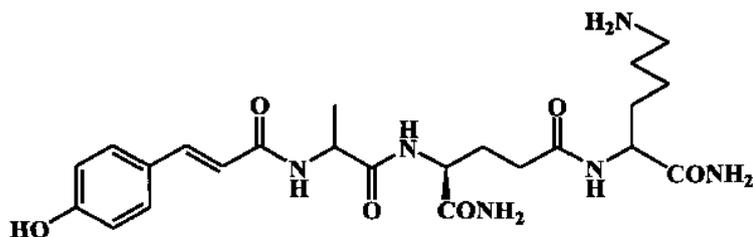
ИК: 3282.3, 3202.2 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3067.3 (ν_{=CH}), 2938.0 (ν_{-CH}), 1609.5 (ν_{C=O}), 1537.5, 1450.2 (ν_{C=C}), 1199.0, 1180.2, 1130.6 (δ_{-CH}), 972.4, 820.4, 799.4, 720.0 (δ_{=CH} and ν_{C-Cl}).

ИЭР-МС: 509.60 [M+H]⁺, 1017.24 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 509.2292 [M+H]⁺, C₂₃H₃₃ClN₆O₅.

Пример 11-22: Твердофазный синтез аналога мурамилдипептида

Пример 11: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-201



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и п-гидроксикоричная кислота вводились в смолу последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA.

Растворитель удаляли в вакууме, к остатку добавили большое количество эфира в ледяной бане, и белое твердое вещество выпало в осадок. Смесь была отфильтрована, получили неочищенный продукт, выход 85%. Технический продукт очищали посредством ODS колоночной хроматографии и получили белое твердое вещество с чистотой 98.5% в результате липофилизации. Тпл.=143-144°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9.94 (1H, s, 1-OH), 6.79 (2H, d, J=8.7 Hz, 2 и 6-H), 7.59 (2H, d, J=8.7 Hz, 3 and 5-H), 7.36 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.51 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.25 (1H, d, J=6.3 Hz, 10-H), 4.34 (1H, m, 11-H), 1.24 (3H, m, 12-H), 8.17 (1H, d, J=8.4 Hz, 14-H), 4.12 (1H, m, 15-H), 6.98 (1H, s, 17-H_a), 7.31 (1H, s, 17-H_b), 1.72 (1H, m, 18-H_a), 1.98 (1H, m, 18-H_b), 2.15 (2H, m, 19-H), 7.89 (1H, d, J=7.8 Hz, 21-H), 4.11 (1H, m, 22-H), 7.10 (1H, s, 24-H_a), 7.31 (1H, s, 24-H_b), 1.48 (1H, m, 25-H_a), 1.63 (1H, m, 25-H_b), 1.25 (2H, m, 26-H), 1.50 (2H, m, 27-H), 2.74 (2H, m, 28-H), 7.76 (2H, br.s, 29-H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 159.0 (1-C), 115.8 (2 and 6-C), 129.3 (3 и 5-C), 125.8 (4-C), 139.2 (7-C), 118.2 (8-C), 165.5 (9-C), 48.9 (11-C), 17.9 (12-C), 172.6 (13-C), 52.2 (15-C), 173.8 (16-C), 27.6 (18-C), 31.7 (19-C), 171.6 (20-C), 52.1 (22-C), 173.3 (23-C), 31.3 (25-C), 22.4 (26-C), 26.7 (27-C), 38.7 (28-C).

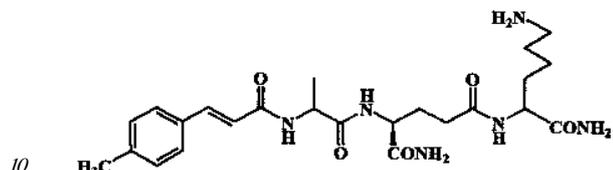
ИК: 3273.8, 3194.6 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3064.6 (ν_{=CH}), 2943.4 (ν_{-CH}), 1663.6 (ν_{C=O}), 1605.7, 1537.3,

1515.0, 1450.4 ($\nu_{C=C}$), 1201.6, 1180.2, 1135.7 (δ_{CH}), 983.8, 835.0, 800.4, 721.6 ($\delta_{=CH}$).

ИЭР-МС: 491.39 [M+H]⁺, 981.21 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 491.2597 [M+H]⁺, C₂₃H₃₄N₆O₆.

5 Пример 12: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-202



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Бос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 4-метилкоричная кислота вводились в смолу последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергли
 15 расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. Растворитель удаляли в вакууме, остаток поместили на ледяную баню и к нему добавили большое количество эфира, и немедленно белое твердое вещество выпало в осадок. Смесь отфильтровали, получили неочищенный продукт, выход 86%. Неочищенный продукт очищали посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый
 20 продукт с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=150-151°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 2.30 (3H, s, 1-CH₃), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz, 2 and 6-H), 7.21 (2H, d, J=8.1 Hz, 3 and 5-H), 7.37 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.69 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.35 (1H, d, J=6.6 Hz, 10-H), 4.37 (1H, m, 11-H), 1.25 (3H, m, 12-H), 8.21 (1H, d, J=8.1 Hz, 14-H),
 25 4.12 (1H, m, 15-H), 6.99 (1H, s, 17-H_a), 7.32 (1H, s, 17-H_b), 1.73 (1H, m, 18-H_a), 1.97 (1H, m, 18-H_b), 2.16 (2H, m, 19-H), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz, 21-H), 4.10 (1H, m, 22-H), 7.11 (1H, s, 24-H_a), 7.34 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.63 (1H, m, 25-H_b), 1.28 (2H, m, 26-H), 1.51 (2H, m, 27-H), 2.74 (2H, m, 28-H), 7.80 (2H, br.s, 29-H).

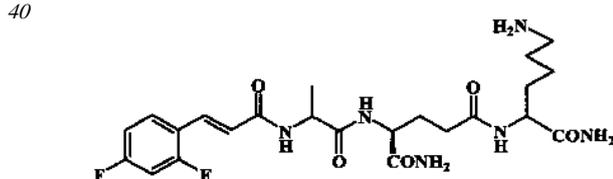
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 20.9 (1-CH₃), 139.0 (2 и 6-C), 129.6 (2 и 6-C), 127.5 (3 и 5-C), 132.1 (4-C), 139.3 (7-C), 120.8 (8-C), 165.2 (9-C), 48.9 (11-C), 18.0 (12-C), 172.5 (13-C), 52.2 (15-C), 173.9 (16-C), 27.6 (18-C), 31.8 (19-C), 171.7 (20-C), 52.1 (22-C), 173.4 (23-C), 31.3 (25-C), 22.4 (26-C), 26.7 (27-C), 38.7 (28-C).

ИК: 3278.8, 3199.9 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3063.3 ($\nu_{=CH}$), 2941.3 (ν_{CH}), 1656.3 ($\nu_{C=O}$), 1540.7, 1452.5
 35 ($\nu_{C=C}$), 1202.2, 1184.1, 1135.3 (δ_{CH}), 984.0, 835.8, 813.6, 800.7, 721.6 ($\delta_{=CH}$).

ИЭР-МС: 489.48 [M+H]⁺, 977.29 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 489.2819 [M+H]⁺, C₂₄H₃₆N₆O₅.

40 Пример 13: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-203



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Бос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 2,4-дифторкоричная кислота вводились в смолу последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергли

расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе ТФА.

Растворитель удаляли в вакууме, остаток помещали на ледяную баню. При добавлении к нему большого количества эфира белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, получен неочищенный продукт с выходом 80%.

5 Неочищенный продукт был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый продукт с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=189-190°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.35 (1H, m, 2-H), 7.72 (1H, dd, J=15.2 и 8.7 Hz, 5-H),
 10 7.18 (1H, td, J=8.4 and 2.4 Hz, 6-H), 7.44 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.82 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H),
 8.51 (1H, d, J=6.6 Hz, 10-H), 4.40 (1H, m, 11-H), 1.27 (3H, d, J=7.2 Hz, 12-H), 8.24 (1H, d, J=8.1 Hz, 14-H), 4.17 (1H, m, 15-H), 7.00 (1H, s, 17-H_a), 7.33 (1H, s, 17-H_b), 1.71 (1H, m, 18-H_a),
 1.97 (1H, m, 18-H_b), 2.17 (2H, t, J=7.8 Hz, 19-H), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz, 21-H), 4.13 (1H, m, 22-H), 7.07 (1H, s, 24-H_a), 7.32 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.64 (1H, m, 25-H_b), 1.29
 15 (2H, m, 26-H), 1.50 (2H, m, 27-H), 2.75 (2H, m, 28-H).

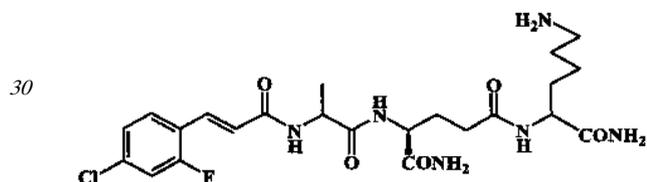
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 163.7 (m, 1-C), 104.7 (t, J=26.0 Hz, 2-C), 159.6 (m, 3-C),
 118.5 (m, 4-C), 130.6 (m, 5-C), 112.4 (d, J=18.4 Hz, 6-C), 137.4 (s, 7-C), 124.3 (s, 8-C), 164.7
 20 (s, 9-C), 48.9 (11-C), 18.0 (12-C), 172.2 (13-C), 52.1 (15-C), 173.2 (16-C), 27.6 (18-C), 31.7 (19-C),
 171.6 (20-C), 52.0 (22-C), 172.3 (23-C), 31.3 (25-C), 22.4 (26-C), 26.8 (27-C), 38.7 (28-C).

ИК: 3279.8, 3198.2 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.7 (ν_{=CH}), 2939.5 (ν_{-CH}), 1656.2 (ν_{C=O}), 1616.4, 1544.6,
 1504.2, 1454.1 (ν_{C=C}), 1202.1, 1181.7, 1138.8 (ν_{C-F} and δ_{-CH}), 967.5, 836.7, 800.7, 721.4 (ν_{C-Cl}
 and δ_{-CH}).

25 ИЭР-МС: 511.28 [M+H]⁺, 1021.02 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 511.2482 [M+H]⁺, C₂₄H₃₆N₆O₅.

Пример 14: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-204



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость
 35 смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-
 Ala-COOH и 4-хлор-2-фторкоричная кислота вводились в смолу последовательно.

После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу
 40 подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе
 ТФА. Растворитель удаляли в вакууме, к остатку на ледяной бане добавили большое
 количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была
 отфильтрована, получен неочищенный продукт с выходом 88%. Неочищенный продукт
 был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый продукт
 с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=149-150°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.54 (1H, dd, J=10.8 and 1.8 Hz, 2-H), 7.69 (1H, t, J=8.7
 45 Hz, 5-H), 7.36 (1H, dd, J=10.5 и 2.1 Hz, 6-H), 7.44 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.87 (1H, d, J=15.9
 Hz, 8-H), 8.57 (1H, d, J=6.6 Hz, 10-H), 4.40 (1H, m, 11-H), 1.27 (3H, d, J=7.2 Hz, 12-H), 8.27
 (1H, d, J=8.1 Hz, 14-H), 4.13 (1H, m, 15-H), 6.99 (1H, s, 17-H_a), 7.35 (1H, s, 17-H_b), 1.72 (1H,
 m, 18-H_a), 1.98 (1H, m, 18-H_b), 2.17 (2H, t, J=7.8 Hz, 19-H), 8.08 (1H, d, J=8.1 Hz, 21-H), 4.10

(1H, m, 22-H), 7.12 (1H, s, 24-H_a), 7.32 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.64 (1H, m, 25-H_b), 1.29 (2H, m, 26-H), 1.51 (2H, m, 27-H), 2.74 (2H, m, 28-H).

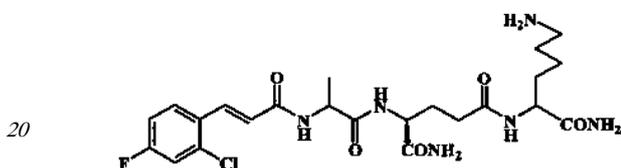
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 135.1 (d, J=10.9 Hz, 1-C), 117.2 (d, J=25.8 Hz, 2-C), 160.7
 5 (d, J=252.5 Hz, 3-C), 122.1 (d, J=11.6 Hz, 4-C), 130.8 (s, 5-C), 125.9 (d, J=3.0 Hz, 6-C), 137.3
 (m, 7-C), 125.8 (d, J=6.3 Hz, 8-C), 164.6 (s, 9-C), 49.4 (11-C), 18.5 (12-C), 172.8 (13-C), 52.7
 (15-C), 174.3 (16-C), 28.1 (18-C), 32.2 (19-C), 172.1 (20-C), 52.6 (22-C), 173.8 (23-C), 31.8 (25-
 C), 22.9 (26-C), 27.5 (27-C), 38.7 (28-C).

ИК: 3358.7, 3284.3, 3199.3 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3067.3 (ν_{=CH}), 2933.4 (ν_{-CH}), 1654.7, 1642.5,
 10 1642.5, 1622.9 (ν_{C=O}), 1540.6, 1489.9, 1453.6 (ν_{C=C}), 1202.4, 1129.9 (ν_{C-F} и δ_{-CH}), 978.2,
 815.0, 720.6, 690.2 (ν_{C-Cl} и δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 527.49 [M+H]⁺, 1053.17 [2M+H]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 527.2192 [M+H]⁺, C₂₃H₃₂ClFN₆O₅.

15 Пример 15: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-205



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость
 смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Фмос-Lys(Вос)-COOH, Фмос-D-iso-Gln-COOH, Фмос-
 Ala-COOH и 2-хлор-4-фторкоричная кислота вводились в смолу последовательно.

25 После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смола
 подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе
 ТФА. Растворитель был удален в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено
 большое количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь
 была отфильтрована, получен неочищенный продукт с выходом 86%. Неочищенный
 30 продукт был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый
 продукт с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=137-138°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.55 (1H, dd, J=8.7 and 1.8 Hz, 2-H), 7.77 (1H, m, 5-H),
 7.36 (1H, m, 6-H), 7.66 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.79 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.47 (1H, d, J=
 35 6.6 Hz, 10-H), 4.42 (1H, m, 11-H), 1.27 (3H, d, J=6.9 Hz, 12-H), 8.24 (1H, d, J=8.4 Hz, 14-H),
 4.16 (1H, m, 15-H), 7.00 (1H, s, 17-H_a), 7.31 (1H, s, 17-H_b), 1.72 (1H, m, 18-H_a), 1.99 (1H,
 m, 18-H_b), 2.17 (2H, t, J=7.8 Hz, 19-H), 7.91 (1H, d, J=8.7 Hz, 21-H), 4.13 (1H, m, 22-H), 7.12
 (1H, s, 24-H_a), 7.33 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.65 (1H, m, 25-H_b), 1.30 (2H, m, 26-
 H), 1.52 (2H, m, 27-H), 2.75 (2H, br.s, 28-H), 7.79 (2H, br.s, 29-H).

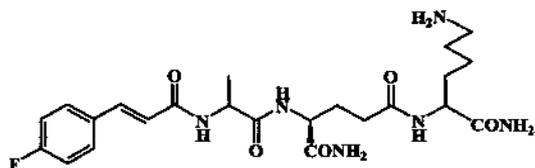
40 ¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 162.7 (d, J=250.0 Hz, 1-C), 115.9 (d, J=21.6 Hz, 2-C),
 134.6 (d, J=10.0 Hz, 3-C), 129.9 (d, J=3.8 Hz, 4-C), 129.7 (d, J=10.0 Hz, 5-C), 117.7 (d, J=25.1
 Hz, 3-C), 137.5 (7-C), 125.4 (8-C), 164.8 (9-C), 49.3 (11-C), 18.6 (12-C), 172.1 (13-C), 52.6 (15-
 C), 174.2 (16-C), 28.2 (18-C), 32.2 (19-C), 172.1 (20-C), 52.5 (22-C), 173.7 (23-C), 31.8 (25-C),
 45 22.9 (26-C), 27.2 (27-C), 38.2 (28-C).

ИК: 3279.8 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.0 (ν_{=CH}), 2937.1 (ν_{-CH}), 1776.1, 1656.3 (ν_{C=O}), 1537.0, 1489.0,
 1452.2 (ν_{C=C}), 1238.1, 1201.1, 1181.0, 1135.6 (ν_{C-F} и δ_{-CH}), 910.6, 835.5, 800.1, 721.3 (ν_{C-Cl} и
 δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 527.28 [M+H]⁺, 1075.00 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 527.2201 [M+H]⁺, C₂₃H₃₂ClFN₆O₅.

Пример 16: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-206



Была задействована схема твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 4-фторкоричная кислота вводились последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. К растворителю на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно.

Смесь была отфильтрована, получен неочищенный продукт, выход 92%.

Неочищенный продукт был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый продукт с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации.

Тпл.=218-220°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.26 (2H, t, J=8.7 Hz, 2 and 6-H), 7.63 (2H, dd, J=8.4 and 5.7 Hz, 3 and 5-H), 7.42 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.71 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.37 (1H, d, J=6.6 Hz, 10-H), 4.40 (1H, m, 11-H), 1.27 (3H, d, J=7.2 Hz, 12-H), 8.21 (1H, d, J=8.1 Hz, 14-H), 4.15 (1H, m, 15-H), 7.00 (1H, s, 17-H_a), 7.32 (1H, s, 17-H_b), 1.71 (1H, m, 18-H_a), 1.99 (1H, m, 18-H_b), 2.17 (2H, t, J=7.8 Hz, 19-H), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz, 21-H), 4.14 (1H, m, 22-H), 7.12 (1H, s, 24-H_a), 7.32 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.64 (1H, m, 25-H_b), 1.29 (2H, m, 26-H), 1.52 (2H, m, 27-H), 2.76 (2H, m, 28-H), 7.71 (2H, br.s, 29-H).

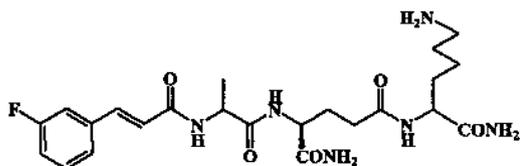
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 163.2 (d, J=245.8 Hz, 1-C), 116.4 (d, J=21.6 Hz, 2 and 6-C), 130.1 (d, J=8.5 Hz, 3 and 5-C), 131.9 (4-C), 138.3 (7-C), 122.2 (8-C), 165.3 (9-C), 49.3 (11-C), 18.5 (12-C), 172.8 (13-C), 52.6 (15-C), 174.2 (16-C), 27.2 (18-C), 32.2 (19-C), 172.1 (20-C), 52.5 (22-C), 173.7 (23-C), 31.8 (25-C), 22.9 (26-C), 27.2 (27-C), 38.5 (28-C).

ИК: 3278.5, 3198.1 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3068.1 (ν_{=CH}), 2931.9 (ν_{-CH}), 1672.8, 1639.9 (ν_{C=O}), 1614.9, 1539.4, 1509.6, 1451.7 (ν_{C=C}), 1201.7, 1134.3 (ν_{C-F} и δ_{-CH}), 971.4, 831.4, 800.6, 721.0 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 493.25 [M+H]⁺, 1007.02 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 493.2580 [M+H]⁺, 515.2381 [M+Na]⁺, C₂₃H₃₃FN₆O₅.

Пример 17: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-207



Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 4-фторкоричная кислота вводились последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергали

расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA.

Растворитель удаляли в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, получен неочищенный продукт, выход 75%. Неочищенный продукт
5 был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый продукт с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=195-196°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.21 (1H, s, 2-H), 7.38 (1H, m, 3-H), 7.41 (1H, m, 5-H),
7.47 (1H, m, 6-H), 7.47 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.79 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.39 (1H, d, J=
10 6.0 Hz, 10-H), 4.38 (1H, m, 11-H), 1.26 (3H, d, J=6.9 Hz, 12-H), 8.22 (1H, d, J=7.5 Hz, 14-H),
4.13 (1H, m, 15-H), 6.97 (1H, s, 17-H_a), 7.30 (1H, s, 17-H_b), 1.65 (1H, m, 18-H_a), 1.97 (1H,
m, 18-H_b), 2.15 (2H, m, 19-H), 7.90 (1H, d, J=8.4 Hz, 21-H), 4.13 (1H, m, 22-H), 7.01 (1H, s,
24-H_a), 7.30 (1H, s, 24-H_b), 1.48 (1H, m, 25-H_a), 1.65 (1H, m, 25-H_b), 1.28 (2H, m, 26-H),
1.48 (2H, m, 27-H), 2.72 (2H, m, 28-H).

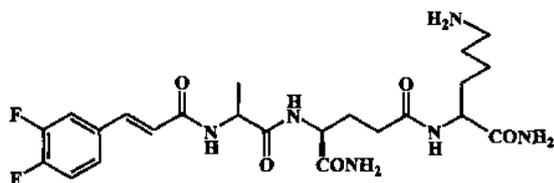
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 116.7 (d, J=21.0 Hz, 1-C), 162.9 (d, J=242.3 Hz, 2-C),
114.4 (d, J=21.4 Hz, 3-C), 137.9 (d, J=7.8 Hz, 4-C), 124.0 (d, J=22.6 Hz, 5-C), 131.4 (6-C), 138.1
15 (7-C), 124.0 (8-C), 165.1 (9-C), 49.3 (11-C), 18.6 (12-C), 172.8 (13-C), 52.6 (15-C), 174.3 (16-
C), 28.2 (18-C), 32.2 (19-C), 172.0 (20-C), 52.5 (22-C), 173.7 (23-C), 31.8 (25-C), 22.9 (26-C),
20 27.2 (27-C), 38.5 (28-C).

ИК: 3276.4, 3201.1 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3069.1 (ν_{CH}), 2938.1 (ν_{CH}), 1647.7 (ν_{C=O}), 1539.0, 1448.0,
1421.8 (ν_{C=C}), 1200.8, 1180.2, 1134.1 (ν_{C-F} и δ_{CH}), 972.1, 834.9, 798.7, 721.2 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 493.25 [M+H]⁺, 1007.09 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 493.2582 [M+H]⁺, C₂₃H₃₃FN₆O₅.

Пример 18: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-208



Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость
смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-
35 Ala-COOH и 3,4-ди-фторкоричная кислота вводились в смолу последовательно. После
завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергали
расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA.

Растворитель удаляли в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое
количество эфира, и белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была
отфильтрована, и получен неочищенный продукт с выходом 95%. Неочищенный продукт
40 был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и белый твердый продукт
с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации. Тпл.=139-140°C.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 7.66 (1H, m, 3-H), 7.48 (1H, m, 5-H), 7.45 (1H, m, 6-H),
7.40 (1H, d, J=15.9 Hz, 7-H), 6.75 (1H, d, J=15.9 Hz, 8-H), 8.37 (1H, d, J=6.9 Hz, 10-H), 4.40
45 (1H, m, 11-H), 1.27 (3H, d, J=7.2 Hz, 12-H), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz, 14-H), 4.16 (1H, m, 15-
H), 7.00 (1H, s, 17-H_a), 7.33 (1H, s, 17-H_b), 1.71 (1H, m, 18-H_a), 1.97 (1H, m, 18-H_b), 2.17
(2H, t, J=7.8 Hz, 19-H), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz, 21-H), 4.13 (1H, m, 22-H), 7.12 (1H, s, 24-H_a),
7.31 (1H, s, 24-H_b), 1.49 (1H, m, 25-H_a), 1.65 (1H, m, 25-H_b), 1.29 (2H, m, 26-H), 1.52 (2H,

m, 27-H), 2.76 (2H, m, 28-H), 7.73 (2H, br.s, 29-H).

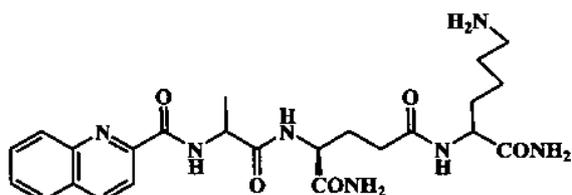
^{13}C -ЯМР (150 МГц, DMSO- d_6): 149.3 (dd, $J=35.6$ и 12.8 Hz, 1-C), 151.2 (dd, $J=38.5$ и 12.9 Hz, 2-C), 118.6 (d, $J=17.5$ Hz, 3-C), 133.3 (m, 4-C), 125.1 (m, 5-C), 116.7 (d, $J=17.4$ Hz, 6-C), 137.3 (s, 7-C), 123.8 (s, 8-C), 165.0 (9-C), 49.3 (11-C), 18.6 (12-C), 172.8 (13-C), 52.6 (15-C), 174.3 (16-C), 28.2 (18-C), 31.8 (19-C), 172.1 (20-C), 52.5 (22-C), 173.7 (23-C), 31.8 (25-C), 22.9 (26-C), 27.2 (27-C), 38.2 (28-C).

ИК: 3275.8, 3196.4 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3064.8 ($\nu_{\text{=CH}}$), 2938.1 ($\nu_{\text{-CH}}$), 1673.1 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1612.9, 1542.1, 1516.7, 1451.5 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1201.6, 1135.4 ($\nu_{\text{C-F}}$ и $\delta_{\text{-CH}}$), 969.3, 834.3, 800.6, 721.2 ($\delta_{\text{=CH}}$).

ИЭР-МС: 511.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1021.09 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

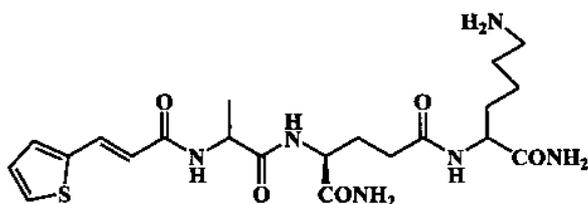
МСВР (времяпролетн.): 511.2479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$.

Пример 19: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-113



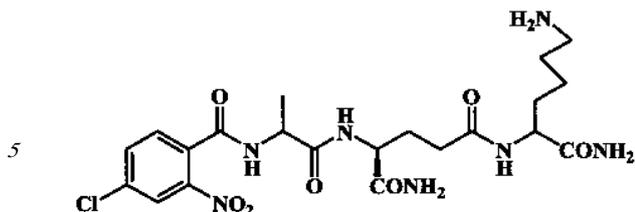
Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 2-хинолинкарбоновая кислота вводились в смолу последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, смолу подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. Растворитель был удален в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, и получен неочищенный продукт, выход 80%. Неочищенный продукт был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и MDA-113 в виде белого твердого продукта с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации.

Пример 20: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-119



Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Вос)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 2-тиенилакриловая кислота вводились последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, и смолу подвергали расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. Растворитель был удален в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, и получен неочищенный продукт с выходом 83%. Неочищенный продукт был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и MDA-119 в виде белого твердого продукта с чистотой 98.5% был получен в результате липофилизации.

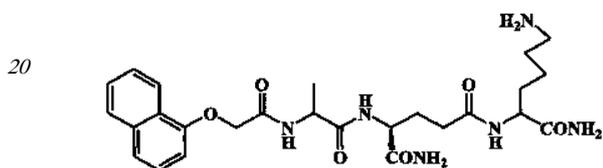
Пример 21: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-130



10 Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 2-тиенилакриловая кислота вводились последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, и смолу подвергли расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. Растворитель был удален в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, и белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, и получен неочищенный продукт с выходом 81%. Неочищенный продукт

15 был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и MDA-130 в виде белого твердого продукта с чистотой 98.5% был получен в результате липофизации.

Пример 22: Твердофазный синтез мурамилдипептида MDA-133



25 Был задействован метод твердофазного синтеза. Смола Rink-Amide AM (емкость смолы 0.88 ммоль/г) была выбрана, Fmoc-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-Ala-COOH и 2-нафтоксиуксусная кислота вводились последовательно. После завершения конденсации смола была достаточно промыта и высушена, и смолу подвергли расщеплению в течение 1 часа в 90% (объемный процент) водном растворе TFA. Растворитель был удален в вакууме, к остатку на ледяной бане было добавлено большое количество эфира, и белое твердое вещество выпало в осадок немедленно. Смесь была отфильтрована, и получен неочищенный продукт с выходом 88%. Неочищенный продукт

30 был очищен посредством ODS колоночной хроматографии, и MDA-133 в виде белого твердого продукта с чистотой 98.5% был получен в результате липофизации.

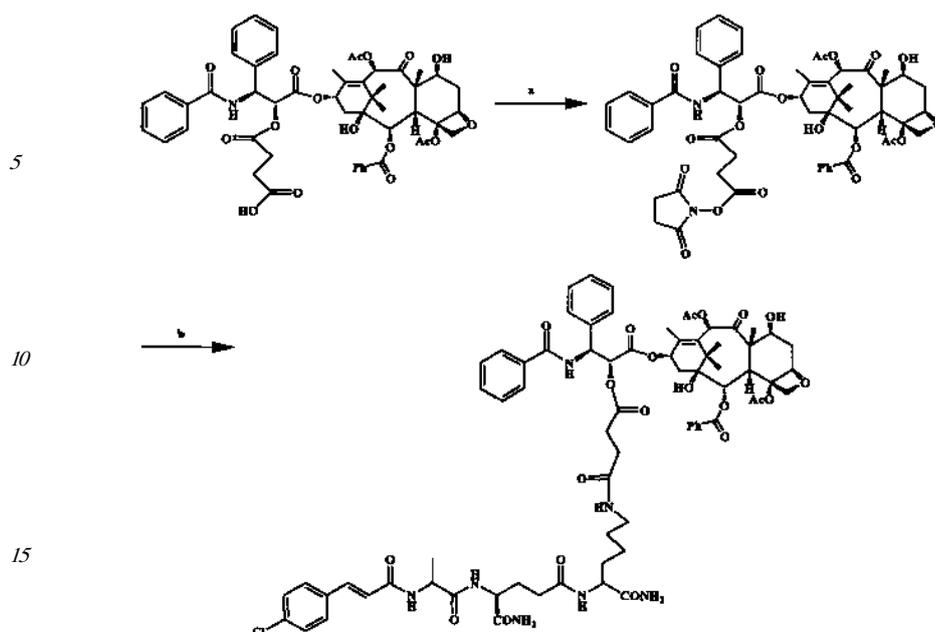
Пример 23-35: Жидкофазный синтез МТС конъюгатов

35 Пример 23: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-220

Схема синтеза показана ниже:

40

45



Реагенты и условия: (а) HOSu, EDC-HCl, DMSO, к.т., 20 ч; (b) MDA DMSO, к.т., 12 ч
 9.53 г (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 1,15 г (1,0
 экв.) HOSu и 1,92 г (1.0 экв.) EDO-HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в
 течение 20 часов. 5,08 г (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA аккуратно добавили
 к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и
 продолжили перемешивать в течение 20 часов. После завершения реакции большое
 количество воды было добавлено в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок.
 Технический продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 11,8
 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 82%, Тпл.=
 180-181°C, $[\alpha] = -9.8^\circ$ (C=10.1 мг/мл, DMF).

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.42 (1H, d, J=7.2 Hz, 2-H), 3.58
 (1H, d, J=7.2 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6- H_a), 2.30 (1H, m, 6- H_b), 4.12 (1H,
 m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.30 (1H, s, 10-H), 5.82 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.46 (1H, m,
 14- H_a), 1.79 (1H, m, 14- H_b), 1.00 (3H, s, 16-H), 1.03 (3H, s, 17-H), 1.77 (3H, s, 18-H), 1.50
 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, d, J=9.0 Hz, 20- H_a), 4.02 (1H, d, J=9.0 Hz, 20- H_b), 2.24 (3H, s, 4-
 OCOCH₃), 2.11 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.34 (1H, d, J=9.0 Hz, 2-H), 5.54 (1H, t, J=9.0 Hz, 3-H),
 9.21 (1H, d, J=9.0 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.46 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.2
 Hz, ph-p-H), 7.83 (2H, m, NBz-o-H), 7.44 (2H, m, NBz-m-H), 7.19 (1H, m, NBz-p-H), 7.98
 (2H, d, J=7.2 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, t, J=7.2 Hz, OBz-m-H), 7.74 (1H, t, J=7.2 Hz, OBz-p-H),
 2.61 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, t, J=7.2 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26- H_a), 3.00
 (1H, m, 26- H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29- H_a), 1.63 (1H, m, 29- H_b),
 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32- H_a), 7.30 (1H, s, 32- H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, t,
 J=7.2 Hz, 35-H), 1.71 (1H, m, 36- H_a), 1.99 (1H, m, 36- H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.10 (1H, s,
 39- H_a), 7.30 (1H, s, 39- H_b), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz, 40-H), 4.40 (1H, t, J=7.2 Hz, 42-H), 1.28
 (3H, d, J=6.6 Hz, 43-H), 8.37 (1H, d, J=7.2 Hz, 44-H), 6.76 (1H, d, J=15.6 Hz, 46-H), 7.41 (1H,
 d, J=15.6 Hz, 47-H), 7.58 (2H, d, J=9.0 Hz, 49 and 53-H), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz, 50 and 52-H).

^{13}C -ЯМР (150 МГц, DMSO- d_6): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C),
 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.2 (12-C), 70.7

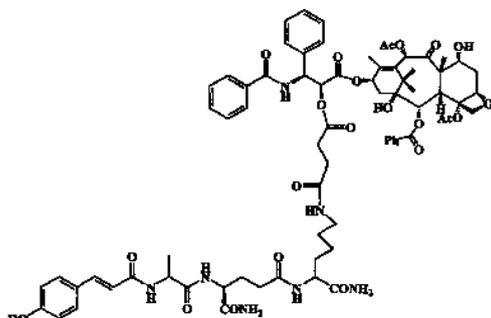
(13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.4 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.3 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.5 (27-C), 22.9 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.3 (41-C), 48.8 (42-C), 18.1 (43-C), 164.7 (45-C), 122.7 (46-C), 137.6 (47-C), 133.8 (48-C), 129.0 (49 and 53-C), 129.2 (50 and 52-C), 133.9 (51-C).

ИК: 3316.9 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.0 (ν_{CH}), 2935.0, 2873.1 (ν_{CH}), 1736.0, 1655.0 (ν_{C=O}), 1537.3, 1492.9 (ν_{C=C}), 1451.7, 1371.8 (δ_{CH}), 1241.5 (ν_{C-O-C}), 980.2, 906.6, 822.6, 776.2, 708.9 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1444.56 [M+H]⁺, 1466.46 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1444.5645 [M+H]⁺, 1466.5475 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₆ClN₇O₂₁.

Пример 24: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-301



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO-HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 490 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-201 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды было добавлено в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Технический продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1,18 г твердого продукта было получено в результате лиофилизации. Выход 83%, Тпл.= 179-180°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.62 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.89 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=7.5 Hz, 13-H), 1.46 (1H, m, 14-H_a), 1.75 (1H, m, 14-H_b), 1.01 (3H, s, 16-H), 1.04 (3H, s, 17-H), 1.78 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, d, J=8.5 Hz, 20-H_a), 4.00 (1H, d, J=8.5 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.10 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, d, J=7.5 Hz, ph-o-H), 7.47 (2H, d, J=7.5 Hz, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.5 Hz, ph-p-H), 7.83 (2H, m, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.17 (1H, m, NBz-p-H), 7.98 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, t, J=8.0 Hz, OBz-m-H), 7.74 (1H, t, J=7.5 Hz, OBz-p-H), 2.72 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, t, J=7.0 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.96 (1H, m, 26-H_a), 3.00 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.10 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.30 (1H, m, 32-H_b), 7.86 (1H, m,

33-H), 2.14 (2H, t, J=8.0 Hz, 35-H), 1.75 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.11 (1H, m, 37-H), 7.10 (1H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, m, 39-H_b), 8.19 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.36 (1H, m, 42-H), 1.25 (3H, d, J=7.0 Hz, 43-H), 8.22 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.51 (1H, d, J=15.5 Hz, 46-H), 7.32 (1H, d, J=15.5 Hz, 47-H), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz, 49 and 53-H), 6.78 (2H, d, J=8.5 Hz, 50 and 52-H), 9.85 (1H, s, 51-OH).

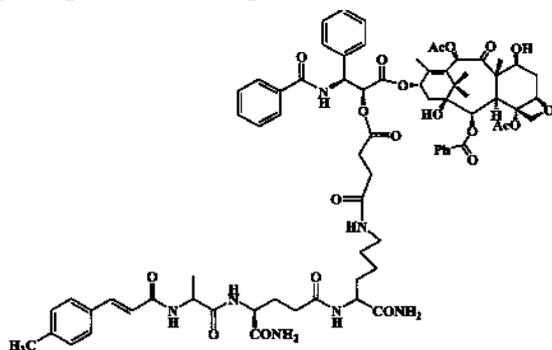
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.3 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.2 (12-C), 70.4 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.6, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.2 (1'-C), 74.4 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.5 (27-C), 22.9 (28-C), 31.6 (29-C), 52.4 (30-C), 173.9 (31-C), 171.6 (34-C), 31.8 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.3 (41-C), 48.8 (42-C), 18.0 (43-C), 164.7 (45-C), 118.2 (46-C), 137.4 (47-C), 125.8 (48-C), 127.5 (49 и 53-C), 115.8 (50 и 52-C), 158.9 (51-C).

ИК: 3324.4 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3075.1 (ν_{CH}), 1740.6, 1657.2 (ν_{C=O}), 1603.9, 1518.3, 1450.8 (ν_{C=C}), 1243.4 (ν_{C-O-C}), 980.6, 710.3 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1426.31 [M+H]⁺, 1449.03 [M+Na+H]²⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1426.5974 [M+H]⁺, 1448.5786 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₇N₇O₂₂.

Пример 25: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-302



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 488 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-202 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды было добавлено в смесь и белый твердый продукт выпал в осадок. Технический продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1,09 г твердого продукта было получено в результате лиофилизации. Выход 77%, Тпл.= 172-174°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.89 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=9.5 Hz, 13-H), 1.46 (1H, m, 14-H_a), 1.79 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_a), 4.01 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-

OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.34 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.49 (2H, m, ph-o-H), 7.48 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, d, J=7.5 Hz, ph-p-H), 7.85 (2H, m, NBz-o-H), 7.46 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=8.0 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-m-H), 7.72 (1H, d, J=7.0 Hz, OBz-p-H), 2.60 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, m, 23-H), 7.84 (1H, m, 25-H), 2.91 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.44 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.30 (1H, m, 32-H_b), 7.86 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, m, 35-H), 1.75 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.12 (1H, m, 37-H), 7.10 (1H, s, 39-H_a), 7.22 (1H, m, 39-H_b), 8.21 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.37 (1H, m, 42-H), 1.28 (3H, d, J=7.0 Hz, 43-H), 8.31 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.68 (1H, d, J=15.5 Hz, 46-H), 7.43 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.57 (1H, m, 49 and 53-H), 7.49 (1H, m, 50 and 52-H), 2.31 (3H, m, 51-CH₃).

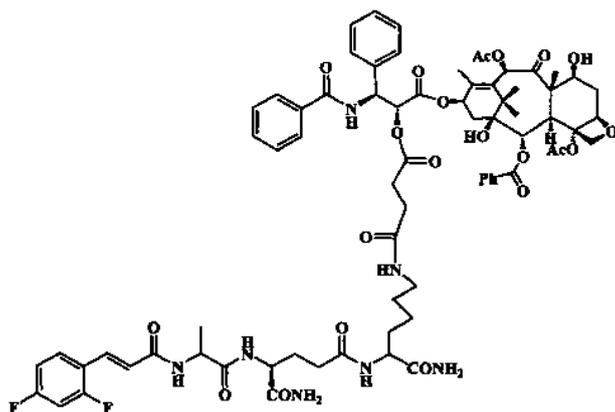
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.6 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.3 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-c-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.4 (41-C), 48.8 (42-C), 18.1 (43-C), 165.1 (45-C), 120.8 (46-C), 137.4 (47-C), 132.1 (48-C), 129.6 (49 and 53-C), 128.7 (50 and 52-C), 138.9 (51-C), 20.9 (51-CH₃).

ИК: 3324.5 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.3 (ν_{CH}), 2938.3 (ν_{CH}), 1740.3, 1724.1, 1657.2 (ν_{C=O}), 1603.9, 1535.1, 1451.8 (ν_{C=C}), 1242.8 (ν_{C-O-C}), 981.3, 709.7 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1424.33 [M+H]⁺, 1446.55 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1424.6184 [M+H]⁺, 1446.5996 [M+Na]⁺, C₇₅H₈₉N₇O₂₁.

Пример 26: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-303



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1.0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO-HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 510 мг (1.0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-203 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфוליном и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое

количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок.

Технический продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.29 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 89%, Тпл.= 178-180°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.62 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.13 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, t, J=7.5 Hz, 13-H), 1.45 (1H, m, 14-H_a), 1.77 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_a), 4.00 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.10 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.46 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.5 Hz, ph-p-H), 7.82 (2H, m, NBz-o-H), 7.44 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.67 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz, OBz-p-H), 2.60 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, m, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 7.06 (1H, s, 32-H_a), 7.29 (1H, m, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.14 (2H, m, 35-H), 1.75 (1H, m, 36-H_a), 2.06 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.29 (1H, m, 39-H_b), 8.23 (1H, d, J=8.5 Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.27 (3H, m, 43-H), 8.47 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.89 (1H, d, J=17.0 Hz, 46-H), 7.41 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.34 (1H, td, J=11.5 and 2.0 Hz, 50-H), 7.17 (1H, m, 52-H), 7.74 (1H, m, 53-H).

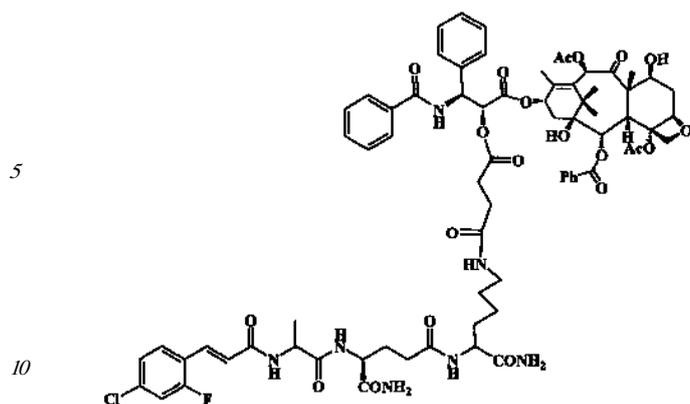
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.6 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.6 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.3 (41-C), 48.9 (42-C), 18.1 (43-C), 164.6 (45-C), 124.4 (s, 46-C), 137.4 (s, 47-C), 118.5 (m, 48-C), 161.7 (m, 49-C), 104.6 (t, J=26.1 Hz, 50-C), 163.7 (m, 51-C), 112.4 (d, J=19.9 Hz, 52-C), 130.5 (m, 53-C).

ИК: 3309.5 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3067.0 (ν_{=CH}), 2945.0 (ν_{-CH}), 1722.0, 1653.8 (ν_{C=O}), 1531.1, 1451.5 (ν_{C=C}), 1239.9 (ν_{C-O-C}), 977.1, 708.3 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1446.03[M+H]⁺, 1468.26 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1446.5877 [M+H]⁺, 1468.5646 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₅F₂N₇O₂₁

Пример 27: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-304



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 526 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-204 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.26 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 86%, Тпл.=179-180°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.5 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.45 (1H, m, 14-H_a), 1.78 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.77 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_a), 4.01 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.10 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.45 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.44 (2H, m, NBz-m-H), 7.16 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.0 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, m, OBz-m-H), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz, OBz-p-H), 2.61 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, m, 23-H), 7.84 (1H, m, 25-H), 2.91 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.21 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.30 (1H, m, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.14 (2H, m, 35-H), 1.75 (1H, m, 36-H_a), 1.98 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.10 (1 H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, m, 39-H_b), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.29 (3H, m 43-H), 8.51 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.85 (1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.43 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.54 (1H, m, 50-H), 7.35 (1H, dd, J=8.5 and 2.0 Hz, 52-H), 7.71 (1H, m, 53-H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.3 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.4 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.7 (19-C), 75.2 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.7, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.7 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.3 (ph-q-C), 127.6 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.4 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.1 (NBz-p-C), 134.2 (OBz-q-C), 129.5 (OBz-o-C), 128.6 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 22.9 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.2 (38-C), 172.2 (41-C), 48.9 (42-C), 18.0 (43-C), 164.4 (45-

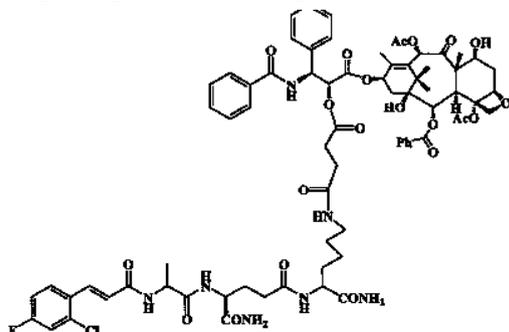
C), 125.3 (m, 46-C), 137.3 (m, 47-C), 122.1 (d, J=11.8 Hz, 48-C), 160.2 (d, J=252.6 Hz, 49-C), 116.7 (d, J=25.5 Hz, 50-C), 134.6 (d, J=10.9 Hz, 51-C), 125.4 (s, 52-C), 130.3 (s, 53-C).

ИК: 3324.5 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.4 (ν_{CH}), 2939.7 (ν_{CH}), 1739.5, 1724.2, 1657.7 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1604.5, 1534.2, 1451.8 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1242.6 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 981.6, 708.7 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1462.59 [M+H]⁺, 1484.93 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1462.5540 [M+H]⁺, 1484.5361 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₆ClFN₇O₂₁.

Пример 28: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-305



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1,0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т.в течение 4 часов. 526 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-205 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.18 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 81%, Тпл.=171-172°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.46 (1H, m, 14-H_a), 1.77 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_a), 4.02 (1H, d, J=8.0 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.10 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.34 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.47 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.44 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, m, OBz-m-H), 7.74 (1H, m, OBz-p-H), 2.58 (2H, m, 22-H), 2.33 (2H, t, J=7.0 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.91 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.23 (2H, m, 27-H), 1.33 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.30 (1H, m, 32-H_b), 7.86 (1H, m, 33-H), 2.15 (2H, t, J=8.0 Hz, 35-H), 1.71 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.12 (1H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, m, 39-H_b), 8.25 (1H, d, J=8.5 Hz, 40-H), 4.41 (1H, m, 42-H), 1.28 (3H, d, J=7.0 Hz, 43-H), 8.45 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.77 (1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.66 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.54 (1H, m, 50-H), 7.33 (1H, td, J=8.5 and 1.5 Hz, 52-H), 7.76 (1H, m, 53-H).

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2

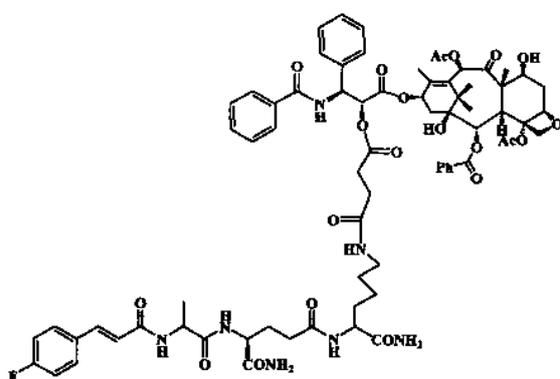
(2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.6 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.1 (NBz-m-C), 128.3 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.2 (38-C), 172.2 (41-C), 48.8 (42-C), 18.2 (43-C), 164.2 (45-C), 124.9 (46-C), 137.4 (47-C), 128.8 (48-C), 134.3 (49-C), 115.4 (d, J=21.5 Hz, 50-C), 162.2 (d, J=249.1 Hz, 51-C), 117.2 (d, J=25.1 Hz, 52-C), 129.9 (53-C).

ИК: 3315.4 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3069.3 (ν_{CH}), 2935.0 (ν_{CH}), 1722.8, 1656.5 (ν_{C=O}), 1601.8, 1534.3, 1451.5 (ν_{C=C}), 1239.3 (ν_{C-O-C}), 978.5, 709.7 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1462.89 [M+H]⁺, 1484.21 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1462.5541 [M+H]⁺, 1484.5350 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₅ClFN₇O₂₁.

Пример 29: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-306



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т.в течение 4 часов. 492 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-206 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.24 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 87%, Тпл.=176-178°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.61 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, J=6.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=5.5 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.30 (1H, m, 6-H_b), 4.11 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, m, 13-H), 1.49 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.76 (3H, s, 18-H), 1.49 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, d, J=5.5 Hz, 20-H_a), 4.00 (1H, d, J=5.5 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.10 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=8.5 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=8.5 Hz, 3'-H), 9.20 (1H, d, J=8.0 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.46 (2H, m, ph-m-H), 7.52 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.19 (1H, m, NBz-p-H), 7.98 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.67 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, m, OBz-p-H), 2.59 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, m, 23-H), 7.81 (1H, m, 25-H), 2.91 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.94 (1H, s, 32-H_a), 7.28 (1H, m, 32-H_b), 7.85 (1H, m, 33-H), 2.15 (2H, m, 35-H), 1.76 (1H, m, 36-H_a), 1.98 (1H, m, 36-H_b),

4.13 (1H, m, 37-H), 7.09 (1H, s, 39-H_a), 7.28 (1H, m, 39-H_b), 8.20 (1H, d, J=7.5 Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, m, 43-H), 8.35 (1H, d, J=4.5 Hz, 44-H), 6.79 (1H, d, J=15.5 Hz, 46-H), 7.40 (1H, d, J=15.5 Hz, 47-H), 7.81 (2H, m, 49 and 53-H), 7.39 (2H, m, 50 и 52-H).

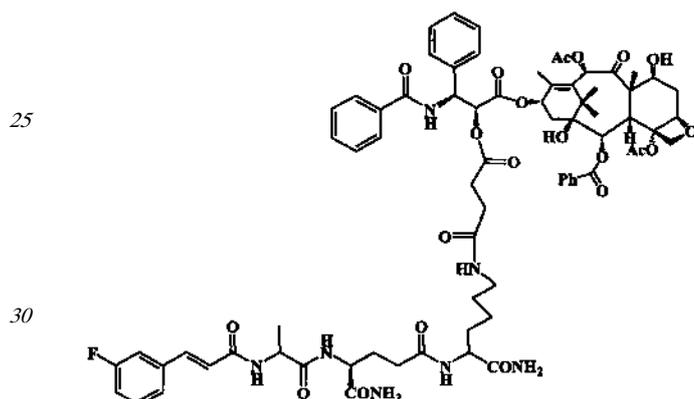
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.3 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.7 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.7 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.3 (ph-q-C), 127.6 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.3 (NBz-p-C), 134.2 (OBz-q-C), 129.5 (OBz-o-C), 128.6 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.2 (38-C), 172.3 (41-C), 48.9 (42-C), 18.1 (43-C), 164.5 (45-C), 123.5 (s, 46-C), 137.4 (s, 47-C), 133.5 (s, 48-C), 130.9 (d, J=8.3 Hz, 49 и 53-C), 116.2 (d, J=21.2 Hz, 50 и 52-C), 162.4 (d, J=242.4 Hz, 51-C).

ИК: 3310.1 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3063.6 (ν_{CH}), 2939.5 (ν_{CH}), 1740.5, 1724.1, 1658.2 (ν_{C=O}), 1582.5, 1536.0, 1450.0 (ν_{C=C}), 1243.5 (ν_{C-O-C}), 978.0, 779.7, 709.5 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1429.41 [M+2H]²⁺, 1451.54 [M+Na+H]²⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1428.5950 [M+H]⁺, 1450.5743 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₆FN₇O₂₁.

Пример 30: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-307



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO-HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 492 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-207 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.21 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 85%, Тпл.=167-168°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.63 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.30 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=7.5 Hz, 13-H), 1.46 (1H, m, 14-H_a), 1.78 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.77 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=8.5 Hz, 20-H_a), 4.01 (1H, d, J=8.5 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.32 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-

H), 9.21 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.44 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.5 Hz, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.19 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.0 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, t, J=8.0 Hz, OBz-m-H), 7.72 (1H, t, J=7.5 Hz, OBz-p-H), 2.60 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, t, J=7.0 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26-H_a), 3.00 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.33 (2H, m, 28-H), 1.46 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.32 (1H, m, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.15 (2H, t, J=8.0 Hz, 35-H), 1.71 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, m, 39-H_b), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, d, J=7.0 Hz, 43-H), 8.37 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.79 (1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.49 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.38 (1H, m, 49-H), 7.22 (1H, m, 51-H), 7.47 (1H, m, 52-H), 7.41 (1H, m, 53-H).

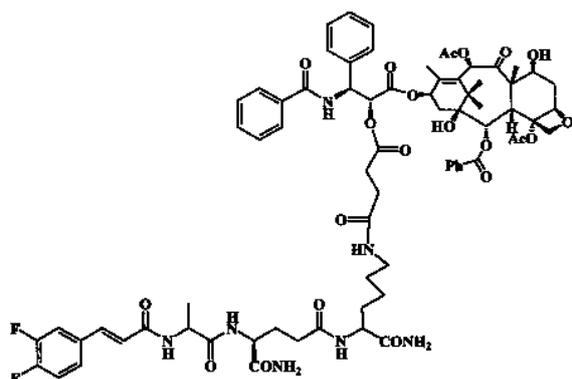
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.4 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.5 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.5 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.3 (41-C), 48.8 (42-C), 18.1 (43-C), 164.6 (45-C), 123.5 (46-C), 137.5 (47-C), 133.5 (48-C), 113.9 (d, J=21.6 Hz, 49-C), 162.9 (d, J=242.3 Hz, 50-C), 116.7 (d, J=21.0 Hz, 51-C), 130.9 (d, J=8.5 Hz, 52-C), 123.6 (d, J=2.5 Hz, 53-C)..

ИК: 3320.5 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3063.6 (ν_{CH}), 2939.0 (ν_{CH}), 1740.0, 1721.0, 1657.2 (ν_{C=O}), 1582.7, 1536.7, 1450.0 (ν_{C=C}), 1243.6 (ν_{C-O-C}), 979.4, 780.5, 709.5 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1429.41 [M+2H]²⁺, 1451.54 [M+Na+H]²⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1428.5950 [M+H]⁺, 1450.5736 [M+Na]⁺, C₇₄H₈₆FN₇O₂₁.

Пример 31: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-308



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 510 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-208 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.14 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 79%, Тпл.=167-168°C.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 4.62 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, $J=6.5$ Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, $J=7.0$ Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6- H_a), 2.31 (1H, m, 6- H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.27 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, $J=8.0$ Hz, 13-H), 1.48 (1H, m, 14- H_a), 1.80 (1H, m, 14- H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 1.01 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, m, 20- H_a), 4.00 (1H, m, 20- H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.13 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.32 (1H, d, $J=8.5$ Hz, 2'-H), 5.51 (1H, t, $J=8.5$ Hz, 3'-H), 9.21 (1H, d, $J=8.5$ Hz, 3'-NH), 7.49 (2H, m, ph-o-H), 7.47 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.17 (1H, m, NBz-p-H), 8.06 (2H, d, $J=7.0$ Hz, OBz-o-H), 7.67 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz, OBz-p-H), 2.59 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, m, 23-H), 7.84 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26- H_a), 3.00 (1H, m, 26- H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.31 (2H, m, 28-H), 1.48 (1H, m, 29- H_a), 1.64 (1H, m, 29- H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32- H_a), 7.30 (1H, m, 32- H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.14 (2H, m, 35-H), 1.70 (1H, m, 36- H_a), 1.98 (1H, m, 36- H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39- H_a), 7.30 (1H, m, 39- H_b), 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.37 (3H, d, $J=7.5$ Hz, 43-H), 8.34 (1H, d, $J=6.5$ Hz, 44-H), 6.73 (1H, d, $J=15.5$ Hz, 46-H), 7.40 (1H, d, $J=15.5$ Hz, 47-H), 7.67 (1H, m, 50-H), 7.43 (1H, m, 52-H), 7.48 (1H, m, 53-H).

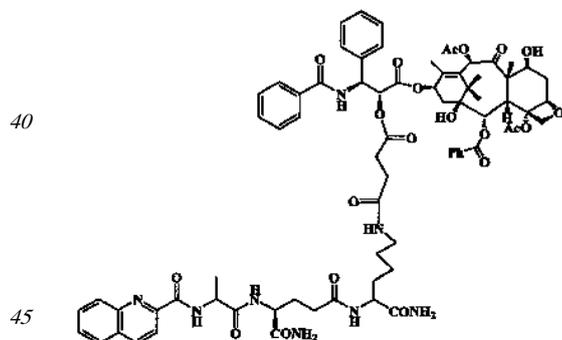
^{13}C -ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.5 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.2 (1'-C), 74.6 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.5 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.1 (37-C), 173.3 (38-C), 172.3 (41-C), 48.8 (42-C), 18.2 (43-C), 164.7 (45-C), 123.3 (s, 46-C), 137.4 (s, 47-C), 133.3 (m, 48-C), 118.6 (m, 49-C), 151.2 (m, 50-C), 149.3 (m, 51-C), 116.7 (m, 52-C), 125.1 (m, 53-C).

ИК: 3306.6 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3066.4 (ν_{CH}), 2932.6 (ν_{CH}), 1739.8, 1720.2 1658.2 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1535.1, 1518.5, 1450.2 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1274.4, 1243.6 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 979.7, 775.8, 709.5 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1446.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1468.77 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

МСВР (времяпролетн.): 1446.5861 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1468.5651 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{74}\text{H}_{85}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_{21}$.

Пример 32: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-213



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при

к.т. в течение 4 часов. 499 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-113 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь
 5 фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.18 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 82%, Тпл.=167-168°C.

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 4.64 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.2 Hz, 2-H), 3.56
 10 (1H, d, J=7.2 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.13 (1H, m, 7-H), 4.92 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.45 (1H, m, 14-H_a), 1.79 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.76 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=8.4 Hz, 20-H_a), 4.01 (1H, d, J=8.4 Hz, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-
 15 OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.34 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.20 (1H, d, J=9.0 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, d, J=7.8 Hz, ph-o-H), 7.46 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz, ph-p-H), 7.82 (2H, m, NBz-o-H), 7.43 (2H, m, NBz-m-H), 7.17 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.8 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, t, J=7.8 Hz, OBz-m-H), 7.72 (1H, t, J=7.8 Hz, OBz-p-H), 2.61 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, t, J=7.2 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26-H_a), 2.98 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.32 (2H, m, 28-H), 1.45 (1H, m, 29-H_a), 1.64
 20 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.29 (1H, s, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.11 (2H, t, J=7.2 Hz, 35-H), 1.71 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.19 (1H, m, 37-H), 7.09 (1H, s, 39-H_a), 7.29 (1H, s, 39-H_b), 8.16 (1H, d, J=8.4 Hz, 40-H), 4.62 (1H, m, 42-H), 1.27 (3H, d, J=6.6 Hz, 43-H), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz, 44-H), 8.58 (1H, d, J=8.4 Hz, 47-H), 8.92 (1H, d, J=8.4 Hz, 48-H), 7.88 (1H, m, 50-H), 7.49 (1H, m, 51-H), 7.74 (1H, m, 52-H), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz, 53-H).

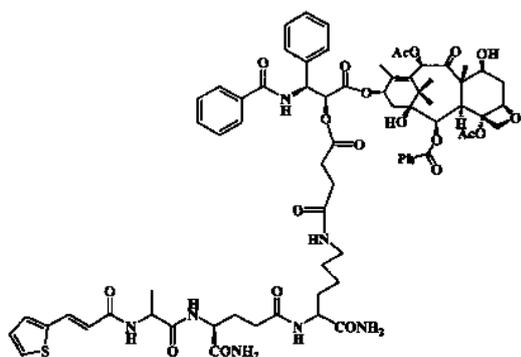
¹³C-ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.6 (2-C), 46.1 (3-C), 80.3 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.5 (12-C), 70.7 (13-
 30 C), 34.4 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.7, 22.6 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.7 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.5 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.5 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.5 (NBz-o-C), 128.9 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 171.9 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C),
 35 38.5 (26-C), 28.8 (27-C), 23.0 (28-C), 31.6 (29-C), 52.3 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.8 (36-C), 52.2 (37-C), 173.2 (38-C), 172.0 (41-C), 48.6 (42-C), 19.0 (43-C), 163.3 (45-C), 149.6 (46-C), 118.5 (47-C), 138.0 (48-C), 128.1 (49-C), 128.6 (50-C), 129.2 (51-C), 130.7 (52-C), 130.3 (53-C), 146.0 (54-C).

ИК: 3324.9 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2938.5 (ν_{CH}), 1739.6, 1721.9, 1655.0 (ν_{C=O}), 1529.9, 1500.2,
 40 1451.7, 1428.7 (ν_{C=C}), 1371.6, 1242.5, 1177.0, 1070.8 (δ_{CH}), 980.0, 776.8, 708.9 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1436.75 [M+2H]²⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1435.6001 [M+H]⁺, 1457.5774 [M+Na]⁺, C₇₅H₈₆N₈O₂₁.

45 Пример 33: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-219



953 мг (1,0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1,0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т.в течение 4 часов. 480 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-119 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином, и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1,12 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 79%, Тпл.=169-171°C.

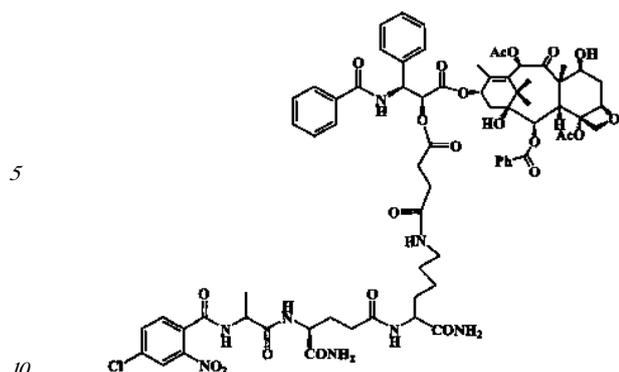
¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.61 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=8.5 Hz, 3-H), 4.89 (1H, J=10 Hz, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.09 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.44 (1H, m, 14-H_a), 1.78 (1H, m, 14-H_b), 1.01 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.76 (3H, s, 18-H), 1.49 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, m, 20-H_a), 4.00 (1H, m, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.32 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=8.5 Hz, 3'-H), 9.19 (1H, d, J=8.5 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.43 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, m, ph-p-H), 7.84 (2H, m, NBz-o-H), 7.49 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.96 (2H, d, J=8.0 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, m, OBz-p-H), 2.63 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, m, 23-H), 7.88 (1H, m, 25-H), 2.93 (1H, m, 26-H_a), 3.21 (1H, m, 26-H_b), 1.23 (2H, m, 27-H), 1.38 (2H, m, 28-H), 1.45 (11-1, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.10 (1H, m, 30-H), 6.95 (1H, s, 32-H_a), 7.29 (1H, s, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.26 (2H, m, 35-H), 1.76 (1H, m, 36-H_a), 1.95 (1H, m, 36-H_b), 4.12 (1H, m, 37-H), 7.03 (1H, s, 39-H_a), 7.29 (1H, s, 39-H_b), 8.24 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.37 (1H, m, 42-H), 1.25 (3H, m, 43-H), 8.39 (1H, m, 44-H), 6.97 (1H, d, J=15.0 Hz, 46-H), 7.45 (1H, d, J=15.0 Hz, 47-H), 8.17 (1H, m, 50-H), 7.59 (1H, m, 51-H), 7.72 (1H, m, 52-H).

ИК: 3331.9 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2963.6, 2936.7 (ν_{C-H}), 1739.2, 1712.5, 1649.9 (ν_{C=O}), 1538.4, 1452.3, 1438.2 (ν_{C=C}), 1370.7, 1243.8, 1172.5, 1144.1 (δ_{C-H}), 980.0, 833.2, 706.6 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1417.21 [M+2H]²⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1416.5542 [M+H]⁺, 1438.5365 [M+Na]⁺, C₇₂H₈₅N₇O₂₁S.

Пример 34: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-230



953 мг (1.0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т.в течение 4 часов. 553 мг(1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-130 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1.28 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 86%, Тпл.=172-173°C.

20 ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 4.62 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.2 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.2 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6-H_a), 2.31 (1H, m, 6-H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.51 (1H, m, 14-H_a), 1.79 (1H, m, 14-H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.48 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=7.8 Hz, 20-H_a), 4.00 (1H, d, J=7.8 Hz, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-
25 OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=7.8 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.20 (1H, d, J=9.0 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.43 (2H, m, ph-m-H), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz, ph-p-H), 7.83 (2H, m, NBz-o-H), 7.42 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.98 (2H, d, J=7.2 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, t, J=7.2 Hz, OBz-m-H), 7.72 (1H, t, J=7.2 Hz, OBz-p-H),
30 2.60 (2H, m, 22-H), 2.35 (2H, m, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.91 (1H, m, 26-H_a), 2.96 (1H, m, 26-H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.30 (2H, m, 28-H), 1.44 (1H, m, 29-H_a), 1.62 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.95 (1H, s, 32-H_a), 7.29 (1H, s, 32-H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.17 (2H, t, J=7.8 Hz, 35-H), 1.72 (1H, m, 36-H_a), 1.97 (1H, m, 36-H_b), 4.12 (1H, m, 37-H), 7.09 (1H, s, 39-H_a),
35 7.29 (1H, s, 39-H_b), 8.16 (1H, d, J=7.8 Hz, 40-H), 4.46 (1H, m, 42-H), 1.30 (3H, d, J=6.6 Hz, 43-H), 8.52 (1H, d, J=6.6 Hz, 44-H), 7.70 (1H, m, 47-H), 7.84 (1H, m, 48-H), 8.97 (1H, m, 50-H).

¹³C-ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.4 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.5 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 169.6, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.4 (2'-C), 54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.7 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.3 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.5 (OBz-o-C), 128.6 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 22.9 (28-C), 31.5 (29-C), 52.4 (30-C), 173.9 (31-C), 171.6 (34-C), 31.7 (35-C), 27.8 (36-C), 52.1 (37-C), 173.1 (38-C), 173.2 (41-C), 48.8 (42-C), 19.7 (43-C), 164.4 (45-C), 131.5 (46-C), 130.6 (47-C), 134.5 (48-C), 147.7 (49-C), 124.0 (50-C), 149.7 (51-C).

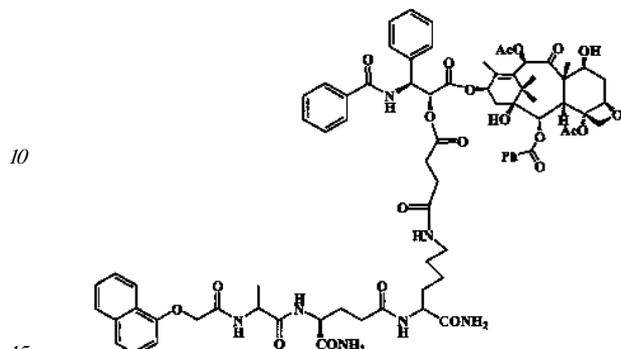
ИК: 3277.6 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3065.0 (ν_{=CH}), 2973.2, 2936.4 (ν_{CH}), 1719.3, 1646.9, 1629.8 (ν_{C=O}),

1537.1, 1452.0 ($\nu_{C=C}$), 1350.0, 1240.9, 1151.2 (δ_{-CH}), 978.4, 895.0, 706.3 ($\delta_{=CH}$).

ИЭР-МС: 1463.70 $[M+H]^+$.

МСВР (времяпролётн.): 1463.5293 $[M+H]^+$, 1485.5120 $[M+Na]^+$, $C_{72}H_{83}ClN_8O_{23}$.

5 Пример 35: Жидкофазный синтез конъюгата МТС-233



953 мг (1,0 экв.) паклитаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 115 мг (1,0 экв.) HOSu и 192 мг (1,0 экв.) EDO-HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 528 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-133 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином и продолжили перемешивание в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 1,17 г твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 80%, Тпл.=155-156°C.

25 1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6): 4.61 (1H, br.s, 1-OH), 5.40 (1H, d, J=7.2 Hz, 2-H), 3.56 (1H, d, J=7.2 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.62 (1H, m, 6- H_a), 2.31 (1H, m, 6- H_b), 4.12 (1H, m, 7-H), 4.91 (1H, m, 7-OH), 6.28 (1H, s, 10-H), 5.81 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.48 (1H, m, 14- H_a), 1.79 (1H, m, 14- H_b), 0.98 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.75 (3H, s, 18-H), 1.49 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, J=8.4 Hz, 20- H_a), 4.00 (1H, d, J=8.4 Hz, 20- H_b), 2.22 (3H, s, 4-
30 OCOCH₃), 2.09 (3H, s, 10-OCOCH₃), 5.33 (1H, d, J=9.0 Hz, 2'-H), 5.52 (1H, t, J=9.0 Hz, 3'-H), 9.19 (1H, d, J=9.0 Hz, 3'-NH), 7.48 (2H, m, ph-o-H), 7.43 (2H, m, ph-m-H), 7.56 (1H, m, ph-p-H), 7.83 (2H, m, NBz-o-H), 7.42 (2H, m, NBz-m-H), 7.18 (1H, m, NBz-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.2 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, m, OBz-p-H), 2.60 (2H, m, 22-H), 35 2.35 (2H, t, J=7.2 Hz, 23-H), 7.82 (1H, m, 25-H), 2.90 (1H, m, 26- H_a), 2.96 (1H, m, 26- H_b), 1.22 (2H, m, 27-H), 1.33 (2H, m, 28-H), 1.44 (1H, m, 29- H_a), 1.62 (1H, m, 29- H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.94 (1H, s, 32- H_a), 7.37 (1H, s, 32- H_b), 7.87 (1H, m, 33-H), 2.15 (2H, t, J=7.8 Hz, 35-H), 1.70 (1H, m, 36- H_a), 1.97 (1H, m, 36- H_b), 4.12 (1H, m, 37-H), 7.09 (1H, s, 39- H_a), 7.32 (1H, 40 s, 39- H_b), 8.21 (1H, d, J=8.4 Hz, 40-H), 4.43 (1H, m, 42-H), 1.29 (3H, d, J=6.6 Hz, 43-H), 8.28 (1H, d, J=7.8 Hz, 44-H), 4.73 (1H, s, 46-H), 6.20 (1H, d, J=7.8 Hz, 48-H), 7.32 (1H, m, 49-H), 7.38 (1H, m, 50-H), 7.97 (1H, m, 52-H), 7.49 (1H, m, 53-H), 7.54 (1H, m, 54-H), 8.30 (1H, m, 55-H).

45 ^{13}C -ЯМР (150 МГц, DMSO- d_6): 76.7 (1-C), 74.5 (2-C), 46.1 (3-C), 80.2 (4-C), 83.6 (5-C), 36.5 (6-C), 70.4 (7-C), 57.4 (8-C), 202.3 (9-C), 74.7 (10-C), 133.3 (11-C), 139.4 (12-C), 70.7 (13-C), 34.4 (14-C), 42.9 (15-C), 26.3 (16-C), 21.4 (17-C), 13.9 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.2 (2-OCO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.8, 20.6 (10-OCOCH₃), 169.1 (1'-C), 74.4 (2'-C),

54.0 (3'-C), 166.4 (3'-NHCO), 137.4 (ph-q-C), 127.7 (ph-o-C), 128.3 (ph-m-C), 131.5 (ph-p-C), 129.9 (NBz-q-C), 127.4 (NBz-o-C), 129.0 (NBz-m-C), 128.2 (NBz-p-C), 134.3 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.5 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.8 (22-C), 29.5 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.7 (27-C), 22.9 (28-C), 31.6 (29-C), 52.4 (30-C), 173.9 (31-C), 171.5 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.2 (37-C), 173.2 (38-C), 173.3 (41-C), 48.2 (42-C), 18.4 (43-C), 167.2 (45-C), 67.2 (46-C), 153.1 (47-C), 105.7 (48-C), 126.1 (49-C), 120.7 (50-C), 134.0 (51-C), 127.6 (52-C), 126.1 (53-C), 125.4 (54-C), 121.7 (55-C), 127.4 (56-C).

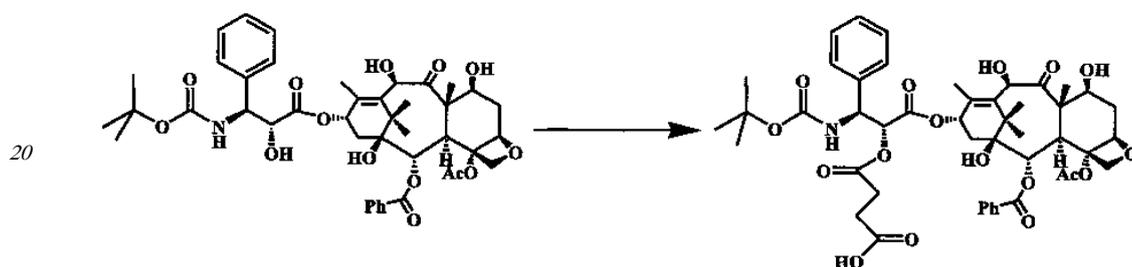
ИК: 3289.3 (ν_{OH} и ν_{NH}), 3065.7 (ν_{CH}), 2937.8 (ν_{CH}), 1739.5, 1720.9, 1647.6 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1577.5, 1537.2, 1450.4 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1265.1, 1239.5, 1154.1 (δ_{CH}), 905.9, 853.3, 792.9, 771.3, 707.4 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1465.32 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

МСВР (времяпролетн.): 1464.6128 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1486.5942 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $\text{C}_{77}\text{H}_{89}\text{N}_7\text{O}_{22}$.

Пример 36: Жидкофазный синтез доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты

15 Схема синтеза показана ниже:



Реагенты и условия: янтарный ангидрид, ДМАР, к.т., 2 ч
 8.07 г (1.0 экв.) доцетаксела, 1.2 г (1.2 экв.) янтарного ангидрида и 0.61 г (0.5 экв.) ДМАР растворили в DMF и смесь перемешивали в течение 2 часов при к.т. После завершения реакции смесь разбавлена DCM и слой DCM был последовательно промыт трижды 2 N водным раствором HCl и один раз водой. Слой DCM был отделен и упарен в вакууме. Большое количество воды добавили к остатку, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали, и в результате липофилизации получено 7.9 г целевого соединения. Выход 87%, $T_{\text{пл.}}=181-182^\circ\text{C}$.

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): 4.43 (1H, br.s, 1-OH), 5.39 (1H, d, $J=7.2$ Hz, 2-H), 3.62 (1H, d, $J=7.2$ Hz, 3-H), 4.89 (1H, d, $J=9.6$ Hz, 5-H), 1.62 (1H, m, 6- H_a), 2.22 (1H, d, $J=9.6$ Hz, 6- H_b), 4.04 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.77 (1H, t, $J=9.0$ Hz, 13-H), 1.62 (1H, m, 14- H_a), 1.85 (1H, dd, $J=15.0$ and 9.0 Hz, 14- H_b), 0.97 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.73 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 3.98 (1H, d, $J=9.0$ Hz, 20- H_a), 4.02 (1H, d, $J=9.0$ Hz, 20- H_b), 2.26 (3H, s, 4- OCOCH_3), 5.06 (1H, m, 2'-H), 5.07 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, d, $J=8.4$ Hz, 3'-NH), 7.35 (2H, d, $J=7.8$ Hz, ph-o-H), 7.40 (2H, t, $J=7.8$ Hz, ph-m-H), 7.17 (1H, t, $J=7.8$ Hz, ph-p-H), 7.97 (2H, d, $J=7.8$ Hz, OBz-o-H), 7.63 (2H, d, $J=7.8$ Hz, OBz-m-H), 7.71 (1H, d, $J=7.8$ Hz, OBz-p-H), 1.37 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.50 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 2.60 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 12.23 (1H, br.s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

^{13}C -ЯМР (150 МГц, DMSO-d_6): 76.8 (1-C), 74.8 (2-C), 46.0 (3-C), 80.3 (4-C), 83.7 (5-C), 36.5 (6-C), 70.8 (7-C), 56.9 (8-C), 209.3 (9-C), 73.7 (10-C), 135.9 (11-C), 136.8 (12-C), 71.7 (13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.4 (16-C), 20.8 (17-C), 13.7 (18-C), 9.8 (19-C), 75.4 (20-C), 165.3 (2-OCO), 169.5, 22.5 (4- OCOCH_3), 168.3 (1'-C), 75.1 (2'-C), 57.4 (3'-C), 155.2 (3'-NHCO),

78.5, 28.1 (-C(CH₃)₃), 137.4 (ph-q-C), 127.4 (ph-o-C), 128.5 (ph-m-C), 128.0 (ph-p-C), 130.0 (OBz-q-C), 129.5 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.4 (OBz-p-C), 171.5, 28.4, 28.5, 172.9 (-CO-CH₂-CH₂-COOH).

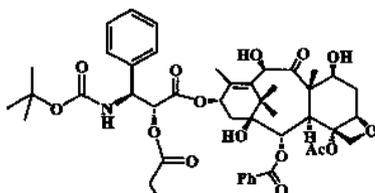
5 ИЭР-МС: 930.31 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 930.3507 [M+Na]⁺, C₄₇H₅₇NO₁₇.

Пример 37-43: Жидкофазный синтез конъюгата MDC

Пример 37: Жидкофазный синтез конъюгата MDC 400

10



15

20

90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1.0 экв.) HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 50.8 мг (1.0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA аккуратно добавили к смеси несколькими порциями. pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжили перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 124 мг твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 89%, Тпл.=180-181°C.

25

30

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 4.41 (1H, br.s, 1-OH), 5.39 (1H, d, J=6.6 Hz, 2-H), 3.62 (1H, d, J=6.6 Hz, 3-H), 4.89 (1H, d, J=10.2 Hz, 5-H), 1.66 (1H, m, 6-H_a), 2.26 (1H, m, 6-H_b), 4.04 (1H, m, 7-H), 5.07 (1H, s, 10-H), 5.77 (1H, t, J=9.0 Hz, 13-H), 1.64 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, dd, J=15.6 и 9.0 Hz, 14-H_b), 0.96 (3H, s, 16-H), 0.97 (3H, s, 17-H), 1.68 (3H, s, 18-H), 1.50 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, m, 20-H_a), 4.01 (1H, d, J=9.0 Hz, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.04 (1H, m, 2'-H), 5.06 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.30 (2H, m, ph-o-H), 7.35 (2H, d, J=7.8 Hz, ph-m-H), 7.16 (1H, t, J=7.2 Hz, ph-p-H), 7.97 (2H, d, J=7.8 Hz, OBz-o-H), 7.64 (2H, t, J=7.8 Hz, OBz-m-H), 7.71 (1H, t, J=7.2 Hz, OBz-p-H), 1.36 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.59 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 2.92 (1H, m, 26-H_a), 3.00 (1H, m, 26-H_b), 1.21 (2H, m, 27-H), 1.27 (2H, m, 28-H), 1.52 (1H, m, 29-H_a), 1.63 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.30 (1H, s, 32-H_b), 7.90 (1H, m, 33-H), 2.15 (2H, m, 35-H), 1.72 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.02 (1H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, s, 39-H_b), 8.29 (1H, m, 40-H), 4.38 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, d, J=6.6 Hz, 43-H), 8.38 (1H, d, J=6.6 Hz, 44-H), 6.75 (1H, d, J=16.2 Hz, 46-H), 7.37 (1H, d, J=16.3 Hz, 47-H), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz, 49 и 53-H), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz, 50 и 52-H).

35

40

45

¹³C-ЯМР (150 МГц, DMSO-d₆): 76.8 (1-C), 74.8 (2-C), 46.1 (3-C), 80.3 (4-C), 83.7 (5-C), 36.5 (6-C), 70.7 (7-C), 57.0 (8-C), 209.3 (9-C), 73.7 (10-C), 136.0 (11-C), 136.8 (12-C), 71.1

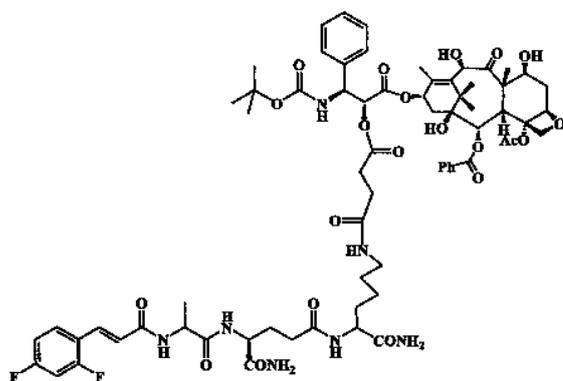
(13-C), 34.7 (14-C), 42.9 (15-C), 26.5 (16-C), 20.8 (17-C), 13.6 (18-C), 9.8 (19-C), 75.3 (20-C), 165.3 (2-OCO), 169.6, 22.5 (4-OCOCH₃), 168.9 (1'-C), 75.0 (2'-C), 55.1 (3'-C), 155.2 (3'-NHCO), 78.5, 28.1 (-C(CH₃)₃), 137.5 (ph-q-C), 127.4 (ph-o-C), 128.5 (ph-m-C), 128.0 (ph-p-C), 130.0 (OBz-q-C), 129.6 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.4 (OBz-p-C), 171.9 (21-C), 28.9 (22-C), 29.6 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.9 (27-C), 23.0 (28-C), 31.4 (29-C), 52.1 (30-C), 174.1 (31-C), 171.6 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.4 (37-C), 173.4 (38-C), 172.3 (41-C), 48.8 (42-C), 18.1 (43-C), 164.7 (45-C), 122.7 (46-C), 137.6 (47-C), 133.8 (48-C), 129.0 (49 и 53-C), 129.2 (50 и 52-C), 134.0 (51-C).

ИК: 3320.6 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2976.8, 2933.5 (ν_{CH}), 1739.7, 1658.6 (ν_{C=O}), 1531.5, 1496.5, 1452.4 (ν_{C=C}), 1246.2 (ν_{C-O-C}), 983.5, 707.9 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1398.14 [M+H]⁺, 1420.32 [2M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1398.5791 [M+H]⁺, 1420.5609 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₈ClN₇O₂₁.

Пример 38: Жидкофазный синтез конъюгата MDC 403



90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1,0 экв.) HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 51 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-203 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжили перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 114 мг твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 80%, Тпл.=165-166°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.45 (1H, br.s, 1-OH), 5.44 (1H, d, J=6.0 Hz, 2-H), 3.64 (1H, d, J=6.0 Hz, 3-H), 4.89 (1H, m, 5-H), 1.66 (1H, m, 6-H_a), 2.25 (1H, m, 6-H_b), 4.03 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, m, 13-H), 1.64 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, m, 14-H_b), 0.96 (3H, s, 16-H), 0.96 (3H, s, 17-H), 1.68 (3H, s, 18-H), 1.52 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, m, 20-H_a), 4.01 (1H, m, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.04 (1H, m, 2'-H), 5.06 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.31 (2H, m, ph-o-H), 7.38 (2H, m, ph-m-H), 7.19 (1H, m, ph-p-H), 7.99 (2H, d, J=6.5 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, m, OBz-m-H), 7.72 (1H, m, OBz-p-H), 1.39 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.62 (2H, m, 22-H), 2.39 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 3.01 (2H, br.s, 26-H), 1.21 (2H, m, 27-H), 1.29 (2H, m, 28-H), 1.52 (1H, br.s, 29-H_a), 1.63 (1H, br.s, 29-H_b), 4.14 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32-H_a), 7.31 (1H, s, 32-H_b), 7.90 (1H, m, 33-H), 2.17 (2H, m, 35-H), 1.70 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.02 (1H, s, 39-H_a), 7.30 (1H, s, 39-H_b), 8.22 (1H, m, 40-H), 4.38 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, m, 43-H), 8.47 (1H, d, J=6.0 Hz, 44-H), 6.82

(1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.37 (1H, m, 47-H), 7.18 (1H, m, 51-H), 7.70 (1H, m, 53-H).

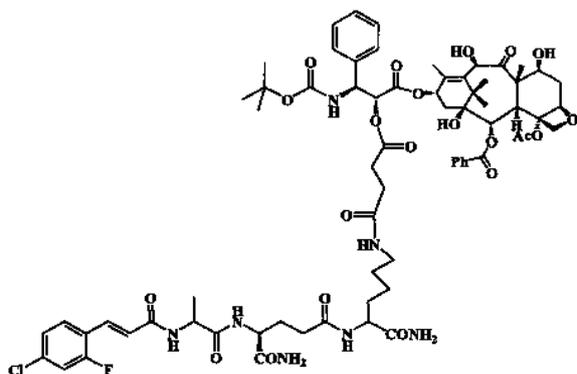
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 77.2 (1-C), 75.2 (2-C), 46.4 (3-C), 80.8 (4-C), 84.2 (5-C), 36.9 (6-C), 71.2 (7-C), 57.4 (8-C), 209.3 (9-C), 74.2 (10-C), 136.0 (11-C), 136.8 (12-C), 71.2 (13-C), 35.2 (14-C), 43.3 (15-C), 26.9 (16-C), 21.2 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.3 (20-C), 165.1 (2-OCO), 170.5, 22.9 (4-OCOCH₃), 168.9 (1'-C), 75.0 (2'-C), 55.6 (3'-C), 155.2 (3'-NHCO), 79.0, 28.1 (-C(CH₃)₃), 137.5 (ph-q-C), 127.9 (ph-o-C), 128.5 (ph-m-C), 128.0 (ph-p-C), 130.0 (OBz-q-C), 129.2 (OBz-o-C), 128.7 (OBz-m-C), 133.4 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.6 (22-C), 29.3 (23-C), 170.0 (24-C), 39.0 (26-C), 28.6 (27-C), 23.4 (28-C), 31.4 (29-C), 52.1 (30-C), 174.1 (31-C), 171.6 (34-C), 31.7 (35-C), 27.7 (36-C), 52.6 (37-C), 173.7 (38-C), 172.3 (41-C), 49.4 (42-C), 18.5 (43-C), 164.7 (45-C), 122.7 (46-C), 137.6 (47-C), 118.5 (m, 48-C), 161.7 (m, 49-C), 104.6 (m, 50-C), 163.7 (m, 51-C), 112.4 (m, 52-C), 130.5 (m, 53-C).

ИК: 3323.9 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2977.6, 2937.6 (ν_{CH}), 1739.5, 1659.3 (ν_{C=O}), 1532.5, 1504.2, 1452.5 (ν_{C=C}), 1368.2, 1272.7, 1246.8, 1161.2, 1069.2 (δ_{CH}), 983.0, 852.5, 708.8 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1400.98 [M+H]⁺, 1422.43 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролётн.): 1400.6008 [M+H]⁺, 1422.5824 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₇F₂N₇O₂₁.

Пример 39: Жидкофазный синтез конъюгата MDC404



90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1,0 экв.) HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 52.6 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-204 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и рН смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжали перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 116 мг твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 82%, Тпл.=175-176°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.42 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.65 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.63 (1H, m, 6-H_a), 2.28 (1H, m, 6-H_b), 4.05 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.78 (1H, t, J=8.5 Hz, 13-H), 1.63 (1H, m, 14-H_a), 1.83 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 1.02 (3H, s, 17-H), 1.68 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 4.00 (1H, m, 20-H_a), 4.02 (1H, m, 20-H_b), 2.23 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.02 (1H, m, 2'-H), 5.09 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.30 (2H, m, ph-o-H), 7.37 (2H, m, ph-m-H), 7.18 (1H, m, ph-p-H), 7.99 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, m, OBz-m-H), 7.71 (1H, m, OBz-p-H), 1.36 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.61 (2H, m, 22-H), 2.37 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 3.00 (1H, m, 26-H_a), 3.01 (1H, m, 26-H_b), 1.20 (2H, m, 27-H), 1.29 (2H, m, 28-H), 1.52 (1H, m, 29-H_a), 1.63 (1H, m,

29- H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.96 (1H, s, 32- H_a), 7.30 (1H, s, 32- H_b), 7.88 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, m, 35-H), 1.74 (1H, m, 36- H_a), 2.00 (1H, m, 36- H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.01 (1H, s, 39- H_a), 7.30 (1H, s, 39- H_b), 8.24 (1H, d, $J=8.5$ Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.28 (3H, m, 43-H), 8.51 (1H, d, $J=7.0$ Hz, 44-H), 6.86 (1H, d, $J=16.0$ Hz, 46-H), 7.38 (1H, d, $J=16.0$ Hz, 47-H), 7.54 (1H, dd, $J=11.0$ and 2.0 Hz, 50-H), 7.37 (1H, m, 52-H), 7.71 (1H, m, 53-H).

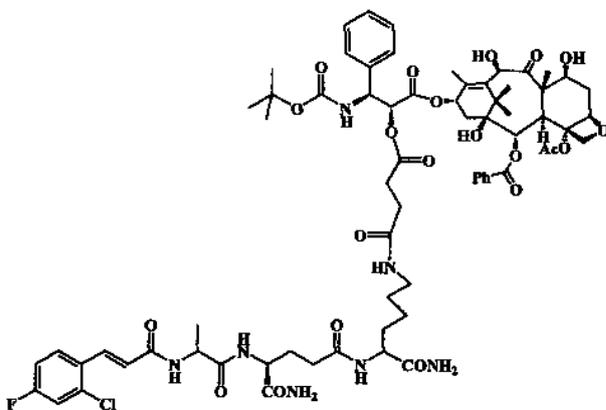
^{13}C -ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6): 76.8 (1-C), 75.3 (2-C), 46.4 (3-C), 80.8 (4-C), 84.2 (5-C), 36.9 (6-C), 71.2 (7-C), 57.4 (8-C), 209.8 (9-C), 74.2 (10-C), 136.5 (11-C), 137.3 (12-C), 71.5 (13-C), 35.2 (14-C), 42.6 (15-C), 26.9 (16-C), 21.3 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.5 (20-C), 165.7 (2-OCO), 169.4, 23.4 (4-OCOCH₃), 168.9 (1'-C), 75.3 (2'-C), 55.6 (3'-C), 155.7 (3'-NHCO), 79.0, 28.2 (-C(CH₃)₃), 137.3 (ph-q-C), 127.4 (ph-o-C), 128.4 (ph-m-C), 128.0 (ph-p-C), 130.8 (OBz-q-C), 129.0 (OBz-c-C), 128.4 (OBz-m-C), 133.7 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 28.9 (22-C), 29.3 (23-C), 170.0 (24-C), 38.5 (26-C), 28.6 (27-C), 22.9 (28-C), 32.1 (29-C), 52.7 (30-C), 174.4 (31-C), 172.0 (34-C), 32.2 (35-C), 28.1 (36-C), 52.8 (37-C), 173.6 (38-C), 172.3 (41-C), 49.4 (42-C), 18.5 (43-C), 164.9 (45-C), 122.2 (46-C), 138.0 (47-C), 122.1 (d, $J=11.8$ Hz, 48-C), 160.7 (d, $J=252.5$ Hz, 49-C), 117.3 (d, $J=28.8$ Hz, 50-C), 130.3 (d, $J=10.9$ Hz, 51-C), 125.2 (s, 52-C), 130.4 (s, 53-C).

ИК: 3324.6 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2977.0, 2935.8 (ν_{CH}), 1739.5, 1660.5 ($\nu_{C=O}$), 1533.3, 1452.6 ($\nu_{C=C}$), 1368.2, 1269.0, 1248.3, 1162.0, 1070.6 (δ_{CH}), 984.2, 856.3, 708.8 ($\delta_{=CH}$).

ИЭР-МС: 1416.05 [M+H]⁺, 1438.05 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1416.5693 [M+H]⁺, 1438.5511 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₇ClFN₇O₂₁.

Пример 40: Жидкофазный синтез конъюгата MDC 405



90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1,0 экв.) HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl были растворены в DMSO, и смесь перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 52.6 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-205 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжали перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 99 мг твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 70%, Тпл.= 174-175°C.

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 4.42 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, $J=7.0$ Hz, 2-H), 3.65 (1H, d, $J=7.0$ Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.64 (1H, m, 6- H_a), 2.28 (1H, m, 6- H_b), 4.05 (1H,

m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, t, J=8.5 Hz, 13-H), 1.63 (1H, m, 14-H_a), 1.83 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 1.02 (3H, s, 17-H), 1.70 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 4.00 (1H, m, 20-H_a), 4.02 (1H, m, 20-H_b), 2.25 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.09 (1H, m, 2'-H), 5.09 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.31 (2H, m, ph-o-H), 7.35 (2H, m, ph-m-H), 7.19 (1H, t, J=7.0 Hz, ph-p-H), 8.00 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, m, OBz-m-H), 7.71 (1H, m, OBz-p-H), 1.36 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.59 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, m, 23-H), 7.87 (1H, m, 25-H), 3.00 (1H, m, 26-H_a), 3.01 (1H, m, 26-H_b), 1.20 (2H, m, 27-H), 1.29 (2H, m, 28-H), 1.52 (1H, m, 29-H_a), 1.63 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.97 (1H, s, 32-H_a), 7.32 (1H, s, 32-H_b), 7.88 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, m, 35-H), 1.72 (1H, m, 36-H_a), 1.99 (1H, m, 36-H_b), 4.13 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.31 (1H, s, 39-H_b), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.38 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, m, 43-H), 8.45 (1H, d, J=7.0 Hz, 44-H), 6.79 (1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.38 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.56 (1H, dd, J=9.0 and 3.0 Hz, 50-H), 7.33 (1H, m, 52-H), 7.75 (1H, m, 53-H).

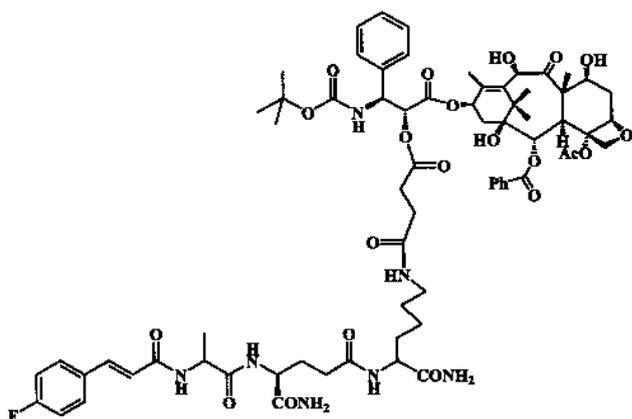
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 77.3 (1-C), 75.3 (2-C), 46.4 (3-C), 80.8 (4-C), 84.2 (5-C), 36.9 (6-C), 71.2 (7-C), 57.0 (8-C), 209.3 (9-C), 74.2 (10-C), 136.5 (11-C), 137.3 (12-C), 71.6 (13-C), 35.2 (14-C), 43.3 (15-C), 26.9 (16-C), 21.2 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.9 (20-C), 165.7 (2-OCO), 170.0, 22.9 (4-OCOCH₃), 169.4 (1'-C), 75.5 (2'-C), 55.5 (3'-C), 155.7 (3'-NHCO), 78.9, 28.2 (-C(CH₃)₃), 137.3 (ph-q-C), 127.9 (ph-o-C), 129.0 (ph-m-C), 129.1 (ph-p-C), 130.5 (OBz-q-C), 130.0 (OBz-o-C), 129.1 (OBz-m-C), 133.6 (OBz-p-C), 172.0 (21-C), 29.3 (22-C), 30.1 (23-C), 170.4 (24-C), 38.5 (26-C), 28.6 (27-C), 23.4 (28-C), 32.1 (29-C), 52.6 (30-C), 174.4 (31-C), 172.3 (34-C), 32.2 (35-C), 26.9 (36-C), 52.8 (37-C), 173.7 (38-C), 172.7 (41-C), 49.3 (42-C), 18.7 (43-C), 164.7 (45-C), 125.4 (46-C), 133.9 (47-C), 129.2 (48-C), 134.6 (49-C), 115.8 (d, J=21.6 Hz, 50-C), 162.7 (d, J=249.6 Hz, 51-C), 117.6 (d, J=24.9 Hz, 52-C), 129.6 (53-C).

ИК: 3316.8 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2977.3, 2938.6 (ν_{CH}), 1739.5, 1659.2 (ν_{C=O}), 1533.0, 1490.7 (ν_{C=C}), 1368.3, 1241.6, 1161.7, 1068.6 (δ_{CH}), 982.1, 858.0, 708.6 (δ_{=CH}).

ИЭР-МС: 1416.52 [M+H]⁺, 1438.42 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1416.5725 [M+H]⁺, 1438.5523 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₇ClFN₇O₂₁.

Пример 41: Жидкофазный синтез конъюгата MDC406



90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1,0 экв.) HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и смесь перемешивали при к.т.в течение 4 часов. 49.2 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-206 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжали перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь

фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, 125.6 мг твердого продукта было получено посредством липофилизации. Выход 91%, Тпл.=162-163°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.41 (1H, br.s, 1-OH), 5.42 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.65 (1H, d, J=7.0 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.66 (1H, m, 6-H_a), 2.25 (1H, m, 6-H_b), 4.03 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, t, J=8.5 Hz, 13-H), 1.64 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 0.99 (3H, s, 17-H), 1.68 (3H, s, 18-H), 1.50 (3H, s, 19-H), 3.99 (1H, m, 20-H_a), 4.01 (1H, m, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.09 (1H, m, 2'-H), 5.09 (1H, m, 3'-H), 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.30 (2H, m, ph-o-H), 7.35 (2H, m, ph-m-H), 7.16 (1H, t, J=7.0 Hz, ph-p-H), 7.99 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, m, OBz-m-H), 7.71 (1H, m, OBz-p-H), 1.36 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.55 (2H, m, 22-H), 2.34 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 3.01 (2H, br.s, 26-H), 1.21 (2H, m, 27-H), 1.27 (2H, m, 28-H), 1.52 (1H, m, 29-H_a), 1.64 (1H, m, 29-H_b), 4.11 (1H, m, 30-H), 6.97 (1H, s, 32-H_a), 7.31 (1H, s, 32-H_b), 7.86 (1H, m, 33-H), 2.17 (2H, m, 35-H), 1.79 (1H, m, 36-H_a), 2.00 (1H, m, 36-H_b), 4.15 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.31 (1H, s, 39-H_b), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.38 (1H, m, 42-H), 1.26 (3H, m, 43-H), 8.35 (1H, d, J=8.0 Hz, 44-H), 6.71 (1H, d, J=16.0 Hz, 46-H), 7.38 (1H, d, J=16.0 Hz, 47-H), 7.87 (2H, m, 49 and 53-H), 7.38 (2H, m, 50 и 52-H).

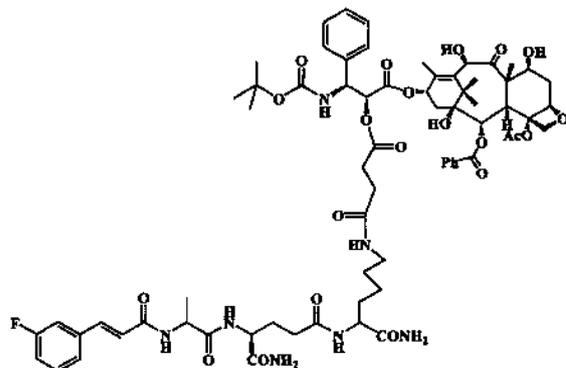
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 77.3 (1-C), 75.3 (2-C), 46.4 (3-C), 80.7 (4-C), 84.2 (5-C), 36.9 (6-C), 71.2 (7-C), 57.4 (8-C), 209.8 (9-C), 74.2 (10-C), 136.5 (11-C), 137.2 (12-C), 71.6 (13-C), 35.1 (14-C), 43.3 (15-C), 26.9 (16-C), 21.2 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.9 (20-C), 165.8 (2-OCO), 170.0, 22.9 (4-OCOCH₃), 169.4 (1'-C), 75.5 (2'-C), 55.5 (3'-C), 155.7 (3'-NHCO), 79.0, 28.5 (-C(CH₃)₃), 137.9 (ph-q-C), 127.9 (ph-o-C), 129.2 (ph-m-C), 128.5 (ph-p-C), 130.5 (OBz-q-C), 130.1 (OBz-o-C), 129.3 (OBz-m-C), 133.6 (OBz-p-C), 172.3 (21-C), 29.3 (22-C), 30.0 (23-C), 170.5 (24-C), 38.7 (26-C), 29.2 (27-C), 23.4 (28-C), 32.1 (29-C), 52.6 (30-C), 174.4 (31-C), 172.0 (34-C), 32.2 (35-C), 28.2 (36-C), 52.8 (37-C), 173.7 (38-C), 172.8 (41-C), 49.3 (42-C), 18.6 (43-C), 165.3 (45-C), 122.3 (46-C), 137.9 (47-C), 133.9 (48-C), 131.9 (m, 49 and 53-C), 116.4 (d, J=21.8 Hz, 50 and 52-C), 163.2 (d, J=245.3 Hz, 51-C).

ИК: 3318.8 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2977.6, 2938.0 (ν_{CH}), 1659.3 (ν_{C=O}), 1535.1, 1511.9, 1452.6 (ν_{C=C}), 1368.5, 1246.7, 1160.7, 1069.1 (δ_{CH}), 983.0, 832.9, 708.1 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1382.00 [M+H]⁺, 1404.60 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1382.6064 [M+H]⁺, 1404.5900 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₈FN₇O₂₁.

Пример 42: Жидкофазный синтез конъюгата MDC 407



90.7 мг (1.0 экв.) доцетаксел-2'-О-моноэфира янтарной кислоты, 11.5 мг (1,0 экв.)

HOSu и 19.2 мг (1.0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 49.2 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-207 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и pH смеси довели до 7-8 N-метилморсерлином. Смесь продолжали перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь 5 фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 117.4 мг твердого продукта было получено в результате липофилизации. Выход 85%, т.к.=174-175°C.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.43 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, J=7.5 Hz, 2-H), 3.65 10 (1H, d, J=7.5 Hz, 3-H), 4.91 (1H, m, 5-H), 1.66 (1H, m, 6-H_a), 2.25 (1H, m, 6-H_b), 4.05 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, m, 13-H), 1.64 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 102 (3H, s, 17-H), 1.68 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 4.02 (1H, m, 20-H_a), 4.05 (1H, d, J=9.0 Hz, 20-H_b), 2.22 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.09 (1H, m, 2'-H), 5.09 (1H, m, 3'-H), 15 7.86 (1H, m, 3'-NH), 7.31 (2H, m, ph-o-H), 7.37 (2H, d, J=7.5 Hz, ph-m-H), 7.17 (1H, m, ph-p-H), 7.99 (2H, d, J=7.5 Hz, OBz-o-H), 7.65 (2H, t, J=7.5 Hz, OBz-m-H), 7.74 (1H, m, OBz-p-H), 1.39 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.62 (2H, m, 22-H), 2.36 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 3.00 (2H, br.s, 26-H), 1.25 (2H, m, 27-H), 1.26 (2H, m, 28-H), 1.57 (1H, m, 29-H_a), 1.64 (1H, m, 29-H_b), 20 4.11 (1H, m, 30-H), 6.97 (1H, s, 32-H_a), 7.31 (1H, s, 32-H_b), 7.92 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, m, 35-H), 1.74 (1H, m, 36-H_a), 2.00 (1H, m, 36-H_b), 4.14 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.31 (1H, s, 39-H_b), 8.23 (1H, d, J=8.5 Hz, 40-H), 4.39 (1H, m, 42-H), 1.28 (3H, m, 43-H), 8.37 (1H, d, J=6.5 Hz, 44-H), 6.81 (1H, d, J=16.5 Hz, 46-H), 7.38 (1H, d, J=16.5 Hz, 47-H), 7.37 (1H, m, 49-H), 7.22 (1H, m, 51-H), 7.47 (1H, m, 52-H), 7.41 (1H, m, 53-H).

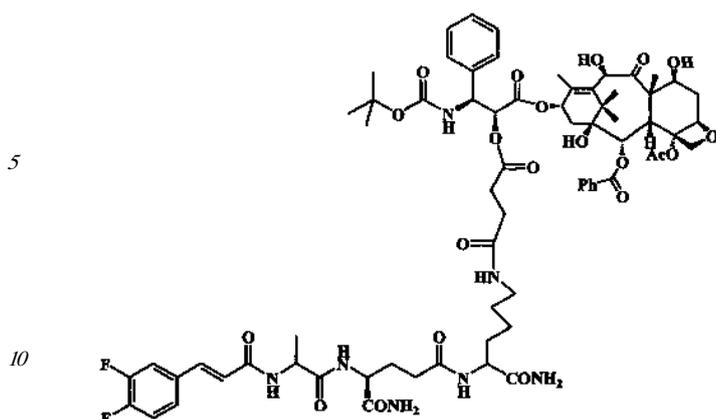
¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 77.3 (1-C), 75.3 (2-C), 46.4 (3-C), 80.8 (4-C), 84.2 (5-C), 36.9 (6-C), 71.2 (7-C), 57.4 (8-C), 209.8 (9-C), 74.2 (10-C), 136.5 (11-C), 137.3 (12-C), 71.6 (13-C), 35.2 (14-C), 43.3 (15-C), 26.9 (16-C), 21.2 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.9 (20-C), 165.1 (2-OCO), 170.0, 22.9 (4-OCOCH₃), 169.4 (1'-C), 75.5 (2'-C), 55.6 (3'-C), 155.7 (3'-NHCO), 30 78.9, 28.6 (-C(CH₃)₃), 137.9 (ph-q-C), 127.9 (ph-o-C), 129.2 (ph-m-C), 128.5 (ph-p-C), 130.5 (OBz-q-C), 130.1 (OBz-o-C), 129.3 (OBz-m-C), 133.9 (OBz-p-C), 172.3 (21-C), 29.3 (22-C), 30.1 (23-C), 170.6 (24-C), 38.7 (26-C), 29.3 (27-C), 23.4 (28-C), 32.1 (29-C), 52.6 (30-C), 174.4 (31-C), 172.0 (34-C), 32.2 (35-C), 28.2 (36-C), 52.8 (37-C), 173.7 (38-C), 172.8 (41-C), 49.3 (42-C), 18.6 (43-C), 165.8 (45-C), 124.0 (46-C), 138.0 (47-C), 133.9 (48-C), 114.4 (d, J=21.4 Hz, 49-C), 162.9 (d, J=242.4 Hz, 50-C), 116.7 (d, J=21.3 Hz, 51-C), 131.4 (d, J=8.5 Hz, 52-C), 124.1 (d, J=2.5 Hz, 53-C).

ИК: 3301.8 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2969.9, 2932.2 (ν_{CH}), 1656.3 (ν_{C=O}), 1529.6, 1449.4 (ν_{C=C}), 1367.3, 1245.0, 1159.9, 1069.2 (δ_{CH}), 981.7, 783.2, 707.7 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1382.83 [M+H]⁺, 1404.64 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1382.6118 [M+H]⁺, 1404.5942 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₈FN₇O₂₁.

Пример 43: Жидкофазный синтез конъюгата MDC408



90,7 мг (1,0 экв.) доцетаксел-2'-О-моноэфира янтарной кислоты, 11,5 мг (1,0 экв.) HOSu и 19,2 мг (1,0 экв.) EDO·HCl растворили в DMSO и перемешивали при к.т. в течение 4 часов. 51 мг (1,0 экв.) аналога мурамилдипептида MDA-208 аккуратно добавили к смеси несколькими порциями и pH смеси довели до 7-8 N-метилморфолином. Смесь продолжали перемешивать в течение 4 часов. После завершения реакции большое количество воды добавили в смесь, и белый твердый продукт выпал в осадок. Смесь фильтровали и получили неочищенный продукт. Этот неочищенный продукт был очищен с помощью ODS колоночной хроматографии, и 117,5 мг твердого продукта было получено в результате липосрилизации. Выход 84%, Тпл.=172-173°C.

15

20

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 4.43 (1H, br.s, 1-OH), 5.41 (1H, d, J=7.0 Hz, 2-H), 3.64 (1H, d, J=7.5 Hz, 3-H), 4.90 (1H, m, 5-H), 1.66 (1H, m, 6-H_a), 2.25 (1H, m, 6-H_b), 4.02 (1H, m, 7-H), 5.09 (1H, s, 10-H), 5.80 (1H, m, 13-H), 1.64 (1H, m, 14-H_a), 1.82 (1H, m, 14-H_b), 0.99 (3H, s, 16-H), 102 (3H, s, 17-H), 1.70 (3H, s, 18-H), 1.51 (3H, s, 19-H), 4.02 (1H, m, 20-H_a), 4.05 (1H, m, 20-H_b), 2.25 (3H, s, 4-OCOCH₃), 5.09 (1H, m, 2'-H), 5.09 (1H, m, 3'-H), 7.87 (1H, m, 3'-NH), 7.31 (2H, m, ph-o-H), 7.37 (2H, d, J=7.5 Hz, ph-m-H), 7.19 (1H, m, ph-p-H), 7.99 (2H, d, J=7.0 Hz, OBz-o-H), 7.66 (2H, t, J=7.0 Hz, OBz-m-H), 7.73 (1H, m, OBz-p-H), 1.39 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.62 (2H, m, 22-H), 2.39 (2H, m, 23-H), 7.83 (1H, m, 25-H), 3.01 (2H, br.s, 26-H), 1.25 (2H, m, 27-H), 1.26 (2H, m, 28-H), 1.64 (1H, m, 29-H_a), 1.67 (1H, m, 29-H_b), 4.13 (1H, m, 30-H), 6.97 (1H, s, 32-H_a), 7.31 (1H, s, 32-H_b), 7.92 (1H, m, 33-H), 2.16 (2H, m, 35-H), 1.78 (1H, m, 36-H_a), 2.00 (1H, m, 36-H_b), 4.14 (1H, m, 37-H), 7.11 (1H, s, 39-H_a), 7.31 (1H, s, 39-H_b), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz, 40-H), 4.40 (1H, m, 42-H), 1.28 (3H, m, 43-H), 8.34 (1H, d, J=7.0 Hz, 44-H), 6.74 (1H, d, J=15.5 Hz, 46-H), 7.38 (1H, d, J=15.5 Hz, 47-H), 7.68 (1H, m, 50-H), 7.45 (1H, m, 52-H), 7.49 (1H, m, 53-H).

25

30

35

¹³C-ЯМР (125 МГц, DMSO-d₆): 77.3 (1-C), 75.3 (2-C), 46.4 (3-C), 80.8 (4-C), 84.2 (5-C), 37.0 (6-C), 71.2 (7-C), 57.4 (8-C), 209.8 (9-C), 74.2 (10-C), 136.5 (11-C), 137.3 (12-C), 71.6 (13-C), 35.2 (14-C), 43.3 (15-C), 26.9 (16-C), 21.2 (17-C), 14.1 (18-C), 10.3 (19-C), 75.9 (20-C), 165.0 (2-OCO), 170.0, 22.9 (4-OCOCH₃), 169.4 (1'-C), 75.5 (2'-C), 55.6 (3'-C), 155.7 (3'-NHCO), 79.0, 28.6 (-C(CH₃)₃), 138.0 ph-q-C), 127.9 (ph-o-C), 129.1 (ph-m-C), 128.5 (ph-p-C), 130.5 (OBz-q-C), 130.0 (OBz-o-C), 129.1 (OBz-m-C), 133.9 (OBz-p-C), 172.3 (21-C), 29.3 (22-C), 30.1 (23-C), 170.4 (24-C), 38.7 (26-C), 29.3 (27-C), 23.4 (28-C), 32.1 (29-C), 52.6 (30-C), 174.4 (31-C), 172.0 (34-C), 32.2 (35-C), 28.2 (36-C), 52.8 (37-C), 173.7 (38-C), 172.7 (41-C), 49.3 (42-C), 18.7 (43-C), 165.7 (45-C), 123.8 (s, 46-C), 137.3 (s, 47-C), 133.3 (m, 48-C), 118.6 (d, J=17.1 Hz, 49-C), 151.2 (m, 50-C), 149.3 (dd, J=34.8 and 13.0 Hz, 51-C), 116.7 (d, J=17.6 Hz, 52-C),

40

45

125.1 (m, 53-C).

ИК: 3308.5 (ν_{OH} и ν_{NH}), 2977.6, 2936.9 (ν_{CH}), 1659.6 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1517.9, 1452.4 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1368.3, 1274.8, 1247.4, 1161.3 (δ_{CH}), 981.7, 775.8, 707.9 (δ_{CH}).

ИЭР-МС: 1400.82 [M+H]⁺, 1422.63 [M+Na]⁺.

МСВР (времяпролетн.): 1400.6014 [M+H]⁺, 1422.5825 [M+Na]⁺, C₇₀H₈₇F₂N₇O₂₁.

Биологический пример

Определение активности *in vitro*

Пример 44:

Шесть соединений согласно настоящему изобретению, МТС-220, МТС-302, МТС-213, МТС-219, МТС-233 и МДС-400, были отправлены в Национальный институт рака США (NCI) для скрининга их противоопухолевой активности *in vitro*. Результаты экспериментов показывают, что 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI₅₀) для конъюгатов этого типа в 60 клеточных линиях опухолей человека находилась в том же диапазоне величины, как у паклитаксела и 50% летальная концентрация (LC₅₀) была более 10 мкМ. Результаты экспериментов отражены на Фигурах 1-6.

Соединения согласно настоящему изобретению МТС-301, МТС-302, МТС-303, МТС-304, МТС-305, МТС-306, МТС-307, МДС-308, МДС-403, МДС-404, МДС-405, МДС-406, МДС-407 и МДС-408 исследовали с целью определения их противоопухолевой активности в 10 клеточных линиях опухолей человека. 50% ингибирующая рост опухоли концентрация (GI₅₀) для конъюгированных соединений этого типа находилась в том же диапазоне величины, как и у паклитаксела или доцетаксела. Результаты экспериментов показаны на Фигурах 7-10.

Биологическое действие *in vivo*.

Пример 45: ингибирование роста опухоли с МТС-220 в ксенографтных моделях у бестимусных мышей с использованием линии MDA-MB-231 рака молочной железы человека

Материалы и подопытные животные для проведения эксперимента:

1. МТС-220, бесцветная и прозрачная жидкость с концентрацией 1.0 мг/мл, 1.5 мг/мл, 2.0 мг/мл, была перепакована в стерильных условиях и может быть непосредственно использована, хранится при температуре 4°C. Были установлены следующие дозы вводимого лекарственного средства: 10 мг/кг, 15 мг/кг и 20 мкг/кг, объем вводимого лекарственного средства был 0.2 мл/20 г

2. Паклитаксела для инъекций, продукция фармацевтической фабрики Beijing Union Pharmaceutical Factory, Регистрационный номер: H10980069, номер партии продукта: 080704, спецификация 5 мл: 30 мг

3. Тахол + MDA [Пептид MDA(P) 0.54 мг/мл (0.001 M) + Таксол(Т) 0.9 мг/мл (0.001 M)], был получен на заказ, может быть непосредственно использован после переупаковки в стерильных условиях, хранится при температуре 4°C. В соответствии с планом эксперимента объем вводимого лекарственного препарата составил 0,2 мл/20 кг.

4. MDA [Пептид (P) 0.54 мг/мл (0.001 M), Пример 10], бесцветная и прозрачная жидкость, была получена на заказ, может непосредственно использоваться после переупаковки в стерильных условиях, хранится при температуре 4°C.

Опухолевые линии: Обширно метастазированные линии MDA-MB-231 рака молочной железы человека были имплантированы бестимусным мышам, и мыши, имеющие онкологические опухоли, были получены из Crown Bioscience Co.Ltd. (Пекин),

выращивалась и хранились в нашей лаборатории.

Животные: «голые» мыши BALB/c, ♀, 4-5 недельного возраста, были получены из института, занимающегося лабораторными животными, Китайской Академии Медицинских Наук. Сертификат NO. SCXK (Пекин) 2005-0013.

5 Оборудование для кормления: центр экспериментальных животных, Китайская Академия Медицинских Наук, Зоо Лаборатория SPF уровень, Сертификат NO. SYSK (Пекин) 2004-0001.

Экспериментальные методы:

10 Мыши с онкологией с хорошим ростом опухоли и хорошим общим физическим состоянием были отобраны и умерщвлены путем смещения шейных позвонков. Опухоль была изолирована в стерильных условиях и разрезана на фрагменты (диаметром около 2-3 мм) хирургическим ножом. Фрагменты затем были гиподермально инокулированы в задне подмышечную область бестимусных мышей. Опухоль росла нормально. Мыши были разделены на группы и через 11 дней им вводили лекарственное средство. Длину
15 и ширину опухолей измеряли с помощью штангенциркуля и делили на группы по объему опухоли.

Мыши были разделены на восемь групп, в каждой группе было по 6-8 мышей. Мышам с относительно большими объемами опухоли по сравнению с обычными (со средним
20 объемом в 340 мм^3) вводили МТС-220 в дозе 30 мг/кг (группа МТС-220 30 мг/кг). Другие мыши были разделены на 7 групп по размерам опухоли, в каждой группе было по 6-8 мышей. Группы включали отрицательный контроль; Паклитаксел-группа, в которой вводили паклитаксел в дозе 24 мг/кг с перерывами; три МТС группы, в которых вводили МТС в дозе 10 мг/кг, 15 мг/кг и 20 мг/кг, соответственно; MDA группа; Таксол + MDA
25 группа. Размеры опухолей вышеуказанных 7 групп мышей были относительно равны со средним объемом около 140 мм^3 . Всем мышам вводили лекарственный препарат после распределения по группам внутрибрюшинной инъекцией один раз в день в зависимости от веса их тела.

Первый день группирования и введения лекарственного препарат был обозначен
30 D1, размеры опухоли (длина и ширина) и вес тела мыши измеряли каждые три дня. В контрольной группе паклитаксела введение проводили с перерывами 4 раза, тогда как в группе МТС-220 30 мг/кг лекарственный препарат прекратили вводить после последовательного введения 12 раз. В других группах введение проводили последовательно 24 раза. Эксперимент был завершен через 24 часа после последнего
35 введения.

Мыши были умерщвлены путем смещения шейных позвонков, и опухоли были выделены, и измерили их вес, и была рассчитана скорость ингибирования роста опухоли лекарственными препаратами. Статистическая значимость веса опухоли, объем опухоли и уровня RTV были оценены с помощью t-теста. Расчетные методы и формулы опущены.

40 Противоопухолевая активность была оценена показателем относительной скорости распространения опухоли T/C(%)

Критерий оценки терапевтического эффекта: $T/C(\%) > 40$ был признан недействительным;

$T/C(\%) \leq 40$ и согласно Статистической оценке $P < 0.05$ был признан действительным.

45 Результаты эксперимента:

Во время наблюдения за ходом эксперимента масса тела мышей в группе отрицательного контроля постепенно возрастала. Средняя масса тела выросла на 3.5 г по сравнению с началом деления на группы. В контрольной группе, получающей

паклитаксел, вводили препарат с перерывами, масса тела сохранялась в допустимых пределах для токсического и побочного эффектов. В группе МТС-220 30 мг/кг вводили препарат 12 раз последовательно в течение 12 дней, и масса тела мышей оставалась по существу на том же уровне, когда их делили по группам. Масса тела стала постепенно возрастала после отмены лекарственного средства, и в конце эксперимента вес тела увеличился на 2.6 г по сравнению с началом, когда делили на группы. Рост массы тела в группе МТС-220 30 мг/кг был таким же, как и в группе МТС-220 с дозой 15 мг/кг, которая получала препарат 24 раза (в последней группе была 2.7 г), в обеих группах общее доза введенного лекарственного препарата было схожей. В то время как группа МТС-220 с дозой препарата 20 мг/кг получала лекарственный препарат последовательно 24 дня, вес тела мышей в данной группе вырос на 1.9 г, что меньше, чем масса тела в группе отрицательного контроля. Масса тела группы «Т(0.9 мг/мл) + Р (0.54 мг/мл)» при последовательном приеме препарата была близка на начальной стадии массе тела в группе, принимающей паклитаксел, но токсический и побочный эффекты у мышей проявлялись постепенно в течение непрерывного введения препарата, они включают вздутие живота, понижение подвижности, потерю веса и др. На двадцатый день 2/3 мышей в этой группе умерли.

Кривая роста опухоли у мышей показала, что скорость роста опухоли в группе, принимающей раствор MDA [Р (0.54 мг/мл)] была ниже, чем скорость роста опухоли в группе отрицательного контроля, и относительная скорость распространения опухоли (Т/С) была 83.5%. Рост опухоли в существенной степени связан с вводимой дозой препарата МТС-220 10 мг/кг, 15 мг/кг и 20 мг/кг. В конце эксперимента скорость ингибирования роста опухоли в трех группах были 37.3%, 57.4% и 72.2% по отдельности. Относительные скорости распространения опухоли были 70.0%, 39.5% и 29.4% по отдельности, при этом группа МТС 15 мг/кг и группа МТС 20 мг/кг были оценены как действительные.

В группе МТС-220 30 мг/кг, которая получала препарат последовательно 12 раз, общая доза была такой же, как в группе МТС 15 мг/кг, которая получала препарат последовательно 24 раза. Хотя объем опухоли в группе МТС-220 30 мг/кг на начальном этапе эксперимента был несколько больше, он постепенно снизился по мере применения препарата. Скорость роста также была достаточно медленной после отмены препарата. В конце эксперимента разница ингибирования роста опухоли группы МТС-220 30 мг/кг и группы МТС-220 15 мг/кг значительно возросла (у группы МТС-220 15 мг/кг было 57.4%, у группы МТС-220 30 мг/кг было >87%), и относительная скорость распространения опухоли (Т/С) существенно снизилась (у группы МТС-220 15 мг/кг было 37.5%, у группы МТС-220 15 мг/кг было 6.16%). Для сравнения: препарат в группе МТС-220 с дозой 30 мг/кг последовательно вводился 12 раз, а в группе МТС-220 с дозой 20 мг/кг препарат вводился 24 раза, и доза препарата в группе МТС-220 30 мг/кг была меньше, но скорость ингибирования у группы МТС-220 30 мг/кг была выше, относительная скорость распространения опухоли (Т/С) также была значительно снижена, и физическое состояние мышей было лучше. Все вышесказанное свидетельствует о том, что мышей с раковой опухолью вводили подходящую дозу, которая не только контролировала рост опухоли, но также представляла собой необходимо меньшую дозу и характеризовалась менее длительным лечением и сниженными токсическим и побочными эффектами.

Итоги эксперимента: ингибирование рака молочной железы человека MDA-MB-231 у бестимусных мышей с опухолями было значительным после того, как мышам внутрибрюшинно вводили МТС-220 10 мг/кг, 15 мг/кг и 20 мг/кг последовательно. Рост

MDA-MB-231 опухолевых линий ингибировался значительно, и ингибирующие эффекты были связаны с вводимой дозой. Эффект от введения 15 мг/кг и 20 мг/кг были оценены как действительные в данной серии экспериментов.

Группа МТС-220 30 мг/кг получала препарат последовательно 12 раз, ингибирование роста опухоли MDA-MB-231 было значительным. Опухоль росла медленно после отмены препарата, и показатели физического состояния хорошо восстанавливались. Период лечения был более коротким, и эффект ингибирования опухоли был более значительным по сравнению с тем, что в группе МТС-220 15 мг/кг. Результаты эксперимента показаны на Фигурах 11-14 и в Таблицах 1-2.

Таблица 1: Действие МТС-220 на MDA-MB-231 ксенографтной опухоли бестимусных мышей (1)

Группа	Мыши NO.		Масса тела (г)		Вес опухоли (г)	TGI (%)
	Начало	Конец	Начало	Конец		
NC	7	7	19.0±1.14	22.5±1.92	2.84±1.205	
Паклитаксел 24 мг/кг×4	8	8	17.7±1.50	19.5±0.94	0.43±0.416***	84.9
МТС-220 10 мг/кг ×24	6	6	17.4±1.47	20.6±1.64	1.78±1.016	37.3
МТС-220 15 мг/кг ×24	6	6	17.9±0.88	20.6±0.91	1.21±0.813*	57.4
МТС-220 20 мг/кг×24	7	7	17.0±1.11	18.9±1.58	0.79±0.654**	72.2
МТС-220 30 мг/кг×12	6	6	17.5±1.09	20.1±0.98	0.37±0.413***	> 87.0
Таксол+MDA ×24	6	2	17.4±1.09	19.2±0.05	0.77±0.440	72.9
MDA ×24	6	6	18.5±1.05	21.4±0.90	1.98±0.744	30.3

*: $P < 0.05$, по сравнению с NC.

** : $P < 0.01$, по сравнению с NC.

***: $P < 0.001$, по сравнению с NC.

(TGI - ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Таблица 2: Действие МТС-220 на MDA-MB-231 ксенографтной опухоли безтимусных мышей (2)

Группа	Объем опухоли (мм ³)			T/C (%)
	Начало	Конец	RTV	
NC	138±48.4	2388±1073.6	18.03±6.108	
Паклитаксел 24 мг/кг×4	133±39.8	422±404.6	3.18±2.735***	17.64
МТС-220 10 мг/кг×24	135±70.6	1655±929.4	12.62±5.924	70.00
МТС-220 15 мг/кг×24	148±80.5	967±590.4	7.12±4.064**	39.49
МТС-220 20 мг/кг×24	133±57.6	642±482.3	4.58±2.456***	25.40
МТС-220 30 мг/кг×12	340±58.4	391±480.5	1.11±1.366***	6.16
Таксол+MDA ×24	136±40.7	1093±343.3	11.70±0.299*	64.9
MDA ×24	141±61.1	1898±775.4	15.06±5.292	83.5

*: P < 0.05, по сравнению с NC.

** : P < 0.01, по сравнению с NC.

***: P < 0.001, по сравнению с NC.

(TGI - ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Пример 46: ингибирование роста опухоли с МТС-220 в ксенографтных моделях у бестимусных мышей с использованием линии рака легких человека H460

Экспериментальные материалы и подопытные животные:

МТС-220: Получен на заказ, в трех концентрациях 1.0 мг/мл, 1.5 мг/мл и 2.0 мг/мл, бесцветная и прозрачная жидкость, была переупакована в стерильных условиях и может быть непосредственно использована, хранится при температуре 4°C.

Паклитаксел для инъекций: продукция фармацевтической фабрики Beijing Union Pharmaceutical Factory, Регистрационный номер: H10980069, номер партии продукта: 080704, спецификация 5 мл: 30 мг Раствор наполнителя: (смесь физиологического солевого раствора, содержащая 50% DMSO и 5% продукта конденсации полиоксиэтиленового спирта и касторового масла (Cremphor EL)), был расфасован в стерильных условиях и может быть непосредственно использован, температура хранения 4°C.

Опухолевые линии: Клеточные линии рака легких человека H460 были получены из ATCC и культивировались и хранились в лаборатории. Выращенная культура клеток in vitro опухоль была инокулирована бестимусным мышам, опухоль росла и была передана для проведения экспериментов.

Животные: «голые» мыши BALB/c, ♀, 4-5 недельного возраста, были получены из экспериментальной лаборатории, Китайская Академия Медицинских Наук, Сертификат NO. SCXK (Пекин) 2005-0013.

Оборудование для кормления: Центр Экспериментальных Животных, SPF уровень Зоо Лаборатории, Китайская Академия Медицинских Наук, Сертификат NO. SYSK (Пекин) 2004-0001.

Экспериментальный метод:

Мыши с опухолью с хорошим ростом опухоли и в хорошем общем (физическом состоянии) были отобраны и умерщвлены путем смещения шейных позвонков. Опухоль

была изолирована в стерильных условиях и разрезана на фрагменты (диаметром около 2-3 мм) хирургическим ножом. Фрагменты затем были подкожно инокулированы в задней подмышечной области бестимусных мышей с помощью троакара.

После того как опухоли нормально росли в течение восьми дней, им была дана возможность вырасти до среднего объема 130 мм^3 . Длина и ширина опухоли была измерена с использованием штангенциркуля, и мыши были разделены на несколько групп по объему опухоли.

Мыши были разделены для наблюдения на пять групп, в каждой из которой было по восемь мышей. Группа отрицательного контроля получала раствор наполнителя, и три другие группы получали МТС-220 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг по отдельности. Группа положительного контроля получала инъекции паклитаксела в дозе 24 мг/кг один раз в три дня. Каждая группа получала препарат с момента формирования группы.

День формирования групп был определен как D1, введение препарат в контрольной группе, получающей паклитаксел, проводилось с промежутками 4 раза, тогда как в группах МТС-220 введение проводили 25 раз последовательно. Эксперимент был остановлен спустя 24 часа после последнего введения.

Во время эксперимента размеры опухоли (длина и ширина) и массу тела мышей измеряли каждые три дня. Объем опухоли (TV) и относительный объем опухоли (RTV) были подсчитаны по методу сравнения, и была составлен график направления роста объема опухоли.

В конце эксперимента мыши были умерщвлены путем смещения шейных позвонков. Опухоли были удалены и взвешены, и была рассчитана скорость ингибирования роста опухоли с помощью лекарственных препаратов. Статистическое значение массы опухоли, объема опухоли и уровня RTV были оценены посредством t-теста.

Расчетная формула:

$$\text{Ингибирование роста опухоли (\%)} = \frac{C-T}{C} \cdot 100\%$$

(C - средний вес опухоли контрольной группы; T - средний вес опухоли группы, получавшей препарат)

$$\text{Объем опухоли (TV)} = \text{длина} \cdot \text{ширина}^2 / 2$$

$$\text{Формула расчета относительного объема опухоли (RTV): } V_t / V_0$$

(V_0 является объемом TV в начале деления на группы, и V_t является объемом TV, измеряемым каждый раз)

Противоопухолевая активность была оценена по относительной скорости распространения опухоли T/C(%)

$$T/C (\%) = \frac{\text{Administrated Group (T) RTV}}{\text{Negative control group (C) RTV}} \cdot 100\%$$

(administrated group - группа, получавшая препарат, negative control group - группа отрицательного контроля)

Критерий оценки терапевтического эффекта: $T/C(\%) > 40$, был признан недействительным;

$T/C(\%) \leq 40$, и согласно статистической оценке $P < 0.05$, был признан действительным.

Результаты эксперимента:

Результаты наблюдений показали, что в течение 25 дней масса тела в группе отрицательного контроля постепенно повышалась, и общий статус не изменился. Опухоль H460 росла быстрее в сравнении с объемом опухоли в начале деления по группам, средний объем опухоли в группе отрицательного контроля был 33.3 в конце

эксперимента.

Группа положительного контроля, в которой вводили паклитаксел в дозе 24 мг/кг дважды в день, показала, что он подавляет рост опухоли Н460. Ингибирование роста опухоли постепенно увеличивалось с увеличением частоты приема препарата. По сравнению с группой отрицательного контроля, ингибирование роста опухоли достигло 65% после четвертого введения. Терапевтический эффект сохранялся в течение недели, и постепенно снижался после отмены препарата. В конце эксперимента статистический результат указывал на то, что скорость ингибирования веса опухоли составил 61%, и относительная скорость распространения опухоли (Т/С) была 35,6%. Терапевтический эффект в группе положительного контроля был лучше, чем у группы отрицательного контроля. Также в ходе эксперимента наблюдали, что после введения паклитаксела в дозе 24 мг/кг с перерывами два раза за период, мыши похудели, и вес постепенно снижался, что поддерживалось на уровне 2 г ниже, чем средний вес в начале деления по группам. Масса тела восстановилась через неделю после отмены препарата.

В начале 20 дней вес мышей был по существу одинаков между группой отрицательного контроля и двумя группами, в которых вводили МТС-200 10 мг/кг и 5 мг/кг по отдельности. Масса тела в двух группах, в которых применяли препараты, несколько уменьшилась по сравнению с группой отрицательного контроля в течение непрерывного введения. Через 25 дней последовательного введения МТС-220 в дозе 5 мг/кг скорость увеличения объема опухоли существенно не отличалась по сравнению с группой отрицательного контроля. Через 2 недели после последовательного введения дозы 10 мг/кг, измеренный объем опухоли Н460 отличался от группы отрицательного контроля. В конце эксперимента ингибирование объема опухоли в группе с применением дозы 10 мг/кг составила 18,8%, а скорость ингибирования увеличения веса опухоли составляла 17,3%.

После 10 дней лечения препаратом МТС-220 в дозе 20 мг/кг результат измеренного объема опухоли отличался от группы отрицательного контроля. Опухоль росла медленней при непрерывном введении, и ингибирование роста опухоли постепенно увеличивалось. До конца эксперимента ингибирование веса опухоли было 52,9%, и относительная скорость распространения опухоли (Т/С) была 50,1%, это было статистически значимо в сравнении с группой отрицательного контроля. Результаты эксперимента показаны на Фигурах 15-16 и таблицах 3-4.

Таблица 3: Действие МТС-220 в отношении ингибирования роста опухоли Н460 (1)

Группа	Мыши NO.		Масса тела (г)		Вес опухоли (г)	TGI (%)
	Начало	Конец	Начало	Конец		
NC	8	8	18.3±0.71	22.6±1.30	2.98±0.626	
МТС-220 5 мг/кг×25	8	8	18.0±0.95	21.9±1.10	2.91±0.695	2.15
МТС-220 10 мг/кг×25	8	8	18.2±0.70	21.4±1.15	2.46±0.624	17.3
МТС-220 20 мг/кг×25	8	6	17.8±1.10	18.9±2.49	1.40±0.466**	52.9
Иньекция паклитаксела 24 мг/кг×4	8	8	18.9±1.28	18.6±1.41	1.16±0.410**	61.0

**: $P < 0.05$, по сравнению с группой отрицательного контроля.

(TGI - ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Таблица 4: Действие МТС-220 в отношении ингибирования роста опухоли H460 (2)

	Группа	Объем опухоли (мм ³)		RTV	T/C (%)
		Начало	Конец		
5	Отрицательный контроль	133±39.1	4032±751.0	33.3±13.21	
	МТС-220 5 мг/кг×25	125±36.8	3737±591.0	32.0±8.27	96.2
	МТС-220 10 мг/кг×25	125±43.0	3274±797.0	27.7±6.81	83.1
	МТС-220 20 мг/кг×25	123±44.6	1963±641.9	16.7±9.93**	50.1
10	Иньекция паклитаксела 24 мг/кг×4	130±36.7	1583±507.2	11.9±3.16**	35.6

**: $P < 0.05$, по сравнению с группой отрицательного контроля.

(RTV - относительный объем опухоли)

Результаты эксперимента: Мыши с H460 опухолью легкого человека получали внутрибрюшинно инъекции МТС-220 последовательно в дозе 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг в течение 25 дней. Образец МТС ингибировал рост опухоли H460, и эффект ингибирования опухоли зависел от дозы препарата. В конце эксперимента ингибирование веса опухоли в группы, получающей дозу препарата 20 мг/кг, составила 52,9%, относительная скорость распространения опухоли составила 50,1%, что статистически значительно отличается по сравнению с такими показателями группы отрицательного контроля.

Пример 47: Результаты скрининга действия МТС-220 на ксенографтные опухоли у бестимусных мышей с использованием линий клеток чувствительных опухолей

Цель эксперимента: Проверить влияние МТС-200 на ксенотрансплантированную опухоль бестимусной мыши с помощью клеточных линий рака молочной железы, рака легких и рака яичников *in vivo*. Исследовали опухолевые линии, которые показали существенную восприимчивость к МТС-220, и наблюдали ответную реакцию бестимусной мыши при последовательном введении препарата.

Подопытные животные: Бестимусные белые мыши BALB/c были получены из Института лабораторных животных Академии медицинских наук КНР. № сертификата: SCXK (BeiJing) 2005-0013.

Клеточные линии: Опухолевые клеточные линии были пересеяны в нашей лаборатории и хранились в ней, некоторые из них были получены от АТСС.

Опухолевые клеточные линии включали: Рак молочной железы человека МХ-1 и МСF-7.

Рак яичников человека А2780 и чистый рак яичников человека ES-2, Рак легких человека H1975 и А549.

Проведение эксперимента:

1. Мыши были разделены на группу отрицательного контроля и группу, принимавшую МТС-220.
2. Методика была в целом аналогичной, применявшейся в Примерах 52 и 53, которые не описаны в текущем эксперименте.

3. Доза приема и ход терапии был получен в ходе эксперимента профазы, который показал определенный эффект и прогресс при кратчайшей терапии при дозе 30 мг/кг/день, а период приема для каждого эксперимента в серии не превышало 12 дней.

Результаты эксперимента (1): После введения МТС-220 опухоль МСF-7 у мышей уменьшилась в размере. При введении десятой дозы объем опухоли был крайне небольшим, после чего препарат был отменен с последующим наблюдением динамики опухоли МСF-7 у мышей. Через неделю опухоль в группе исчезла постепенно. Через

три недели непрерывного наблюдения опухоль в организме мышей не была выявлена. Только опухоль молочной железы MCF-7 показала медленный рост после прививки в течение 50 дней. Объем опухоли в группе отрицательного контроля не превысил 600 мм³. Мы прекратили наблюдение, поскольку результат эксперимента был очевидным.

Изменение массы тела отражено на Фигурах, а препарат показал очевидный эффект на массу тела, которая сократилась во время приема препарата. После прекращения приема препарата масса тела возросла, и такое изменение по существу соответствовало изменениям в группе отрицательного контроля. Результаты эксперимента отражены на Фигурах 17-18 и в Таблицах 5-6.

Таблица 5: Масса тела в начале и в конце эксперимента, и вес опухоли MCF-7 в конце эксперимента (1)

Группа	№ мыши		Масса тела (г)		Вес опухоли (г)	TGI (%)
	Начало	Конец	Начало	Конец		
NC	6	5	19,4±1,72	22,7±1,21	0,558±0,275	
МТС-220 30 мг/кг ×12	6	6	20,8±1,14	23,3±1,22	0**	100

**: $P < 0.05$

(TGI - ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Таблица 6: Объем опухоли MCF-7 в начале и в конце эксперимента (2)

Группа	Объем опухоли (мм ³)			T/C (%)
	Начало	Конец	RTV	
NC	136±73,1	573±286,4	5,29±1,432	
МТС-220 30 мг/кг ×12	142±73,5	0	0**	0

**: $P < 0,05$;

(RTV - относительный объем опухоли; NC - отрицательный контроль)

Результаты эксперимента (2): Во время приема МТС-220 опухоль А549 уменьшалась в размерах, но не исчезла. После отмены приема препарата на одну неделю опухоль исчезла у одной мыши. После отмены приема препарата на две недели средний объем в группе, принимавшей препарат, сохранился как в начале эксперимента без увеличения.

Изменение массы тела отражено на Фигурах, и препарат показал очевидный эффект на массу тела, которая уменьшилась значительно во время приема препарата. Масса тела также уменьшилась после отмены препарата, одна из мышей умерла через неделю, а масса тела других мышей постепенно восстанавливалась. Результаты эксперимента отражены на Фигурах 19-20 и в Таблицах 7-8.

Таблица 7: Масса тела в начале и в конце эксперимента, и вес опухоли A549 в конце эксперимента (1)

Группа	№ мыши		Масса тела (г)		Вес опухоли (г)	TGI (%)
	Начало	Конец	Начало	Конец		
NC	6	6	24,1±1,9	29,3±1,82	0,31±0,100	0
МТС-220 30 мг/кг ×12	6	5	25,2±1,3	26,3±1,51	0,062±0,041**	79,9

**: $P < 0.05$

(TGI - Ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Таблица 8: Объем опухоли A549 в начале и в конце эксперимента (2)

Группа	Объем опухоли (мм ³)			RTV	T/C (%)
	Начало	Конец	RTV		
NC	93±29,5	268±100,5	2,87±0,562		
МТС-220 30 мг/кг ×12	95±27,7	74±55,2	0,67±0,411**	23,3**	

**: $P < 0.05$; (RTV - относительный объем опухоли; NC - отрицательный контроль)

Результаты эксперимента (3): Прием МТС-220 существенно подавил рост опухоли H1975. Во время приема препарата объем опухоли у группы, получавшей терапию, постепенно сокращался, и затем у некоторых мышей опухоль исчезла. Результаты эксперимента отражены на Фигурах 21-22 и в Таблицах 9-10.

Таблица 9: Вес опухоли H1975 в начале и в конце эксперимента (1)

Группа	№ мыши		Масса тела (г)		Вес опухоли (г)	TGI (%)
	Начало	Конец	Начало	Конец		
NC	7	7	23,8±1,43	27,2±1,23	1,91±0,909	
МТС-220 30 мг/кг×12	7	5	24,1±1,20	26,6±0,76	0,13±0,103**	93,1

**: $P < 0.05$

(TGI - Ингибирование роста опухоли; NC - отрицательный контроль)

Таблица 10: Объем опухоли H1975 в начале и в конце эксперимента (2)

Группа	Объем опухоли (мм ³)			RTV	T/C (%)
	Начало	Конец	RTV		
NC	117±60,0	1490±621,2	13,08±2,541		
МТС-220 30 мг/кг ×12	135±50,6	127±106,1	0,66±0,464**	5,0	

**: $P < 0.05$; (TGI - относительный объем опухоли; NC - отрицательный контроль)

Вывод результатов скрининга действия МТС-220 на опухоль:

МТС-220 применяли в отношении опухоли рака молочной железы человека, рака легких, рака яичников у ксенографных бестимусных мышей, основываясь на результатах скрининга предварительного эксперимента; мыши получали

интраперитонеальную инъекцию МТС-220 в дозе 30 мг/кг 10-12 раз, и образцы МТС имели разный ингибирующий эффект на рост выбранной опухоли в скрининговых исследованиях.

5 Согласно наблюдениям в эксперименте, ингибирующее действие МТС-200 в отношении роста рака молочной железы МХ-1 было слабым, ингибирование МТС-220 рака яичников А2780 и ES-2 наблюдалось, но не достигло допустимых критериев. МТС-200 показал существенный ингибирующий эффект в отношении опухолей рака молочной железы MCF-7, рака легких А549 и опухоли Н1975. Наблюдаемые результаты показали, что при использовании опухолевых линий, восприимчивых к МТС-220, объем опухоли 10 у мыши-носителя уменьшился, после отмены приема препарата опухоль продолжала уменьшаться, а у некоторых мышей опухоли исчезли. При этом, в конце эксперимента в модели рака легких А549 и Н1975 ингибирование роста опухоли было выше 80%, относительная скорость распространения опухоли составила менее 30%, что статистически значительно отличалось по сравнению с группой отрицательного 15 контроля. МТС-220 существенно подавлял рост опухоли MCF-7, а опухоль у мышей экспериментальной группы исчезла через 10 последовательных приемов препарата.

Вывод: МТС-220 существенно подавлял рак молочной железы и рак легких. В частности, опухолевые линии MDA-MB-231, MCF-7, H460, H1975 и А549 были наиболее чувствительны.

20 Пример 48: Противоопухолевой естественный метастатический эффект МТС-220 у мышей с раком молочной железы

Клеточная линия рака молочной железы у мышей (4Т1, ATCC CRL2539) стала щедрым подарком профессора Вей Ли Яня из Института биофизики Академии наук КНР Клетка была выращена в среде 1640 (Gibco), содержащей 10% эмбриональной 25 бычьей сыворотки (ЭБС), 1% глутамина и 1% пенициллина.

Клетки 4Т1 были собраны в логарифмической фазе, и концентрация зафиксирована на уровне 2×10^6 /мл. Опухоли 4Т1 были введены самкам мыши BALB/c посредством подкожной инъекции в четвертое скопление жировой ткани правой брюшной молочной 30 железы в дозе 2×10^5 /0,1 мл Через пять дней после имплантации клеток опухоли 4Т1 мыши были разделены на пять групп в случайном порядке, по восемь мышей в каждой, и мыши отдельно получали интраперитонеальные дозы паклитаксела (3 мг/кг), МТС-220 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг) или наполнителя в качестве контроля один раз в день. Начиная с 9-го дня после имплантации, рост первичной опухоли измеряли через каждые 35 2 дня с помощью штангенциркуля для определения наибольшего и наименьшего диаметра опухоли. Объем опухоли рассчитывался по формуле $(1/2) \times \text{наименьший диаметр}^2 \times \text{наибольший диаметр}$. После прекращения приема препарата через 28 дней после имплантации все мыши были умерщвлены посредством перелома шейных позвонков, и измеряли массу тела. Опухоли, селезенка и легкие были удалены и 40 взвешены. Легкие были зафиксированы в фиксирующей смеси Буэна на 24 ч Количество узлов легочных метастаз было подсчитано, а статистическая оценка проведена с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты показали, что МТС-220 значительно снижает количество узлов легочных метастаз 4Т1 мышей со статистическим уровнем значимости ($p < 0.01$) по сравнению с 45 контрольной группой, получающей наполнитель, и результат зависит от вводимой дозы. Не было существенного изменения узлов легочных метастаз в группе, получающей Таксол. И МТС-220, и Таксол в значительной степени ингибировали рост опухоли по сравнению с контрольной группой, получающей наполнитель. Во время наблюдений

в ходе эксперимента, у МТС-200 не было ни токсического, ни побочных эффектов. Результаты эксперимента отражены на Фигурах 23-25 и в Таблице 11.

Таблица 11: Естественная противоопухолевая метастатическая активность МТС-220 в отношении рака молочной железы у мышей

Группа	Вес опухоли (г)	Вес легкого (мг)	Число лёгочных метастатических узлов
Наполнитель	1,08±0,3	163±11	39±13
ТАКСОЛ (3 мг/кг)	0,80±0,2	190±49	41,2±9
МТС-220 (2,5 мг/кг)	0,84±0,2	153±18	18,1 ^{**△△▽▽} ±3
МТС-220 (5,0 мг/кг)	0,77±0,2	160±15	13,3 ^{**△△▽▽} ±5
МТС-220 (10 мг/кг)	0,71 ^{**} ±0,2	147 ^{△▽} ±17	10,6 ^{**△△▽▽} ±3

В сравнении с контрольной группой, получающей наполнитель: ^{**}P<0,01, [▽]P<0,05;

По сравнению с группой, получающей Таксол: ^{△△}P<0,01, [△]P<0,05;

Пример 49: Противоопухолевой естественный метастатический эффект МТС-220 у мышей с раком легких

Мыши С57В1/6 с раком легких Льюиса были получены и пассированы, после чего убиты путем перелома шейных позвонков с последующим удалением опухоли.

Суспензию клеток опухоли (5×10^6 клеток/мл) была подготовлена в стерильных условиях.

Суспензия (0,2 мл/мышь, 1×10^6 клеток опухоли) была привита подкожно в подмышечную область 24 мышам С57В1/6. Через три дня после имплантации мыши были разделены на три группы в случайном порядке, каждая группа состояла из восьми мышей, и мыши отдельно получали интраперитонеальные дозы паклитаксела (6 мг/кг), МТС-220 (10 мг/кг) или наполнителя в качестве контроля один раз в день. Начиная с 7-го дня после имплантации, через каждые 2 дня измеряли наибольший и наименьший диаметры опухоли. Объем опухоли рассчитывался по формуле $(1/2) \times \text{наименьший диаметр}^2 \times \text{наибольший диаметр}$. После прекращения приема препарата через 28 дней после имплантации все мыши были убиты посредством перелома шейных позвонков с последующим измерением массы тела. Опухоли, селезенка и легкие были удалены и взвешены. Легкие были зафиксированы в фиксирующей смеси Буэна на 24 ч. Количество узлов легочных метастаз было подсчитано, а статистическая оценка проведена с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты показали, что МТС-220 значительно снижает количество узлов легочных метастаз у мышей LLC со статистическим уровнем значимости ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Существенных улучшений в отношении узлов легочных метастаз в группе, принимавшей Таксол, отмечено не было. И МТС-220, и Таксол в значительной степени ингибировали рост опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей наполнитель. Во время наблюдений в ходе эксперимента у МТС-200 не было обнаружено ни токсического, ни побочного эффектов, а масса тела мышей постепенно возрастала. Результаты эксперимента отражены на Фигурах 26-28 и в Таблице 12.

Таблица 12: Естественная противоопухолевая метастатическая активность МТС-220 в отношении рака лёгких Льюиса у мышей

Группа	Вес опухоли (г)	Вес лёгкого (мг)	Количество метастатических узлов лёгкого
Наполнитель	5,75±1,6	205±121	31,4±11
ТАКСОЛ (6 мг/кг)	4,21'±1,1	161±27	24,9±9
МТС-220 10 мг/кг	3,84'±1,4	152±37	16,5'±9

В сравнении с контрольной группой, получавшей наполнитель: **P<0,01, *P<0,05;

По сравнению с группой, получавшей Таксол: ^^P<0,01, ^P<0,05;

Пример 50: Противоопухолевая искусственная метастатическая активность МТС-220 в отношении рака легких Льюиса у мышей

Мыши C57Bl/6 с раком легких Льюиса были получены и пассированы, после чего убиты путем перелома шейных позвонков с последующим удалением опухоли.

Суспензию клеток опухоли (5×10^6 клеток/мл) была подготовлена в стерильных условиях.

Суспензия (0,2 мл/мышь, 3×10^5 клеток опухоли) была привита под кожу в подмышечную область 50 мышам C57Bl/6. Через два дня после имплантации мыши были разделены на пять групп в случайном порядке, каждая группа состояла из десяти мышей, и мыши отдельно получали интраперитонеальные дозы паклитаксела (3 мг/кг), МТС-220 (2,5 мг/кг, 5 мг/кг или 10 мг/кг) или наполнителя в качестве контроля. После прекращения приема препарата через 28 дней последовательного приема все мыши были убиты посредством перелома шейных позвонков с последующим измерением массы тела. Опухоли, селезенка и легкое были удалены и взвешены. Легкие были зафиксированы в фиксирующей смеси Буэна на 24 ч. Количество узлов легочных метастаз было подсчитано, а статистическая оценка проведена с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты показали, что МТС-220 значительно снижает количество узлов легочных метастаз у мышей LLC со статистическим уровнем значимости по сравнению с контрольной группой, получавшей наполнитель, и результаты зависели от вводимой дозы. Существенных улучшений в отношении узлов метастаз легкого в группе, принимавшей Таксол, отмечено не было. Результаты эксперимента отражены на Фигуре 29 и в Таблице 13.

Таблица 13: Противоопухолевая метастатическая активность МТС-220 в отношении рака лёгких Льюиса у мышей

Группа	Масса тела (г)	Вес лёгкого (мг)	Количество метастатических узлов лёгкого
Наполнитель	19,3±1,3	397±301	35,0±21
ТАКСОЛ (3 мг/кг)	17,1'±2,8	497±491	38,5±28
МТС-220 (2,5 мг/кг)	19,0±1,9	334±217	16,4'±7
МТС-220 (5 мг/кг)	18,4±2,3	492±353	15,0'±7
МТС-220 (10 мг/кг)	17,4''±1,5	393±326	11,8''±6,8

В сравнении в контрольной группой, получавшей наполнитель: **P<0,01, *P<0,05

Пример 51: Тест на токсичность МТС-220 по однократной дозе
Методика проведения эксперимента:

Смотрите публикацию Государственного управления по контролю за качеством медикаментов и продуктов питания "Технические указания по проведению неклинических испытаний цитотоксичных противораковых препаратов", а также "Технические указания по проведению испытаний острой токсичности химических препаратов". Максимальная вводимая доза МТС-200 у мышей ICR определялась посредством наблюдения за токсичностью после внутривенного введения однократной дозы.

Результаты эксперимента:

После внутривенной инъекции МТС-220 в дозе $112,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ самостоятельные передвижения в группе, которая получала препарат, были уменьшены, у некоторых мышей проявлялись симптомы прыжка, и мыши восстанавливались через 10 минут. Необычных явлений в группе, получавшей наполнитель (эпоксидированное касторовое масло: диметилсульфоксид: физиологический раствор = 5:5:90, объемное соотношение) и контрольной группе не наблюдалось. После непрерывного наблюдения в течение 14 дней поведение животных, самостоятельные передвижения и физические признаки каждой группы были в норме, смертей зафиксировано не было.

Масса тела в группе, получавшей препарат, и группе, получавшей наполнитель, существенно не отличались от контрольной. Анатомический осмотр включал в себя: сердце, печень, селезенку, легкие, почки, органы желудочно-кишечного тракта и прочие органы животного, все они не имели патологических изменений.

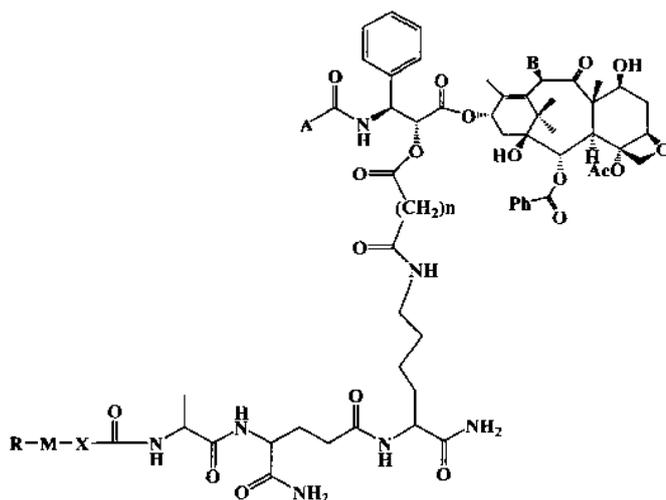
Результаты эксперимента:

После внутривенного введения в хвост мыши ICR МТС-220 в однократной дозе $112,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ существенные симптомы токсичности или смерть не наблюдались. Был сделан вывод, что для испытуемых мышей ICR максимально переносимая доза (МПД) при внутривенном введении образца была выше максимальной введенной дозы ($112,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Вышеуказанные результаты фармакологических экспериментов, а также результаты теста по исследованию токсичности в тесте с однократной дозой показали, что направление разработки конъюгата противоопухолевого средства таксана и аналога мурамилдипептида было выбрано правильно. Он представляет собой серию безопасных и новых соединений, которые можно разрабатывать для новых препаратов двойного действия - противоопухолевым и противометастатическим эффектами.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли



I

где А представляет собой трет-бутоксид, В представляет собой гидроксильную группу;
 $n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ или 12 ;

где Х выбран из C_{1-6} алкилена, $-C=C-$ и C_{1-6} алкила, содержащего гетероатом, где
 указанный гетероатом представляет собой кислород; или Х представляет собой
 20 одинарную связь, посредством которой М непосредственно связан с ацилом;

где М выбран из фенила, нафтила и гетероарила, выбранного из пятичленного
 гетероциклического кольца, содержащего атом серы, или десятичленного
 конденсированного гетероциклического ароматического кольца, содержащего атом
 азота;

где R выбран из водорода, C_{1-6} алкила, гидрокси, галогена, нитро и циано.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что $n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ или 10 .

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что $n=2, 3, 4, 5, 6, 7$ или 8 .

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что $n=2, 3, 4$ или 5 .

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Х выбран из C_{1-4} алкилена, $-C=C-$ и
 30 C_{1-4} алкила, содержащего гетероатом, где указанный гетероатом представляет собой
 кислород; или Х представляет собой одинарную связь, посредством которой М
 непосредственно связан с ацилом.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что Х выбран из C_{1-3} алкилена, $-C=C-$ и
 35 C_{1-3} алкила, содержащего гетероатом, где указанный гетероатом представляет собой
 кислород; или Х представляет собой одинарную связь, посредством которой М
 непосредственно связан с ацилом.

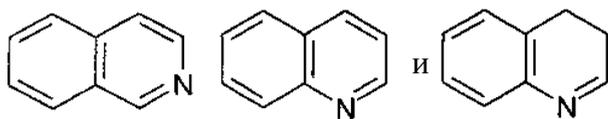
7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что Х выбран из $-C=C-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$
 40 CH_2- и одинарной связи.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное пятичленное
 гетероциклическое ароматическое кольцо представляет собой



;

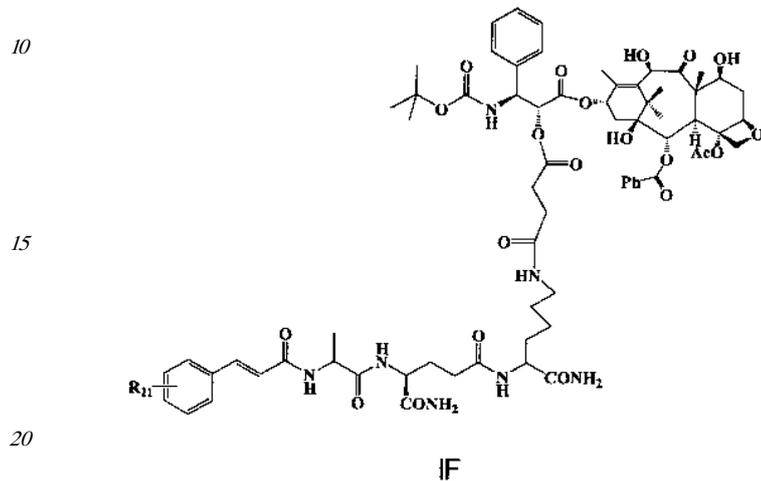
указанное десятичленное гетероциклическое ароматическое кольцо выбрано из



5 9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R представляет собой C₁₋₄ алкил.

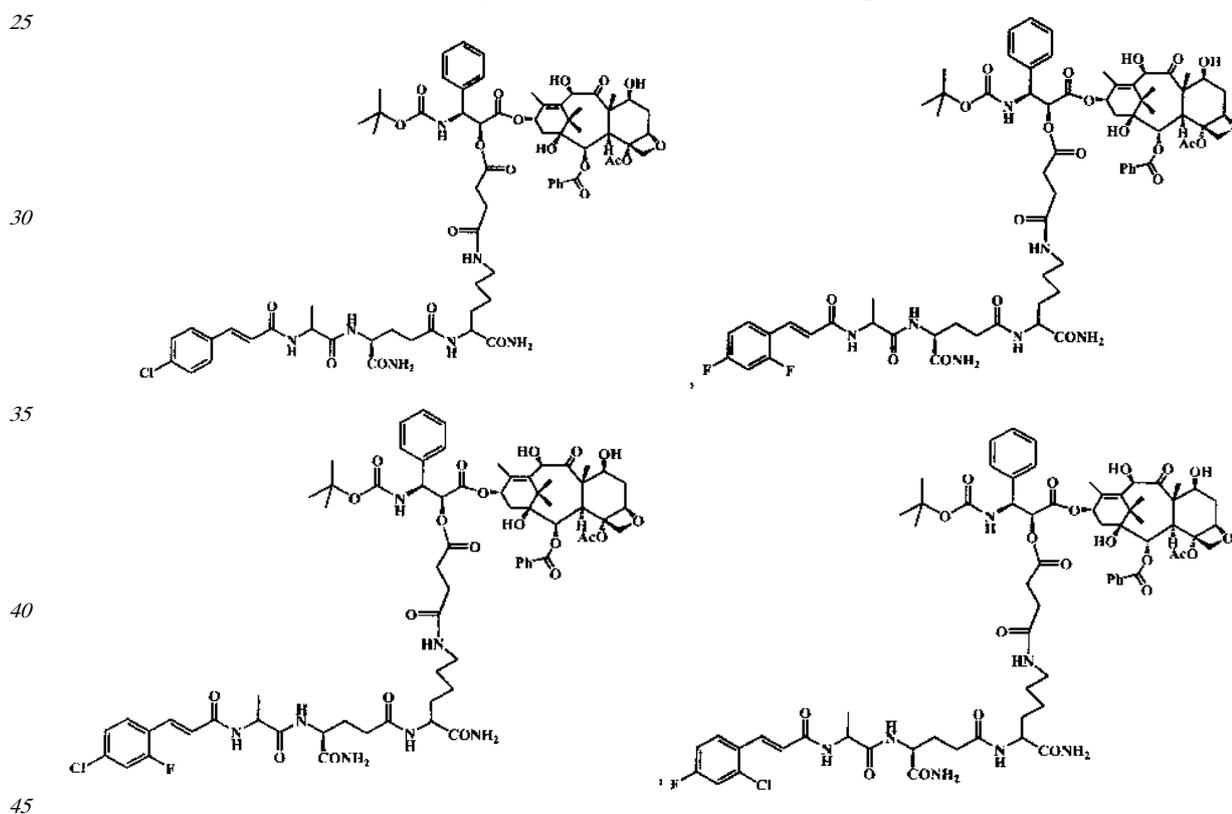
10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R выбран из водорода, гидрокси, фтора, хлора, брома, нитро, циано, метила, этила, n-пропила и изопропила.

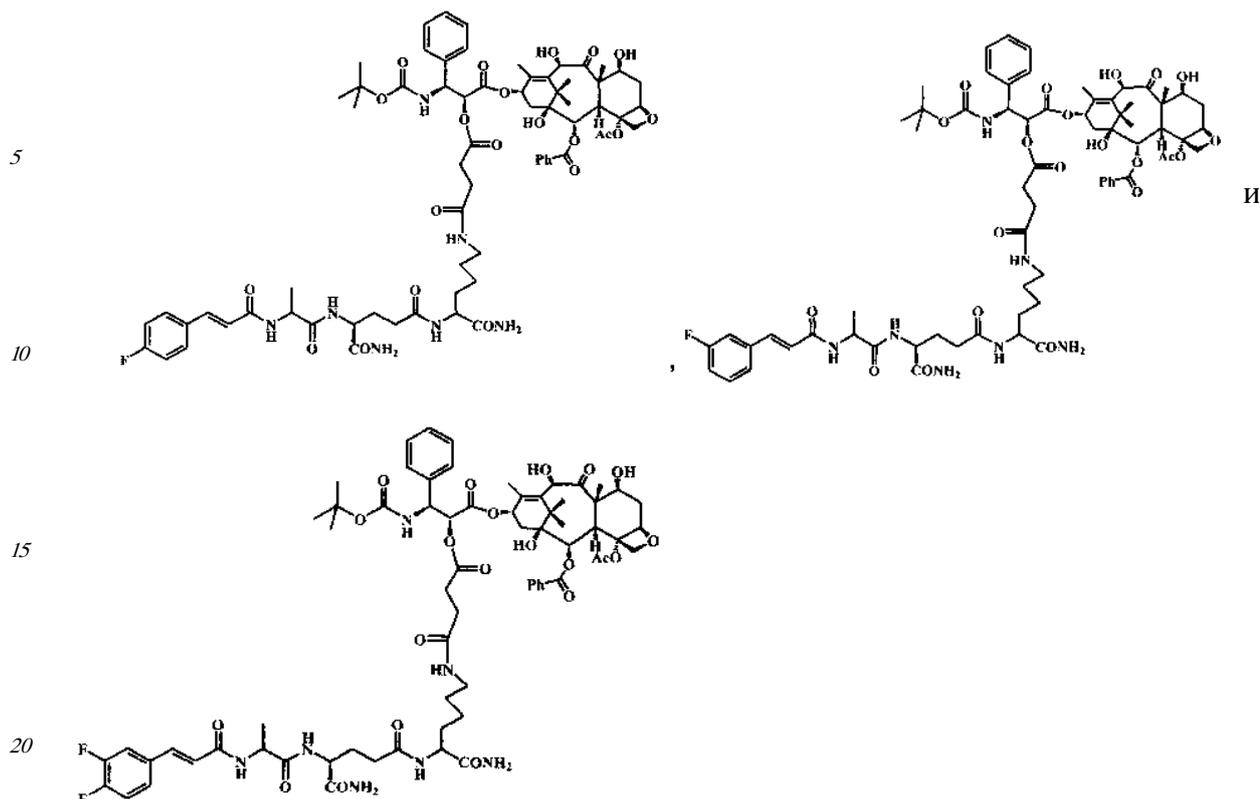
11. Соединение по п. 1, представленное формулой IF:



где R₂₁ относится к одному или нескольким заместителям, при этом R₂₁ выбран из галогена.

12. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из:





13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что фармацевтически приемлемые соли выбраны из гидрохлорида, гидробромида, сульфата, фосфата, нитрата, оксалата, фумарата, малеата, сукцината, цитрата, тартата, мезилата и п-толуолсульфоната.

14. Фармацевтическая композиция для предотвращения и/или лечения рака, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента, выбранного из соединения и/или фармацевтически приемлемых солей по любому из пп. 1-13, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения и/или его фармацевтически приемлемых солей по любому из пп. 1-13 для приготовления лекарственного средства для предотвращения и/или лечения рака.

16. Применение по п. 15, в котором рак выбран из меланомы, рака желудка, рака легких, рака молочной железы, рака почки, рака печени, эпидермальной карциномы ротовой полости, рака шейки матки, коллоидной аденофибромы, рака поджелудочной железы, рака простаты и рака толстой кишки.

17. Способ получения соединения по любому из пп. 1-12, который включает следующие стадии:

1) доцетаксел-2'-О-сложный моноэфир алкандикарбоновой кислоты синтезируют с помощью жидкофазного синтеза;

2) аналог мурамилдипептида синтезируют с помощью твердофазного или жидкофазного синтеза;

3) конъюгаты аналога мурамилдипептида и доцетаксела синтезируют с помощью жидкофазного синтеза.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что стадия 1) способа получения доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира алкандикарбоновой кислоты включает следующие стадии:

(1) доцетаксел, алкандикарбоновой кислоты диангидрид и 4-N,N-диметилпиридин

растворяют в N,N-диметилформамиде и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре;

(2) раствор N,N-диметилформамида разбавляют дихлорметаном, после чего дихлорметановый слой промывают последовательно водным раствором 2 н. HCl и H₂O;

(3) наконец, дихлорметановый слой отделяют и концентрируют в вакууме, остаток растворяют в небольшом количестве метанола, затем к остатку добавляют избыток воды, выпадает белый осадок, затем указанный белый осадок отфильтровывают и лиофилизируют с получением доцетаксел-2'-О-сложного моноэфира алкандикарбоновой кислоты.

19. Способ по п. 17, отличающийся тем, что стадия 2) способа получения аналога мурамилдипептида включает следующие стадии:

1) твердофазный синтез:

(1) сначала промежуточный Fmoc-D-iso-Gln-OH синтезируют с помощью жидкофазного синтеза;

(2) затем к твердофазному носителю-аминосмоле Rink-Amide AM вводят Fmoc-L-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-L-Ala-COOH и карбоновую кислоту с помощью твердофазного синтеза; реакция конденсации представляет собой традиционную реакцию конденсации с образованием амида, реакцию конденсации проводят путем добавления избыточного количества вышеуказанных трех аминокислот или любой карбоновой кислоты и конденсирующего агента HATU или HBTU, BOP или PyBOP; после этого аналог мурамилдипептида получают путем выполнения стадий, включающих тщательную промывку смолы и отщепление продукта от смолы, и очистку неочищенного продукта;

2) жидкофазный синтез:

(1) сначала синтезируют промежуточные Boc-D-Glu(OBzl)-NH₂ и Boc-Lys(Z)-NH₂;

(2) затем дипептидный фрагмент Boc-Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂ и трипептидный фрагмент R-Ala-D-Glu(OBzl)-NH₂ синтезируют с помощью способа активной этерификации и защитную группу Bzl удаляют действием уксуснокислого раствора бромоводородной кислоты или другой кислоты или основания, тетрапептид R-Ala-D-iso-Gln-Lys(Z)-NH₂ синтезируют способом активной этерификации;

(3) наконец, защитную группу Z удаляют с помощью смешанного раствора этилэфирата трифторида бора, трифторуксусной кислоты и этантиола (v/v/v=9:9:2) с получением неочищенного продукта и очищают неочищенный продукт с получением аналога мурамилдипептида.

20. Способ по п. 17, где аминокислота Fmoc-L-Lys(Boc)-COOH, Fmoc-D-iso-Gln-COOH, Fmoc-L-Ala-COOH в твердофазном синтезе может быть заменена любой природной или искусственной аминокислотой.

21. Способ по п. 17, где указанный способ получения конъюгатов аналога мурамилдипептида и доцетаксела включает следующие этапы:

1) сначала доцетаксел-2'-О-сложный моноэфир алкандикарбоновой кислоты, HOSu и DIC с определенным молярным соотношением (2:1-1:2) растворяют в растворе диметилсульфоксида, или N,N-диметилформамида или N-метилпирролидона, указанный раствор реагирует в течение 1-10 часов при температуре от -20°C до +50°C;

2) затем эквимольные количества аналога мурамилдипептида добавляют в раствор диметилсульфоксида, или N,N-диметилформамида, или N-метилпирролидона, pH реакционной системы доводят до 6-8 с помощью слабощелочного реагента N-

метилморфолина, реакцию проводят в течение 1-10 часов, после завершения реакции получают конъюгат;

3) наконец, в реакционный раствор добавляют любое вещество, выбранное из воды, метанола, этанола, диэтилового эфира, петролейного эфира и этилбутилового эфира, и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, после чего неочищенный продукт очищают препаративной ВЭЖХ или перекристаллизацией с получением целевого продукта.

10

15

20

25

30

35

40

45

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro															
NSC: D – 747905/1		Паспорт эксперимента: 0808NS92				Тип исследования: 08				Единицы: моль					
Дата составления отчета: 5 октября 2008		Дата проведения испытания: 18 августа 2008				QNS :				MC :					
COMI : T-M-220 (75984)		Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related				SSPL				OX3W					
Концентрация Log10															
Панель / Клеточная линия	Время		Средняя оптическая плотность						Рост в процентах				GI50	TGI	LC50
	Ноль	Контроль	-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	-7.5	-6.5	5.5	-4.5			
Лейкемия CCRF-CEM	0.221	1.127	0.291	0.283	0.246	0.229	0.243	8	7	3	1	4	> 3.25E-5	>	3.25E-5
HL-60(TB)	0.702	2.368	0.634	0.738	0.592	0.571	0.625	-10	2	-16	-19	-18	<1.04E-8	3.06E-8	> 3.25E-5
K-562	0.148	1.177	0.236	0.311	0.188	0.155	0.164	9	15	4	2	3	<9.66E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
MOLT-4	0.328	1.109	0.601	0.732	0.510	0.421	0.380	35	52	23	12	10<	<1.88E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5
RPMI-8226	0.349	1.043	0.343	0.334	0.304	0.283	0.278	-2	-4	1-3	-19	-10	<6.60E-9	1.67E-6	> 3.25E-5
SR	0.224	0.475	0.230	0.234	0.206	0.196	0.195	2	4	-8	-13	2	<3.253E-9	.	> 3.25E-5
Немелкоклеточный рак легкого															
A549/ATCC	0.185	1.105	0.927	0.418	0.353	0.343	0.318	81	25	18	17	14	1.16E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5
EKVX	0.578	1.721	1.617	1.126	0.979	1.039	1.051	91	48	35	40	41	2.91E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HOF-62	0.861	1.564	1.509	1.367	1.110	1.072	1.094	92	72	35	30	33	1.30E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H226	0.835	1.587	1.520	1.396	1.212	1.308	1.272	91	75	50	63	58	>	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H23	0.711	1.834	1.763	1.100	1.041	1.101	1.000	94	35	29	35	26	3.25E-5	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H322M	0.603	1.495	1.467	0.847	0.830	0.787	0.808	97	27	25	21	23	1.54E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H460	0.201	1.566	1.291	0.372	0.256	3.253	0.242	80	12	5	5	3	9.01E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI H522	0.423	1.460	1.234	0.549	0.511	0.498	0.461	78	12	8	7	4	8.67E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
Рак толстой кишки															
COLO 205	0.302	0.923	0.836	0.249	0.184	0.190	0.155	86	-18	-39	-37	-49	7.22E-9	2.19E-8	> 3.25E-5
HCC-2998	0.459	1.314	1.108	0.535	0.369	0.476	0.533	76	9	-20	2	9	7.91E-9	.	> 3.25E-5
HCT-116	0.214	1.609	1.146	0.308	0.26	0.268	0.247	67	7	4	4-	2	6.19E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HCT-15	0.283	1.346	1.290	1.171	0.858	0.466	0.448	95	84	54	17	15	4.10E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HI29	0.220	1.349	0.866	0.282	0.23	0.228	0.190	57	5	1	1	-14	4.49E-9	3.62E-6	> 3.25E-5
KM12	0.208	0.966	0.767	0.258	0.202	0.226	0.181	72	6	-3	2	-13	7.00E-9	.	> 3.25E-5

SW-520	0.182	1.212	0.986	0.537	0.531	0.604	0.565	78	34	34	41	37	1.43E-8	> 3.25E-5	>	-5	3	25E-5
Рак ЦНС																		
SF-268	0.380	1.123	0.986	0.639	0.550	0.538	0.516	82	35	23	21	18	1.54E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
SF-295	0.624	2.176	2.378	1.371	1.747	0.712	0.692	94	48	8	6	4	2.95E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
SF-530	0.774	1.923	1.772	0.881	0.400	3.400	0.440	87	9	-37	-37	-43	9.70E-9	5.17E-8	>	3.25E		
SNB-19	0.638	1.644	1.551	1.157	3.887	0.918	0.844	91	52	25	28	20	3.72E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
SNB-75	0.560	1.070	0.358	0.500	0.337	0.374	0.403	57	-	-42	-36	-31	4.04E-9	2.07E-0	>	3.20E		
U251	0.213	0.988	0.816	0.377	0.328	0.316	0.325	78	20	15	13	14	9.92E-9	> 3.75E-5	>	3.25E		
Меланома																		
LOX IMVI	0.254	1.326	0.944	0.540	0.522	0.600	0.628	64	27	25	32	35	7.81E-9	> 3.25E-5	>	3.25E		
MAUVE-3M	0.450	0.737	0.696	0.674	0.552	0.587	0.610	86	78	36	48	56		> 3.25E-5	>	3.25E		
M14	0.435	1.536	1.352	0.703	0.285	0.469	0.582	83	24	-35	3	13	1.19E-8		>	3.25E		
SK-MEL-2	0.569	1.431	1.334	0.660	0.573	0.642	0.654	89	11	,	8	10	1.02E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
SK-MEL-28	0.364	1.004	0.939	0.684	0.706	0.762	0.717	90	50	53	62	55		> 3.25E-5	>	3.25E		
SK-MEL-5	0.867	2.704	2.741	1.760	1.236	1.329	1.201	102	49	20	25	18	3.06E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
UACC-257	0.549	1.275	1.165	0.885	0.898	0.922	0.887	85	46	48	51	47		> 3.25E-5	>	3.25E		
UACC-62	0.590	1.736	1.471	0.921	0.779	0.872	0.967	77	29	16	25	33	1.18E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
Рак яичников																		
IGROV1	0.128	0.427	0.334	0.198	0.164	0.177	0.150	69	23	12	16	7	8.43E-9	> 3.25E-5	>	3.25E		
OVCAR-3	0.303	0.823	0.755	0.311	0.226	0.225	0.190	87	1	-26	-26	-37	8.78E-9	3.67E-8	>	3.25E		
OVCAR-4	0.375	1.400	1.393	0.928	0.851	0.855	0.822	99	54	46	47	44	1.07E-7	> 3.25E-5	>	3.25E		
OVCAR-5	0.545	1.423	1.427	0.756	0.682	0.732	0.773	101	24	16	21	26	1.49E-8	> 3.25E-5	>	3		
OVCAR-8	0.384	1.727	1.645	0.843	0.612	0.666	0.680	94	34	17	21	22	1.76E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
SK-OV-3	0.527	1.067	1.006	0.639	0.578	0.561	0.528	89	30	9	6		1.48E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
Рак почки																		
736-0	0.741	2.272	2.097	1.729	1.112	0.932	0.975	89	65	24	12	15	7.46E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
A498	0.808	1.434	1.430	1.170	0.841	0.921	0.948	99	58	5	18	22	4.58E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
ACHN	0.287	1.153	1.146	1.030	0.793	0.631	0.650	99	86	58	40	42	9.15E-7	> 3.25E-5	>	3.25E		
SAKI-1	0.505	1.960	1.917	1.813	1.396	0.903	0.890	98	91	62	28	27	7.14E-8	> 3.25E-5	>	3.25E		
RXF 393	0.432	0.793	0.746	0.516	0.345	3.377	0.384	87	23	-20	-13	-11	1.23E-8	1.11E-7	>	3.25E		
SN12C	0.312	1.056	0.902	0.575	0.495	0.510	0.529	79	35	25	27	29	1.50E-8	> 3.25E-5	>	3		
																		25E-5

TK-10	0.564	1.104	1.084	1.009	0.750	3.695	0.661	96	82	34	24	18	1.53E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
UO-31	0.286	1.002	0.940	0.912	0.709	0.503	0.436	91	87	59	30	21	6.68E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
Рак простаты															
DU-145	0.239	0.814	0.801	0.218	0.143	0.127	0.088	98	-9	-40	-47	-63	9.11E-9	2.68E-8	5.06E-6
Рак молочной железы															
MCF7	0.244	1.372	0.901	0.397	0.379	0.384	0.372	58	14	12	12	11	4.97E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI/ADR-RES	0.498	1.735	1.799	1.565	1.290	0.988	0.939	105	86	64	40	36	1.22E-6	> 3.25E-5	> 3.25E-5
MDA-MB-231 /ATCCO.	530	1.011	0.998	0.629	0.604	0.489	0.516	97	20	15	-8	-3	1.34E-8	1.50E-6	> 3.25E-5
HS 576T	0.561	1.109	0.975	0.695	0.589	0.590	0.543	75	24	5	5	-3	1.03E-8	1.33E-5	> 3.25E-5
MDA-MR-435	0.483	2.065	1.419	0.272	0.290	0.434	0.504	59	-44	-40	-10	1	3.99E-9		> 3.25E-5
BT-549	0.882	1.497	1.331	0.996	0.907	0.858	0.821	73	18	4	-3	-7	8.58E-9	1.28E-6	> 3.25E-5
T-47D	0.542	1.184	1.131	0.732	0.690	0.703	0.642	92	30	23	25	16	1.53E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5
MDA-MB-468	0.580	1.156	1.064	0.461	0.437	0.434	0.361	84	-21	-25	-25	-38	6.68E-9	2.07E-8	> 3.25E-5

Фигура 1

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro															
NSC D – 747906/1			Паспорт эксперимента: 0808NS92					Тип исследования: 08				Единицы: моль			
Дата составления отчета: 5 октября 2008			Дата проведения испытания: 18 августа 2008					QNS :				МС :			
COMI : T-M-222 (75985)			Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related					SSPL				OX3W			
Панель / Клеточная линия	Время Ноль	Контроль	Концентрация Log10										GI50	TGI	LC50
			-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	7.5	-6.5	5.5	-4.5			
Лейкемия CCRF-CEM	0.221	1.127	0.291	0.283	0.246	0.229	0.243	8	7	3	1	2	3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HL-60(TB)	0.702	2.368	0.634	0.738	0.592	0.571	0.625	-10	2	-16	-19	-11	3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
K-562	0.148	1.177	0.236	0.311	0.188	0.166	0.164	9	16	4	2	2	3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
MOLT-4	0.328	1.109	0.601	0.732	0.510	0.421	0.380	35	52	23	12	7	3.25E-8	< 3.25E-9	> 3.25E-5
RPMI-8226	0.349	1.043	0.343	0.334	0.304	0.283	0.278	-2	-4	-13	-19	-20	3.25E-9	6.96E-8	> 3.25E-5
SR	0.224	0.457	0.230	0.234	0.206	0.196	0.195	2	4	-8	13	-13	3.25E-9	.	> 3.25E-5
Немелкоклеточный рак легкого															
A549/ATCC	0.185	1.066	0.339	0.376	0.325	0.326	0.341	17	22	16	16	18	<3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
EKVX	0.578	1.835	1.076	1.167	0.898	0.960	0.795	40	47	25	30	17	<3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HOF-62	0.861	1.601	1.249	1.365	1.098	1.057	1.054	52	68	32	26	26	1.30E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H226	0.835	1.644	1.397	1.439	1.256	1.300	1.276	69	75	52	57	55	>3.25E-5	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H23	0.711	1.766	0.969	1.237	1.077	1.047	1.062	24	50	35	32	33	<3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H322M	0.603	1.446	0.810	0.863	0.750	0.731	0.650	24	31	17	15	6	> 3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI-H460	0.201	1.660	0.282	0.364	0.267	0.261	0.278	6	11	4	4	5	<3.25E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5
NCI H522	0.423	1.445	0.462	0.487	0.446	0.444	0.470	4	6	2	2	5	<3.25E-9	> 3.25E-5	3.25E-5
Рак толстой кишки															
COLO 205	0.302	0.862	0.200	0.246	0.171	0.142	0.139	-34	-19	-44	-53	-54	<3.25E-9	< 3.25E-9	1.57E-6
HCC-2998	0.459	1.276	0.463	0.578	0.399	0.427	0.450	.	15	-13	-7	-2	<3.25E-9	1.09E-7	> 3.25E-5
HCT-116	0.214	1.649	0.294	0.310	0.243	0.234	0.270	6	7	2	1	4	<3.25E-9	> 3.25E-6	> 3.25E-5
HCT-15	0.283	1.377	1.259	1.269	0.865	0.477	0.411	89	90	53	18	12	<3.99E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5
HI29	0.220	1.287	0.227	0.260	0.216	0.213	0.211	1	4	-2	-3	-4	<3.25E-9	1.43E-7	> 3.25E-5

KM12	0.208	1.006	0.229	0.216	0.199	0.216	0.201	3	1	-5	1	-3	<3.25E-9	> 3.25E-5
SW-520	0.182	1.153	0.406	0.425	0.423	0.507	0.572	23	25	25	33	40	<3.25E-8	> 3.25E-5
Рак ЦНС														
SF-268	0.380	1.122	0.540	0.556	0.463	0.486	0.393	22	24	11	14	2	<3.25E-9	> 3.25E-5
SF-295	0.624	2.106	0.787	1.492	0.611	0.588	0.537	11	59	-6	-6	-14	2.99E-5	> 3.25E-5
SF-539	0.774	2.033	0.627	1.032	0.432	0.457	0.518	-19	20	-44	-41	-3	<3.25E-9	> 3.25E-5
SNB-19	0.638	1.593	0.911	1.135	0.816	0.842	0.858	29	52	19	21	23	> 3.25E-5	> 3.25E-5
SNB-75	0.580	1.092	0.416	0.657	0.393	0.401	0.466	-28	15	-32	-31	-20	<3.25E-9	> 3.25E-5
U251	0.213	1.032	0.368	0.377	0.302	0.321	0.326	19	20	11	13	14	<3.25E-9	> 3.25E-5
Меланома														
LOX IMVI	0.254	1.460	0.593	0.625	0.549	0.644	0.714	28	31	24	32	38	3.25E-9	> 3.25E-5
MAUVE-3M	0.450	0.712	0.510	0.544	0.509	0.563	0.610	23	36	22	43	61	> 3.25E-5	> 3.25E-5
M14	0.435	1.507	0.464	0.724	0.318	0.414	0.630	3	27	-27	-5	18	<3.25E-9	> 3.25E-5
SK-MEL-2	0.569	1.416	0.703	0.787	0.613	0.633	0.743	16	-27	5	7	21	<3.99E-9	> 3.25E-5
SK-MEL-28	0.364	0.988	0.624	0.645	0.685	0.683	0.653	42	5	51	51	46	> 3.25E-5	> 3.25E-5
SK-MEL-5	0.867	2.659	1.109	1.544	0.923	0.926	1.042	13	3	3	3	10	<3.25E-9	> 3.25E-5
UACC-257	0.549	1.206	0.847	0.795	0.810	0.835	0.781	45	40	40	43	35	<3.25E-9	> 3.25E-5
UACC-62	0.590	1.855	0.926	0.970	0.855	0.900	0.965	27	21	21	24	30	<3.25E-9	> 3.25E-5
Рак яичников														
OVCAR-3	0.303	0.874	0.265	0.268	0.224	0.224	0.130	-13	-12	-26	-26	-57	<3.25E-9	< 3.25E-9 1.91E-5
OVCAR-4	0.375	1.385	0.900	0.927	0.876	0.852	0.821	52	55	50	47	44	2.74E-7	> 3.25E-5
OVCAR-5	0.545	1.379	0.712	0.798	0.666	0.638	0.675	20	30	15	11	16	<3.25E-9	> 3.25E-5
OVCAR-8	0.384	1.628	0.711	0.807	0.588	0.590	0.695	26	34	16	17	25	<3.25E-9	> 3.25E-5
SK-OV-3	0.527	1.064	0.568	0.664	0.543	0.542	0.545	8	25	3	3	3	<3.25E-9	> 3.25E-5
Рак почки														
736-0	0.741	2.278	1.507	1.811	1.119	0.937	1.127	50	70	25	13	25	> 3.25E-5	> 3.25E-5
A498	0.808	1.442	0.960	1.068	0.811	0.884	0.917	24	41	.	12	17	<3.25E-9	> 3.25E-5
ACHN	0.287	1.156	1.040	1.073	0.801	0.650	0.626	87	90	59	42	39	1.09E-6	> 3.25E-5
SAKI-1	0.505	2.028	1.683	1.822	1.319	0.857	0.577	77	86	53	23	5	4.21E-9	> 3.25E-5
RXF 393	0.432	0.759	0.396	0.491	0.350	0.354	0.367	-8	18	-19	-19	-15	3.25E-9	> 3.25E-5
SN12C	0.312	1.134	0.546	0.583	0.482	0.508	0.549	28	33	21	24	29	3.25E-9	> 3.75E-5

TK-10	0.564	1.083	0.782	0.979	0.638	0.596	0.525	42	80	14	6	-7	3.25E-9	9.46E-6	>	3.25E-5		
UO-31	0.236	1.005	0.819	0.883	0.814	0.498	0.433	74	83	73	29	20	3.25E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
Рак простаты																		
DU-145	0.239	0.864	0.175	0.192	0.129	0.139	0.112	-27	20	-46	-42	-53	<	3.25E-9	3.25E-9	1.69E-5		
Рак молочной железы																		
MCF7	0.244	1.279	1.347	0.352	0.335	0.353	0.363	10	10	9	11	11	<	3.25E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI/ADR-RES	0.498	1.682	0.509	1.609	0.326	0.873	0.523	85	94	70	32	2	1.08E-6	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
MDA-MB-231 /ATCC	0.530	1.184	0.782	0.775	0.618	0.578	0.655	38	37	13	7	19	<	3.25E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
HS 576T	0.561	1.044	0.498	0.571	0.483	0.457	0.470	-11	2	-14	-19	-16	3.25E-9		>	3.25E-5		
MDA-MR-435	0.483	1.883	0.095	0.099	0.128	0.215	0.343	-80	-80	-74	-56	-29	<	3.25E-9	<	3.25E-9		
BT-549	0.882	1.349	0.831	0.986	0.773	0.746	0.680	-6	22	-12	-15	22	<	3.25E-9		>	3.25E-5	
T-47D	0.542	1.151	0.664	0.701	0.630	0.665	0.728	20	26	14	-20	30	<	3.25E-9	>	3.25E-9	>	3.25E-5
MDA-MB-468	0.580	1.162	0.407	0.447	0.422	0.388	0.353	-30	-23	-27	-33			<	3.25E-9	3.25E-5		

Фигура 2

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro																	
NSC D – 747903/1		Паспорт эксперимента: 0808NS92					Тип исследования: 08					Единицы: моль					
Дата составления отчета: 5 октября 2008		Дата проведения испытания: 18 августа 2008					ONS :					MC :					
COMI : T-M-213 (75982)		Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related					SSPL OX3W										
Панель / Клеточная линия	Время	Ноль	Контроль	Концентрация Log10												TGI	LC50
				-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	7.5	-6.5	5.5	-4.5	GI50			
Лейкемия CCRF-CEM	0.221	1.118	1.069	0.277	0.253	0.260	0.332	95	6	4	4	12	1.04E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
HL-60(ТВ)	0.702	2.185	2.065	0.748	0.624	0.663	0.669	92	3	-11	-6	-5	9.63E-9	>	5.37E-8	>	3.25E-5
K-562	0.148	1.151	0.977	0.296	0.225	0.223	0.207	83	15	8	7	6	9.82E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
MOLT-4	0.328	1.198	1.206	0.645	0.476	0.426	0.412	101	36	17	11	10	2.00E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
RPMI-8226	0.349	1.015	0.730	0.340	0.332	0.320	0.331	57	-3	-5	-8	-5	4.28E-9	>	2.94E-8	>	3.25E-5
SR	0.224	0.544	0.460	0.231	0.221	0.227	0.218	74	2	-2	1	-3	6.97E-9	.	>	3.25E-5	
Немелкоклеточный рак легкого																	
A549/ATCC	0.185	0.923	0.818	0.357	0.280	0.280	0.316	86	23	13	13	18	1.21E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
EKVX	0.578	1.627	1.567	1.085	0.946	0.959	1.001	94	48	35	36	40	2.99E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
HOF-62	0.861	1.576	1.484	1.309	1.046	0.992	1.049	87	63	26	18	26	7.15E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI-H226	0.835	1.667	1.619	1.449	1.294	1.442	1.458	94	74	bb	73	75	>	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI-H23	0.711	1.641	1.554	0.965	1.006	0.978	1.173	91	27	32	29	50	1.43E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI-H322M	0.603	1.504	1.488	0.922	0.881	0.849	1.001	98	35	31	27	44	1.90E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI-H460	0.201	1.542	1.098	0.343	0.253	0.252	0.255	67	11	4	4	4	6.48E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI H522	0.423	1.323	1.107	0.388	0.360	0.394	0.396	76	-8	-15	-7	-7	6.61E-9	>	2.59E-8	>	3.25E-5
Рак толстой кишки																	
COLO 205	0.302	0.744	0.647	0.194	0.211	0.216	0.178	78	-36	-30	-29	-41	5.73E-9	>	1.58E-8	>	3.25E-5
HCC-2998	0.459	1.196	1.083	0.498	0.354	0.487	0.573	85	5	-23	4	15	8.88E-9	.	>	3.25E-5	
HCT-116	0.214	1.520	1.032	0.292	0.227	0.238	0.247	63	6	1	2	3	5.42E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
HCT-15	0.283	1.256	1.230	1.176	0.768	0.445	0.366	97	92	50	17	9	3.22E-7	>	3.25E-5	>	3.25E-5
HI29	0.220	1.281	0.740	0.243	0.208	0.197	0.232	49	3	-6	-10	1	<	.	>	3.25E-5	

KM12	0.208	0.956	0.714	0.264	0.229	0.252	0.280	68	7	3	6	10	6.39E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
SW-520	0.182	1.059	0.344	0.456	0.450	0.529	0.566	75	31	31	40	44	1.22E-3	>	3.25E-5	>	3.25E-5
Рак ЦНС SF-268	0.380	1.082	0.936	0.588	0.500	0.526	0.565	79	30	17	21	26	1.26E-8	>	3	>	3.25E-5
SF-295	0.624	2.016	1.905	1.244	0.673	0.670	0.709	92	45	4	3	6	2.49E-8	>	3	>	3.25E-5
SF-539	0.774	1.882	1.719	0.903	0.421	0.485	0.515	85d	12	-46	-40	-34	9.80E-9	>	519E-8	>	3.25E-5
SNB-19	0.638	1.499	1.397	1.030	0.747	0.801	0.813	88	45	13	19	20	2.54E-8	>	3	>	3.25E-5
SNB-75	0.580	1.025	0.805	0.475	0.335	0.380	0.437	51	-18	-42	-35	-25	3.32E-9	>	1.77E-8	>	3.25E-5
U251	0/213	0/947	0.795	0.353	0.284	0.296	0.317	79	19	10	11	14	9.96E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
Меланома LOX IMVI	0.254	1.351	0.987	0.584	0.526	0.596	0.668	67	30	25	31	38	9.32E-9	>	3	>	3.25E-5
MAUVE-3M	0.450	0.730	0.666	0.521	0.515	0.556	0.573	77	25	23	38	44	1.08E-8	>	3	>	3.25E-5
M14	0.435	1.468	1.278	0.773	0.397	0.843	0.642	82	33	-9	39	20	1.44E-8	.	>	3.25E-5	
SK-MEL-2	0.569	1.343	1.268	0.585	0.528	0.561	0.659	90	2	-7	-1	12	9.31E-9	.	>	3.25E-5	
SK-MEL-28	0.364	0.934	0.867	0.673	0.665	0.741	0.755	88	54	53	66	69	>	>	3	>	3.25E-5
SK-MEL-5	0.867	2.575	2.611	1.342	0.967	1.046	1.132	102	28	6	10	15	1.63E-8	>	3	>	3.25E-5
UACC-257	0.549	1.115	1.054	0.767	0.770	0.808	0.769	89	39	39	46	39	1.93E-3	>	3	>	3.25E-5
UACC-62	0.590	1.858	1.580	1.076	0.911	0.987	1.209	78	38	25	31	49	1.65E-8	>	3	>	3.25E-5
Рак яичников OVCAR-3	0.303	0.803	0.692	0.296	0.247	0.265	0.282	78	-2	-19	-13	-7	7.21E-9	>	3.03E-8	>	3.25E-5
OVCAR-4	0.375	1.357	1.332	0.949	0.911	0.959	0.871	97	58	55	59	51	>	>	3.25E-5	>	3.25E-5
OVCAR-5	0.545	1.382	1.361	0.690	0.630	0.687	0.829	97	17	10	17	34	1.27E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
OVCAR-8	0.384	1.492	1.436	0.758	0.566	0.571	0.678	95	34	16	17f	27	1.76E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5
SK-OV-3	0.527	1.007	0.941	0.577	0.492	0.495	0.556	86	10	-7	-6	6	9.76E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
Рак почки 736-0	0.741	2.178	2.070	1.770	1.047	0.921	1.211	93	72	21	12	33	8.73E-8	>	3	>	3.25E-5
A498	0.808	1.352	1.334	1.157	0.723	0.883	0.987	97	64	-11	14	33	5.03E-8	.	>	3.25E-5	
ACHN	0.287	1.114	1.139	1.061	0.758	0.603	0.586	103	94	57	38	36	7.62E-7	>	3	>	3.25E-5
SAKI-1	0.505	1.870	1.822	1.750	1.397	0.900	0.813	97	91	63	29	23	8.58E-7	>	3	>	3.25E-5
RXF 393	0.432	0.700	0.644	0.442	0.292	0.321	0.357	79	4	-33	-26	-17	7.87E-9	>	4.08E-5	>	3.25E-5

SN12C	0.312	1.073	0.958	0.581	0.509	0.536	0.582	85	35	26	29	35	1.64E-8	>	3	>	3
TK-10	0.564	1.092	1.059	0.939	0.816	0.681	0.662	94	71	48	22	19	2.57E-7	>	3	>	3.25E-5
UO-31	0.286	0.957	0.892	0.895	0.710	0.508	0.443	90	91	63	33	23	8.88E-7	>	3	>	3.25E-5
Рак простаты																	
DU-145	0.239	0.817	0.764	0.212	0.158	0.163	0.151	91	-11	-34	-32	-37	8.16E-9		2.52E	>	3.25E-8
Рак молочной железы																	
MCF7	0.244	1.177	0.701	0.348	0.315	0.281	0.210	49	11	8	4	-14	<	5.38E	>	3.25E-6	-5
NCI/ADR-RES	0.498	1.599	1.701	1.428	1.227	1.015	0.886	109	84	66	47	35	2.25E-6	>	3.25E	>	3.25E-5
MDA-MB-231 /ATCC	0.530	1.123	1.095	0.734	0.590	0.534	0.638	95	34	10	1	18	1.80E-8	>	3.25E	>	3.25E-5
HS 576T	0.561	0.978	0.920	0.655	0.564	0.583	0.553	86	22	1	5	-2	1.20E-8	>	1.93E	>	3.25E-5
MDA-MR-435	0.483	1.897	1.060	0.222	0.241	0.358	0.439	41	-54	-50	-26	-9	<	8.75E			
BT-549	0.882	1.497	1.318	1.075	0.916	1.011	0.924	71	31	5	21	7	1.09E-8	>	3.25E	>	3.25E-9
T-47D	0.542	1.137	1.056	0.672	0.712	0.702	0.658	36	22	29	27	19	1.19E-8	>	3.25E	>	3.25E-5
MDA-MB-468	0.580	1.187	1.089	0.491	0.454	0.445	0.417	84	-15	-22	-28	-28	7.13E-9		2.27E	>	3.25E-8

Фигура 3

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro																
NSC D – 747904/1		Паспорт эксперимента: 0808NS392				Тип исследования: 08				Единицы: моль						
Дата составления отчета: 5 октября 2008		Дата проведения испытания: 18 августа 2008				ONS :				МС :						
COMI : T-M-219 (75983)		Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related				SSPL OX3W										
Панель / Клеточная линия	Концентрация Log10															
	Время	Ноль	Контроль	-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	7.5	-6.5	5.5	-4.5	GI50	TGI	LC50
Лейкемия CCRF-CEM	0.221	1.118	1.018	0.258	0.239	0.223	0.254	89	4	2	.	4	9.34E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
HL-60(TB)	0.702	2.185	2.108	0.644	0.556	0.543	0.631	95	-8	-21	-23	-10	8.84E-9	2.70E-8	> 3.25E-5	
K-562	0.148	1.151	0.877	0.285	0.193	0.182	0.188	73	14	4	3	4	7.87E-9	3.25E-5	> 3.25E-5	
MOLT-4	0.328	1.198	1.040	0.602	0.446	0.423	0.425	82	31	14	-1	11	1.39E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
RPMI-8226	0.349	1.015	0.581	0.327	0.298	0.281	0.277	35	-6	-15	-19	-21	< 3.25E-9	2.28E-8	> 3.25E-5	
SR	0.224	0.544	0.393	0.205	0.177	0.194	0.202	53	-8	-21	-3	-10	3.61E-9	2.36E-8	> 3.25E-5	
Немелкоклеточный рак легкого																
A549/ATCC	0.185	0.923	0.679	0.332	0.280	0.288	0.314	67	20	13	14	17	7.46E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
EKVX	0.578	1.627	1.518	1.037	0.928	0.950	0.992	90	44	33	35	39	2.37E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
HOF-62	0.861	1.576	1.503	1.293	1.023	1.023	1.087	90	60	23	23	32	6.12E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
NCI-H226	0.835	1.667	1.655	1.409	1.294	1.289	1.314	99	69	55	55	58	> 3.25E-5	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
NCI-H23	0.711	1.641	1.546	1.032	1.064	1.030	1.007	90	34	38	34	32	1.70E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
NCI-H322M	0.603	1.504	1.474	0.881	0.816	0.800	0.758	97	31	24	22	17	1.66E-8	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
NCI-H460	0.201	1.542	0.922	0.321	0.271	0.251	0.288	54	9	5	4	6	3.94E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
NCI H522	0.423	1.323	0.965	0.397	0.372	0.354	0.390	60	-6	-12	-16	-8	4.63E-9	2.63E-8	> 3.25E-5	
Рак толстой кишки																
COLO 205	0.302	0.744	0.612	0.195	0.129	0.135	0.135	70	-36	-57	-55	-55	5.04E-9	1.50E-8	1.50E-7	
HCC-2998	0.459	1.196	0.983	0.620	0.468	0.477	0.424	71	22	1	2	-8	8.70E-9	5.68E-6	> 3.25E-5	
HCT-116	0.214	1.520	0.945	0.296	0.229	0.226	0.333	56	6	1	1	9	4.29E-9	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
HCT-15	0.283	1.256	1.294	1.182	0.752	0.495	0.371	104	92	48	22	9	2.95E-7	> 3.25E-5	> 3.25E-5	
HI29	0.220	1.281	0.637	0.232	0.207	0.201	0.204	39	1	-6	-9	-8	< 3.25E-9	4.59E-8	> 3.25E-5	

KM12	0.208	0.956	0.640	0.198	0.225	0.196	0.238	58	-5	2	-6	4	4.32E-9	.	>	3.25E	-5
SW-520	0.182	1.059	0.682	0.369	0.392	0.415	0.508	57	21	24	27	37	5.12E-9	>	3.25E	>	3.25E
Рак ЦНС																	-5
SF-268	0.380	1.082	0.903	0.540	0.493	0.483	0.535	75	23	16	15	22	9.67E-9	>	3.25E	>	3.25E
SF-295	0.624	2.016	1.769	1.075	0.641	0.576	0.644	82	32	1	-8	1	1.44E-8	.	>	3.25E	-5
SF-539	0.774	1.882	1.624	0.665	0.395	0.410	0.514	77	-14	-49	-47	-34	6.40E-9	2.27E	>	3.25E	-5
SNB-19	0.638	1.499	1.349	0.913	0.758	0.752	0.830	83	32	14	13	22	1.43E-8	>	3.25E	>	3.25E
SNB-75	0.580	1.025	0.760	0.423	0.328	0.335	0.415	40	-27	-43	-42	-29	<	1.29E	>	3.25E	-5
U251	0.213	0.947	0.699	0.323	0.280	0.272	0.292	66	15	9	8	11	6.73E-9	>	3.25E	>	3.25E
Меланома																	-5
LOX IMVI	0.254	1.351	0.862	0.555	0.538	0.561	0.686	55	27	26	28	39	5.08E-9	>	3.25E	>	3.25E
MAUVE-3M	0.450	0.730	0.661	0.516	0.535	0.538	0.603	75	23	30	31	55	.	>	3.25E	>	3.25E
M14	0.435	1.468	1.334	0.569	0.264	0.304	0.706	87	13	-39	-30	26	1.03E-8	.	>	3.25E	-5
SK-MEL-2	0.569	1.343	1.148	0.587	0.525	0.536	0.703	75	2	-8	-6	17	7.15E-9	.	>	3.25E	-5
SK-MEL-28	0.364	0.934	0.778	0.606	0.632	0.614	0.619	73	42	47	44	45	1.83E-8	>	3.25E	>	3.25E
SK-MEL-5	0.867	2.575	2.440	1.260	0.967	0.990	1.178	92	23	6	7	18	1.32E-8	>	3.25E	>	3.25E
UACC-257	0.549	1.115	0.966	0.745	0.748	0.745	0.747	74	35	35	35	35	1.31E-3	>	3.25E	>	3.25E
UACC-62	0.590	1.858	1.601	0.936	0.848	0.851	0.941	80	27	20	21	28	1.20E-8	>	3.25E	>	3.25E
Рак яичников																	-5
OVCAR-3	0.303	0.803	0.642	0.253	0.225	0.225	0.195	68	-17	-26	-26	-36	5.28E-9	2.07E	>	3.25E	-5
OVCAR-4	0.375	1.357	1.267	0.896	0.842	0.821	0.822	91	53	48	45	46	1.16E-7	>	3.25E	>	3.25E
OVCAR-5	0.545	1.382	1.267	0.773	0.705	0.676	0.660	86	27	19	16	14	1.34E-8	>	3.25E	>	3.25E
OVCAR-8	0.384	1.492	1.307	0.688	0.508	0.488	0.661	83	27	11	9	25	1.28E-8	>	3.25E	>	3.25E
SK-OV-3	0.527	1.007	0.871	0.589	0.496	0.502	0.536	72	13	-6	-5	2	7.57E-9	.	>	3.25E	-5
Рак почки																	-5
736-0	0.741	2.178	2.072	1.672	1.001	0.873	1.314	93	65	18	9	40	6.73E-8	3.25E	>	3.25E	-5
A498	0.808	1.352	1.263	0.944	0.759	0.752	0.858	84	25	-6	-7	9	1.21E-8	.	>	3.25E	-5
ACHN	0.287	1.114	1.149	1.043	0.746	0.614	0.595	104	91	55	40	37	7.13E-7	>	3.25E	>	3.25E
SAKI-1	0.505	1.870	1.787	1.724	1.218	0.894	0.671	94	89	52	28	12	4.03E-7	>	3.25E	>	3.25E
RXF 393	0.432	0.700	0.610	0.412	0.293	0.285	0.307	66	-5	-32	-34	-29	5.54E-9	2.80E	>	3.25E	-5
SN12C	0.312	1.073	0.935	0.548	0.480	0.476	0.564	82	31	22	22	33	1.37E-8	>	3.25E	>	3.25E
																	-5

TK-10	0.564	1.092	1.006	0.938	0.659	0.613	0.592	84	71	18	9	5	3.04E-3	>	3.25E	>	3.25E
															-5		-5
UO-31	0.286	0.957	0.870	0.834	0.657	0.492	0.408	87	82	55	31	18	5.33E-7	>	3.25E	>	3.25E
															-5		-5
Рак простаты																	
DU-145	0.239	0.817	0.768	0.197	0.147	0.124	0.130	92	-18	-38	-48	-46	7.79E-9		2.23E	>	3.25E
															-8		-5
Рак молочной железы																	
MCF7	0.244	1.177	0.603	0.352	0.338	0.332	0.337	38	12	10	9	10	<	>	3.25E-	>	3.25E
															5		-5
NCI/ADR-RES	0.498	1.599	1.570	1.588	1.322	1.109	0.331	97	99	75	55	-34	3.74E-6		1	>	3.25E
															37E-5		-5
MDA-MB-231 /ATCC	0.530	1.123	1.131	0.671	0.558	0.598	0.598	101	24	5	11	11	1.49E-8	>	3.25E	>	3.25E
															-5		-5
HS 576T	0.561	0.978	0.777	0.509	0.504	0.434	0.379	52	-9	-10	23	-33	3.49E-9		2.29E	>	3.25E
															-8		-5
MDA-MR-435	0.483	1.897	0.783	0.137	0.166	0.204	0.388	21	-72	-66	-58	-20	<	>	5.50E		.
															3.25E-9		-9
BT-549	0.882	1.497	1.294	0.993	0.872	0.825	0.757	67	18	-1	-6	-14	7.23E-9		282E-	>	3.25E
															7		-5
T-47D	0.542	1.137	0.992	0.673	0.660	0.641	0.717	76	22	20	17	29	9.76E-9	>	3.25E-	>	3.25E
															5		-5
MDA-MB-468	0.580	1.187	0.968	0.460	0.459	0.459	0.407	64	-21	-21	-21	-30	4.75E-9		1	>	3.25E
															85E-8		-5

Фигура 4

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro															
NSC D – 747908/1		Паспорт эксперимента : 0808NS92				Тип исследования: 08				Единицы: моль					
Дата составления отчета: 5 октября 2008		Дата проведения испытания: 18 августа 2008				QNS :				МС :					
COMI : T-M-233(75987)		Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related				SSPL				OX3W					
Панель / Клеточная линия	Время		Концентрация Log10								GI50	TGI	LC50		
	Ноль	Контроль	-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	7.5	-6.5				5.5	-4.5
Лейкемия CCRF-CEM	0.221	1.127	1.011	0.288	0.274	0.275	0.259	87	7	6	6	4	9.50E-9	> 3.25E	> 3.25E
HL-60(ТВ)	0.702	2.368	2.316	0.630	0.576	0.588	0.613	97	-10	-18	-16	-13	8.90E-9	2.61E-8	> 3.25E
K-562	0.148	1.177	0.891	0.242	0.207	0.191	0.177	72	9	6	4	3	7.31E-9	> 3.25E	> 3.25E
MOLT-4	0.328	1.109	1.259	0.670	0.526	0.473	0.446	119	44	25	19	15	2.69E-8	> 3.25E	> 3.25E
RPMI-8226	0.349	1.043	0.603	0.333	0.336	0.323	0.308	37	-5	-4	-7	-12	< 3.25E-9	2.50E-8	> 3.25E
SR	0.224	0.457	0.384	0.233	0.219	0.219	0.203	69	4	-2	-2	-9	6.30E-9	1.40E-7	> 3.25E
Немелкоклеточный рак легкого															
A549/ATCC	0.185	1.066	0.851	0.378	0.320	0.323	0.326	76	22	15	16	16	9.74E-9	> 3.25E	> 3.25E
EKVX	0.578	1.835	1.656	1.132	1.036	1.087	1.051	86	44	36	41	38	2.35E-3	> 3.25E	> 3.25E
HOF-62	0.861	1.601	1.527	1.336	1.100	1.088	1.069	90	64	32	31	28	9.05E-8	> 3.25E	> 3.25E
NCI-H226	0.835	1.644	1.556	1.401	1.251	1.285	1.311	89	70	51	30	59	> 3.25E-5	> 3.25E	> 3.25E
NCI-H23	0.711	1.766	1.644	0.987	0.937	1.022	1.109	88	26	21	29	38	1.34E-8	> 3.25E	> 3.25E
NCI-H322M	0.603	1.446	1.369	0.866	0.861	0.830	0.848	91	31	31	27	29	1.57E-8	> 3.25E	> 3.25E
NCI-H460	0.201	1.660	1.095	0.331	0.266	0.265	0.267	61	9	4	4	4	5.34E-9	> 3.25E	> 3.25E
NCI H522	0.423	1.445	1.183	0.516	0.446	0.462	0.466	75	9	2	4	4	7.74E-9	> 3.25E	> 3.25E
Рак толстой кишки															
COLO 205	0.302	0.862	0.753	0.218	0.173	0.152	0.161	80	-28	-43	-50	-47	6.21E-9	1.80E-8	> 3.25E
HCC-2998	0.459	1.276	1.055	0.519	0.373	0.429	0.482	73	7	-19	-7	3	7.26E-9	> 3.25E	> 3.25E
HCT-116	0.214	1.649	0.945	0.303	0.267	0.266	0.296	51	6	4	4	6	3.41E-9	> 3.25E	> 3.25E
HCT-15	0.283	1.377	1.307	1.270	0.898	0.484	0.447	94	90	56	18	15	4.74E-7	> 3.25E	> 3.25E
H129	0.220	1.287	0.707	0.242	0.201	0.213	0.205	46	2	-9	-3	-7	< 3.25E-9	4.98E-8	> 3.25E

KM12	0.208	1.006	0.682	0.253	0.229	0.266	0.242	59	6	3	7	4	4.87E-9	>	3.25E	>	3.25E
SW-520	0.182	1.153	0.313	0.481	0.482	0.632	0.612	65	31	31	46	44	8.92E-9	>	3.25E	>	3
Рак ЦНС																	
SF-268	0.380	1.122	0.984	0.571	0.520	0.539	0.555	81	26	19	21	24	1.19E-5	>	3.25E	>	3.25E
SF-295	0.624	2.106	1.947	1.203	0.696	0.694	0.690	89	39	5	5	4	1.97E-8	>	3.25E	>	3
SF-539	0.774	2.033	1.804	0.822	0.501	0.503	0.560	82	4	-35	-35	-26	8.31E-9	>	3.25E	>	3.25E
SNB-19	0.638	1.593	1.476	1.023	0.824	0.850	0.854	88	40	19	22	23	2.03E-8	>	3.25E	>	3.25E
SNB-75	0.580	1.092	0.869	0.514	0.376	0.402	0.449	56	-11	-35	-31	-23	4.04E-9	>	3.25E	>	3.25E
U251	0.213	1.032	0.325	0.369	0.327	0.335	0.336	75	19	14	15	15	9.05E-9	>	3.25E	>	3.25E
Меланома																	
LOX IMVI	0.254	1.460	0.915	0.602	0.584	0.676	0.729	55	29	27	35	39	4.97E-9	>	3.25E	>	3.25E
MAUVE-3M	0.450	0.712	0.649	0.501	0.516	0.600	0.632	76	20	25	57	70		>	3.25E	>	3.25E
M14	0.435	1.507	1.289	0.630	0.303	0.541	0.689	80	18	-30	10	24	9.87E-9	.	>	3.25E	
SK-MEL-2	0.569	1.416	1.349	0.671	0.571	0.653	0.700	92	12	.	10	15	1.09E-8	>	3.25E	>	3.25E
SK-MEL-28	0.364	0.988	0.887	0.678	0.670	0.809	0.758	84	50	49	71	63		>	3.25E	>	3.25E
SK-MEL-5	0.867	2.659	2.677	1.385	0.968	1.073	1.158	101	29	6	11	16	1.66E-8	>	3.25E	>	3.25L
UACC-257	0.549	1.206	1.127	0.861	0.840	0.873	0.850	38	47	44	49	46	2.81E-3	>	3.25E	>	3.25E
UACC-62	0.590	1.855	1.525	0.981	0.350	0.963	1.046	74	31	21	29	36	1.17E-8	>	3.25E	>	3.25E
Рак яичников																	
OVCAR-3	0.303	0.874	0.677	0.311	0.245	0.223	0.228	65	1	-19	-25	-25	5.65E-9	3.80E	>	3.25E	
OVCAR-4	0.375	1.385	1.379	0.959	0.874	0.877	0.844	99	58	49	50	46	2.78E-7	>	3.25E	>	3
OVCAR-5	0.545	1.379	1.324	0.697	0.651	0.666	0.725	93	18	13	14	22	1.23E-8	>	3.25E	>	3.25E
OVCAR-8	0.384	1.628	1.579	0.814	0.628	0.669	0.733	96	35	20	23	28	1.82E-8	>	3.25E	>	3.25E
SK-OV-3	0.527	1.064	0.977	0.664	0.534	0.549	0.524	84	25	1'	4	-1	1.23E-8	2.36E	>	3.25E	
Рак почки																	
736-0	0.741	2.278	2.135	1.652	1.019	1.022	1.193	91	59	18	18	29	5.46E-8	>	3.25E	>	3.25E
A498	0.808	1.442	1.383	1.111	0.797	0.920	0.995	91	46	-1	16	29	2.88E-3	.	>	3.25E	
ACHN	0.237	1.156	1.176	1.040	0.781	0.630	0.632	102	87	57	39	40	7.99E-7	>	3.25E	>	3.25E
CAKI-1	0.505	2.028	1.886	1.864	1.407	0.888	0.809	91	89	59	25	20	6.07E-7	>	3.25E	>	3.25E
RXF 393	0.432	0.759	0.695	0.459	0.317	0.339	0.369	80	8	-27	-22	-15	8.56E-9	5.55E	>	3.25E	
SN12C	0.312	1.134	0.940	0.546	0.499	0.540	0.562	76	28	23	28	30	1.15E-8	>	3.25E	>	3

TK-10	0.564	1.083	1.027	0.893	0.691	0.640	0,628	89	63	24	15	12	7.13E-3	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
UO-31	0.286	1.005	0.983	0.883	0.726	0.485	0.427	98	83	61	28	20	6.99E-7	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
Рак простаты																		
DU-145	0.239	0.864	0.780	0.192	0.132	0.125	0.122	87	-20	-45	-48	-49	7.16E-9		2.11E-8	>	3.25E-5	
Рак молочной железы																		
MCF7	0.244	1.279	0.693	0.359	0.344	0.	0.331	43	11	10	11	8	<	3.25E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5
NCI/ADR-RES	0.498	1.682	1.671	1.542	1.205	0.786	0.680	99	83	60	24	15	6.10E-7	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
MDA-MB-231 /ATCC	0.530	1.184	1.135	0.749	0.590	0.550	0.622	93	33	9	3	14	1.70E-8	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
HS 576T	0.561	1.044	0.913	0.587	0.547	0.513	0.525	73	5	2	-9	-7	7.07E-9		1.55E-7	>	3.25E-5	
MDA-MR-435	0.483	1.883	0.937	0.269	0.258	0.434	0,525	32	-44	-47	-10	3	<3.25E-9		.	>	3.25E-5	
BT-549	0.832	1.349	1.165	0.837	0.771	0.708	0.759	61	-5	-13	-20	-14	4.72E-9		2.71E-8	>	3.25E-5	
T-47D	0.542	1.151	1.021	0.651	0.694	0.699	0.679	79	18	25	26	23	9.63E-9	>	3.25E-5	>	3.25E-5	
MDA-MB-468	0.580	1.162	1.016	0.425	0.386	0.413	0.398	75	-27	-33	-29	-31	5.72E-9		1.77E-8	>	3.25E-5	

Фигура 5

Экспериментальная терапевтическая программа Национального Института Онкологии Результаты тестирования In-Vitro																		
NSC D – 749484/1			Паспорт эксперимента: 0903NS66					Тип исследования: 08			Единицы: моль							
Дата составления отчета: 11 марта 2010			Дата проведения испытания: 30 марта 2009					QNS :			MC :							
COMI : T-M-220 (82279)			Красящее вещество: SRB Dual-Pass Related					SSPL			OX3W							
Концентрация Log10																		
Панель / Клеточная линия	Время	Ноль	Контроль	Средняя плотность				оптическая				Рост в процентах				GI50	TGI	LC50
				-8.5	-7.5	6.5	-5.5	-4.5	-8.5	7.5	-6.5	5.5	-4.5	GI50	TGI			
CCR5-CEM	0.646	1.658	1.565	0.853	0.821	0.896	0.825	91	20	17	25	18	1.90E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
HL-60(TB)	0.592	1.750	1.072	0.467	0.429	0.458	0.486	41	-21	-28	-23	-18	< 5.00E-9	> 229E-8	> 5.00E-5			
K-562	0.266	1.774	1.010	0.469	0.411	0.422	0.422	49	13	10	10	10	< 5.00E-9	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
MOLT-4	0.667	1.914	1.637	1.014	0.968	1.219	0.93	78	28	24	44	22	1.80E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
RPMI-8226	0.636	1.747	1.039	0.736	0.752	0.728	0.729	36	14	10	8	8	< 5.00E-9	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
SR	0.262	0.675	0.369	0.283	0.274	0.275	0.243	26	5	3	3	-7	< 5.00E-9	5 9.73E-6	> 5.00E-5			
Немелкоклеточный рак легкого																		
A549/ATCC	0.291	1.490	1.006	0.770	0.709	0.849	0.785	60	40	35	47	4'	1.54E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
EKVX	0.353	1.415	1.085	0.783	0.788	0.657	0.833	69	40	41	47	45	2.31E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
HOF-62	0.509	1.394	1.192	0.922	0.792	0.908	0.838	77	47	32	45	37	3.88E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
HOP-92	0.872	1.341	1.212	1.177	1.160	1.170	1.054	72	65	61	64	39	1.76E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
NCI-H226	0.580	1.379	1.202	1.058	0.938	1.040	0.871	78	60	45	58	36	> 5.00E-5	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
NCI-H23	0.323	1.135	0.824	0.578	0.505	0.670	0.641	62	31	22	43	39	1.21E-8	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
NCI-H322M	0.508	1.339	1.036	0.733	0.712	0.741	0.900	64	27	25	28	47	1.18E-3	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
NCI-H460	0.203	1.881	0.703	0.386	0.345	0.412	0.348	30	11	8	12	9	< 5.00E-9	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
NCI H522	0.606	1.530	1.149	0.779	0.745	0.896	0.849	59	19	15	31	26	8.27E-9	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
Рак толстой кишки																		
COLO 205	0.294	0.968	0.442	0.211	0.194	0.220	0.185	22	-28	-34	-25	-37	< 5.00E-9	1 36E-8	> 5.00E-5			
HCC-2998	1.219	2.929	2.623	1.222	0.879	0.985	0.987	82	-	-28	-19	-19	1.23E-8	5.06E-8	> 5.00E-5			
HCT-116	0.188	1.370	0.504	0.348	0.254	0.436	0.411	27	13	6	21	19	< 5.00E-9	> 5.00E-5	> 5.00E-5			
HCT-15	0.469	2.275	2.271	1.965	1.135	0.849	0.821	100	83	37	21	19	2.59E-7	> 5.00E-5	> 5.00E-5			

HI29	0.210	1.369	0.610	0.293	0.284	0.303	0.270	34	7	6	8	5	<	>	5.00E-9	>	5.00E-5	>	5.00E-5
KM12	0,188	0.740	0.301	0.199	0.188	0.253	0.243	20	2	.	12	10	<	.	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5
SW-520	0.213	1.244	0.806	0.631	0.656	0.786	0.660	57	41	43	56	43				>	5.00E-5	>	5.00E-5
Рак ЦНС																			
SF-268	0.397	1.046	0.805	0.594	0.530	0.678	0.596	63	30	21	43	31	1.25E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
SF-295	0.731	2.771	2.348	1.527	1.072	1.164	1.282	79	39	17	71	27	2.67E-8	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>
SNB-19	0.717	1.386	1.301	1.226	1.173	1.300	1.246	87	76	68	87	79	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>
SNB-75	0.557	1.255	0.901	0.602	0.551	0.690	0.641	49	6	-1	19	12	<	.	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5
U251	0.288	1.347	0.866	0.587	0.536	0.602	0.483	55	28	23	30	18	7.45E-9	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
Меланома																			
LOX IMVI	0.274	1.563	1.027	0.951	0.911	1.014	0.824	58	52	49	57	43	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
MAUVE-3M	0.556	1.091	0.901	0.867	0.910	0.985	0,986	64	58	66	80	60	>	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
M14	0.243	0.942	0.635	0.287	0.248	0.475	0.447	56	6	1	33	29	6.62E-9	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
MDA-MB-435	0.372	2.112	0.640	0.378	0.529	0.617	0.662	15	.	9	14	17	<	>	5.00E-9	>	5.00E-5	>	5.00E-5
SK-MEL-2	0.652	1.553	1.421	0.969	0.912	1.023	0.852	85	35	29	41	22	2.53E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
SK-MEL-28	0.615	1.531	1.305	1.236	1.219	1.274	1.077	75	68	66	72	50	>	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
SK-MEL-5	0.345	2.011	1.045	0.636	0.750	0.786	0.571	42	20	24	26	14	<	>	5.00E-9	>	5.00E-5	>	5.00E-5
UACC-257	0.681	1.564	1.488	1.416	1.369	1.424	1.332	91	83	78	84	74	>	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
UACC-62	0.559	2.150	1.576	1.036	0.905	1.122	1.074	64	30	22	35	32	1.29E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
Рак яичников																			
IGROV1	0.511	1.372	1.134	0.992	0.943	0.952	0.779	72	56	50	51	31	5.76E-6	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
OVCAR-3	0.362	0.832	0.566	0.273	0.244	0.253	0.246	43	-25	-33	-30	-32	<	2.17E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>
OVCAR-4	0.344	1.087	0.924	0.694	0.672	0.726	0.665	78	47	44	51	43	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
OVCAR-5	0.361	0.948	0.776	0.556	0.518	0.582	0.525	71	33	27	38	28	1.78E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
OVCAR-8	0.464	1.593	1.283	0.958	0.925	1.019	1.021	73	44.	41	49	49	3.04E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
NCI/ADR-RES	0.511	1.718	1.729	1.616	1.192	0.601	0.486	101	92	56	7	-5	6.77E-7	1.99E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>
SK-OV-3	0.475	0.964	0.775	0.612	0.534	0.594	0.603	61	28	12	24	26	1.10E-8	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
Рак почки																			
786-0	0.584	1.989	1.754	1.402	1.001	1.438	1.428	83	58	30	61	60	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
A498	1.019	1.608	1.488	1.274	1.199	1.295	1.307	80	43	31	47	49	3.28E-3	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5
ACHN	0.292	1.210	1.180	0.930	0.751	0.785	0.747	97	75	50	54	50	.	>	5.00E-5	>	5.00E-5	>	5.00E-5

CAKI-1	0.612	2.918	2.734	2.146	1.594	1.397	1.439	92	67	43	34	36	2.45E-7	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
RXF 393	0.326	0.799	0.644	0.539	0.464	0.533	0.507	67	45	29	44	38	3.00E-8	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
SN12C	0.403	1.488	1.143	0.891	0.830	1.022	0.940	68	45	39	57	50	.	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
TK-10	0.608	1.387	1.249	0.933	0.855	0.901	0.859	82	48	32	38	32	4.41 E-	> 5.00E	> 5.00E
													8	-5	-5
UO-31	0.738	1.508	1.430	1.324	1.145	1.098	0.946	90	76	53	47	27	1.49E-6	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
Рак простаты															
PC-3	0.258	0.979	0.632	0.468	0.449	0.476	0.445	52	29	26	30	26	6.02E-9	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
DU-145	0.454	1.307	1.017	0.409	0.263	0.295	0.329	66	-10	-42	-35	-28	8.10E-9	3.69E	> 5.00E
														-8	-5
Рак молочной															
железы															
MCF7	0.305	1.641	0.755	0.506	0.471	0.488	0.473	34	15	12	14	13	<	> 5.00E	> 5.00E
														5.00E-9	-5
MDA-MB-231	0.450	1.130	1.070	0.755	0.667	0.778	0.664	91	45	32	48	31	3.85E-3	> 5.00E	> 5.00E
/ATCC														-5	-5
HS 578T	0.493	0.944	0.691	0.448	0.378	0.458	0.504	44	-9	-23	-7	2	<	.	> 5.00E
														5.00E-9	-5
BT-549	1.094	2.240	1.953	1.273	1.252	1.588	1.449	75	16	14	-43	31	1.32E-8	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5
T-47D	0.445	0.931	0.674	0.568	0.526	0.615	0.616	47	25	17	35	35	<	> 5.00E	> 5.00E
														5.00E-9	-5
MDA-MB-468	0.521	1.402	1.065	0.658	0.679	0.771	0.713	62	16	18	28	22	8.98E-9	> 5.00E	> 5.00E
														-5	-5

Фигура 6

Химическое вещество	ММ (молекулярная масса)	Фармакологический образец Исследуемая модель	Ингибирование (%)						IC ₅₀ (мкМ)
			0.0001 мкМ	0.001 мкМ	0.01 мкМ	0.1 мкМ	1 мкМ	1.0 мкМ	
Таксол	853	Нормальная клетка HELF	10.96	15.32	12.56	42.15	56.96	71.09	0.5701
		Против рака толстой кишки HCT-8	13.58	10.33	19.75	34.03	50.70	64.98	1.1030
		Против рака печени BEL-7402	5.18	6.09	9.17	53.60	70.04	73.57	0.307
		Против рака яичников A278	11.14	15.57	9.68	36.92	69.85	66.15	0.4855
		Против рака легких A549	3.83	14.47	35.92	62.02	63.86	58.90	0.0573
		Против рака желудка BGC-823	7.51	13.92	78.63	86.40	85.49	79.33	0.0029
		Против рака груди MCF-7	13.38	13.11	21.37	51.88	69.81	70.95	0.2219
		Против рака шейки матки HeLa	-12.33	25.81	72.40	81.18	79.66	72.40	0.0016
		Против рака носоглотки KB	4.19	64.75	87.98	96.19	90.86	94.56	0.0005
		Против рака почек KeTr3	17.62	19.09	18.22	59.54	62.63	79.15	0.1900
МТС-301	1425	Нормальная клетка HELF	7.08	12.30	15.08	25.41	41.57	63.42	2.9240
		Против рака толстой кишки HCT-8	10.26	12.38	9.52	20.38	32.41	61.51	5.3620
		Против рака печени BEL-7402	1.76	4.93	7.37	18.14	63.15	75.37	0.6529
		Против рака яичников A278	8.61	10.49	13.73	24.13	45.11	58.66	3.6750
		Против рака легких A549	-3.38	2.86	8.21	44.31	68.34	66.97	0.1988
		Против рака желудка BGC-823	7.27	12.43	40.41	83.14	83.62	82.82	0.0120
		Против рака груди MCF-7	-4.52	4.99	10.60	27.18	56.53	69.28	0.8326
		Против рака шейки матки HeLa	-3.31	-24.81	17.88	60.61	69.82	65.73	0.0270
		Против рака носоглотки KB	7.02	2.14	30.48	89.39	88.35	99.84	0.0176
		Против рака почек KeTr3	13.90	9.27	4.23	20.65	58.12	70.65	1.1810
МТС-302	1423	Нормальная клетка HELF	-1.43	4.96	-2.35	20.42	56.32	64.02	1.1080
		Против рака толстой кишки HCT-8	-1.40	-4.56	7.20	20.24	50.14	60.33	1.4640
		Против рака печени BEL-7402	1.59	-4.82	1.18	29.47	70.39	75.52	0.2855
		Против рака яичников A278	5.33	3.35	2.65	18.10	63.15	65.66	0.8811
		Против рака легких A549	-0.90	-7.19	21.83	47.93	64.49	69.55	0.1457
		Против рака желудка BGC-823	-0.30	-0.55	66.73	76.74	72.28	79.30	0.0054
		Против рака груди MCF-7	1.20	-10.58	5.48	29.59	59.06	64.59	0.7297

		Против рака шейки матки HeLa	-9.32	-17.91	60.51	70.38	76.69	75.43	0.0081
		Против рака носоглотки KB	-7.52	-0.28	51.84	77.35	75.41	78.74	0.0064
		Против рака почек KeTr3	8.79	10.46	8.56	43.02	61.42	79.96	0.3894
MT-303	1445	Нормальная клетка HELF	3.38	1.11	-1.64	21.71	64.39	64.52	0.5706
		Против рака толстой кишки HCT-8	5.21	3.23	-1.13	9.51	49.35	62.23	2.1110
		Против рака печени BEL-7402	-4.00	1.09	-5.44	46.42	83.73	79.22	0.0978
		Против рака яичников A278	16.63	17.42	5.51	24.47	63.51	61.56	1.2630
		Против рака легких A549	20.00	19.98	36.90	56.73	69.47	70.21	0.0589
		Против рака желудка BGC-823	9.16	15.34	77.56	80.50	91.07	87.28	0.0037
		Против рака груди MCF-7	-8.18	-6.20	3.90	23.57	55.58	57.46	0.8809
		Против рака шейки матки HeLa	5.92	3.90	79.38	87.62	95.47	92.25	0.0043
		Против рака носоглотки KB	14.84	17.93	40.89	87.52	94.26	95.88	0.0113
		Против рака почек KeTr3	33.86	-7.74	19.81	51.53	81.49	78.93	0.0976
MTC-304	1461	Нормальная клетка HELF	-2.72	-2.99	4.69	16.13	64.68	62.63	0.7312
		Против рака толстой кишки HCT-8	4.08	3.81	10.54	17.50	46.99	72.56	1.5500
		Против рака печени BEL-7402	-2.46	-5.42	-12.84	22.51	75.36	84.16	0.2627
		Против рака яичников A278	2.85	19.62	11.25	22.00	56.27	66.18	1.1880
		Против рака легких A549	13.33	22.42	27.50	58.01	71.42	63.35	0.0782
		Против рака желудка BGC-823	10.32	17.89	86.82	90.49	94.66	96.46	0.0031
		Против рака груди MCF-7	-11.05	-3.03	4.54	16.52	57.44	56.65	1.0080
		Против рака шейки матки HeLa	10.14	9.73	58.63	85.16	86.69	88.81	0.0060
		Против рака носоглотки KB	-5.15	17.07	23.45	78.49	89.66	97.54	0.0281
		Против рака почек KeTr3	6.95	24.81	16.39	37.61	70.10	72.77	0.3392

Фигура 7

Химическое вещество	ММ (молекулярная масса)	Фармакологический образец Исследуемая модель	Ингибирование (%)						IC ₅₀ (мкМ)
			0.0001 мкМ	0.001 мкМ	0.01 мкМ	0.1 мкМ	1 мкМ	1.0 мкМ	
МТС-305	1461	Нормальная клетка HELF	-0.29	-12.62	2.24	18.78	57.59	59.44	1.000
		Против рака толстой кишки HCT-8	6.02	5.41	11.13	23.62	48.55	57.87	2.3870
		Против рака печени BEL-7402	-6.45	-5.79	-8.87	26.41	83.17	82.88	0.1811
		Против рака яичников A278	11.39	7.89	9.76	17.55	49.16	58.65	2.8580
		Против рака легких A549	15.61	-7.70	28.15	40.56	52.36	59.55	0.8078
		Против рака желудка BGC-823	6.80	14.41	75.58	81.22	82.47	81.35	0.0035
		Против рака груди MCF-7	2.06	-12.59	3.72	22.75	56.91	56.04	1.0720
		Против рака шейки матки HeLa	11.09	-20.79	57.51	73.79	73.18	79.30	0.0088
		Против рака носоглотки KB	1.69	6.24	49.50	89.67	85.94	94.11	0.0092
		Против рака почек KeTr3	8.41	-14.03	8.36	35.34	70.78	70.99	0.2333
МТС-306	1427	Нормальная клетка HELF	-14.8	-11.4	-7.1	22.9	65.3	63.3	0.3940
		Против рака толстой кишки HCT-8	-6.8	-9.1	1.9	3.4	47.2	54.8	2.4380
		Против рака печени BEL-7402	10.7	10.1	6.2	28.5	78.0	79.2	0.2573
		Против рака яичников A278	-3.8	8.7	11.5	38.1	59.4	78.6	0.3126
		Против рака легких A549	3.7	-4.6	35.7	60.1	59.7	59.7	0.1190
		Против рака желудка BGC-823	9.9	15.4	61.9	80.1	75.8	81.2	0.0046
		Против рака груди MCF-7	6.1	18.6	19.7	42.6	55.7	65.8	0.7353
		Против рака шейки матки HeLa	3.9	30.5	87.3	94.8	93.3	94.4	0.0017
		Против рака носоглотки KB	2.8	28.9	79.6	88.8	83.9	91.9	0.0020
		Против рака почек KeTr3	-0.3	9.2	22.1	72.4	87.6	89.2	0.0367
МТС-307	1427	Нормальная клетка HELF	-26.4	-8.7	-19.8	15.9	61.3	68.4	0.4437
		Против рака толстой кишки HCT-8	-18.2	-28.1	-0.6	7.8	48.4	55.3	1.2680
		Против рака печени BEL-7402	-3.2	1.7	3.8	16.8	82.5	83.2	0.2712
		Против рака яичников A278	-17.9	5.5	-0.8	31.6	63.6	64.4	0.3482
		Против рака легких A549	2.3	-11.9	22.4	43.0	64.5	50.5	0.4811
		Против рака желудка BGC-823	9.5	8.9	46.9	71.1	72.8	79.2	0.0035
		Против рака груди MCF-7	-5.2	6.9	64.9	26.8	58.3	66.6	0.8300
		Против рака шейки матки HeLa	-9.9	12.3	63.9	86.0	91.6	89.6	0.0040
		Против рака носоглотки KB	-2.4	16.3	63.9	84.0	84.1	88.0	0.0036
		Против рака почек KeTr3	-8.0	1.1	-14.0	54.1	78.4	96.7	0.0930
МТС-308	1445	Нормальная клетка HELF	-11.7	-14.4	-5.3	7.6	48.7	51.6	2.2770
		Против рака толстой кишки HCT-8	-3.8	-12.7	0.7	-10.7	37.9	50.8	4.6000

	Против рака печени BEL-7402	-2.8	-13.0	-9.2	3.2	75.0	78.0	0.3802
	Против рака яичников A278	3.9	6.8	13.7	28.1	67.5	69.8	0.4262
	Против рака легких A549	-0.6	-9.2	27.2	33.4	45.8	47.9	IC ₅₀ >10
	Против рака желудка BGC-823	5.7	19.6	64.4	67.2	68.6	74.2	0.0030
	Против рака груди MCF-7	-3.8	-1.8	13.2	30.2	39.1	57.7	2.8470
	Против рака шейки матки HeLa	11.7	7.2	74.9	91.7	85.4	92.0	0.0048
	Против рака носоглотки KB	12.4	7.4	69.6	81.7	81.7	85.5	0.0056
	Против рака почек KeTr3	13.7	10.7	12.2	52.5	72.3	84.0	0.1674

Фигура 8

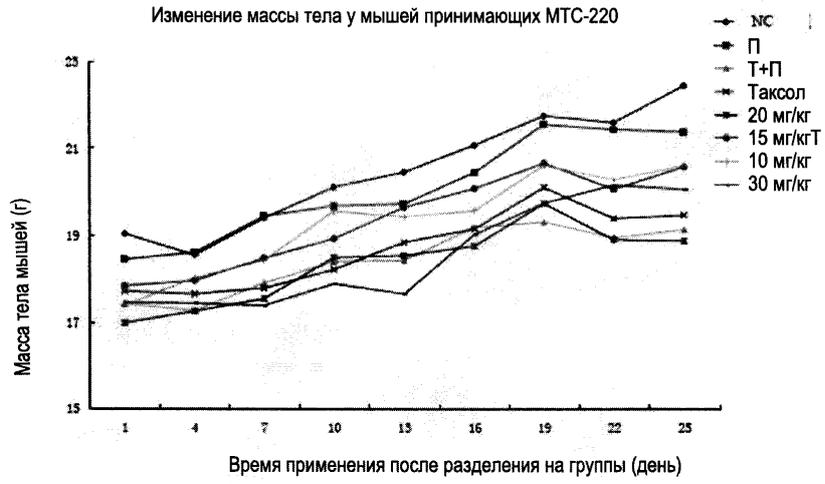
Химическое вещество	ММ (молекулярная масса)	Фармакологический образец Исследуемая модель	Ингибирование (%)						IC ₅₀ (мкМ)
			0.0001 мкМ	0.001 мкМ	0.01 мкМ	0.1 мкМ	1 мкМ	1.0 мкМ	
Docetaxel	807.0	Нормальная клетка HELF	11.34	34.32	41.71	58.04	52.13	95.04	0.240
		Против рака толстой кишки HCT-8	8.71	21.64	42.36	47.20	50.81	90.76	0.664
		Против рака печени BEL-7402	7.90	23.85	35.01	48.61	43.76	86.10	0.859
		Против рака яичников A278	6.56	22.47	14.51	42.21	38.95	90.52	2.724
		Против рака легких A549	28.32	33.98	35.83	38.56	28.29	84.61	28.050
		Против рака желудка BGC-823	93.44	83.33	82.50	80.55	77.29	85.99	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака груди MCF-7	26.93	34.07	43.06	48.19	45.62	82.02	0.609
		Против рака шейки матки HeLa	76.05	79.34	83.76	83.62	82.65	93.87	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака носоглотки KB	8272	85.99	88.43	87.03	88.38	97.63	0<IC ₅₀ <0.001
Против рака почек KeTr3	17.19	48.71	74.79	75.79	74.91	84.79	0.006		
MDC-403	1399.0	Нормальная клетка HELF	7.32	25.92	51.61	58.04	61.98	96.85	0.161
		Против рака толстой кишки HCT-8	16.01	15.60	39.00	53.38	56.96	87.29	0.577
		Против рака печени BEL-7402	7.92	14.14	33.16	51.96	46.22	69.87	1.288
		Против рака яичников A278	2.85	11.47	29.03	37.60	38.95	69.11	8.643
		Против рака легких A549	32.59	28.56	41.29	32.41	30.54	73.49	95.930
		Против рака желудка BGC-823	69.26	83.33	82.90	81.30	78.98	98.06	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака груди MCF-7	25.01	27.35	41.29	45.34	48.65	67.71	2.808
		Против рака шейки матки HeLa	50.77	62.29	76.50	74.70	77.80	96.80	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака носоглотки KB	70.63	82.85	84.17	83.86	84.28	98.52	0<IC ₅₀ <0.001
Против рака почек KeTr3	8.27	24.81	69.82	74.49	72.04	98.56	0.031		
MDC404	1315.0	Нормальная клетка HELF	3.47	4.63	51.17	62.82	66.11	92.81	0.185
		Против рака толстой кишки HCT-8	8.33	4.42	24.26	41.13	57.04	79.28	2.355
		Против рака печени BEL-7402	-2.88	1.51	26.72	43.64	48.89	68.72	2.258
		Против рака яичников A278	-4.35	2.83	27.70	40.76	44.56	73.01	3.858
		Против рака легких A549	27.12	23.80	36.41	36.24	29.66	71.68	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака желудка BGC-823	55.48	79.41	83.59	82.07	81.90	99.46	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака груди MCF-7	18.13	20.70	37.12	43.79	43.0	66.52	8.303

									3		
		Против рака шейки матки HeLa	30.20	55.62	77.47	76.54	74.46	94.70	0.002		
		Против рака носоглотки KB	60.16	76.01	83.99	83.91	89.86	98.28	0<IC ₅₀ <0.001		
		Против рака почек KeTr3	-1.97	10.63	69.72	74.77	75.35	99.36	0.036		
MDC405	1315.0	Нормальная клетка HELF	6.97	27.23	43.85	56.35	54.30	92.19	0.522		
		Против рака толстой кишки HCT-8	5.08	11.58	44.60	66.29	65.48	77.74	0.265		
		Против рака печени BEL-7402	7.00	19.93	37.71	37.27	35.21	69.95	23.020		
		Против рака яичников A278	-6.27	11.22	27.52	45.13	42.45	73.99	3.993		
		Против рака легких A549	32.34	36.45	36.83	35.72	29.68	70.47	61.140		
		Против рака желудка BGC-823	13.03	51.16	73.09	73.70	73.60	82.04	0.007		
		Против рака груди MCF-7	18.16	26.26	39.62	46.39	38.88	59.38	47.270		
		Против рака шейки матки HeLa	82.48	85.63	88.24	85.03	81.97	96.00	0<IC ₅₀ <0.001		
		Против рака носоглотки KB	67.06	79.57	81.75	86.16	87.71	98.48	0<IC ₅₀ <0.001		
		Против рака почек KeTr3	6.00	28.22	68.28	73.41	71.72	98.42	0.037		

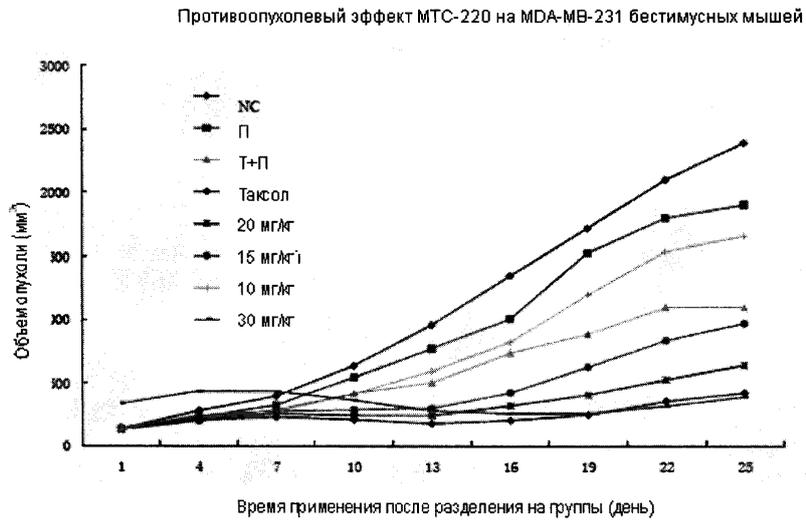
Фигура 9

Химическое вещество	ММ (молекулярная масса)	Фармакологический образец Исследуемая модель	Ингибирование (%)						IC ₅₀ (мкМ)
			0.0001 мкМ	0.001 мкМ	0.01 мкМ	0.1 мкМ	1 мкМ	1.0 мкМ	
MDC-406	1381.0	Нормальная клетка HELF	1.76	19.02	36.62	52.03	53.52	81.61	1.142
		Против рака толстой кишки HCT-8	8.64	15.40	37.32	69.55	64.03	76.41	0.352
		Против рака печени BEL-7402	0.61	22.26	36.91	43.30	39.75	62.97	6.561
		Против рака яичников A278	-2.13	7.08	28.91	41.90	39.99	69.92	6.739
		Против рака легких A549	34.82	33.73	35.38	30.47	32.03	69.34	>100
		Против рака желудка BGC-823	46.61	52.05	73.51	73.60	70.86	76.45	0.001<IC ₅₀ <0.01
		Против рака груди MCF-7	20.02	26.19	38.95	45.59	44.49	67.11	38.200
		Против рака шейки матки HeLa	82.16	84.01	86.73	84.10	84.24	97.24	0<IC ₅₀ <0.001
MDC-407	1381.0	Против рака носоглотки KB	70.63	78.00	80.85	78.35	82.58	99.18	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака почек KeTr3	4.19	21.51	65.00	71.25	70.00	95.30	0.054
		Нормальная клетка HELF	13.59	23.10	45.14	54.98	58.08	74.00	0.649
		Против рака толстой кишки HCT-8	9.44	13.38	40.84	60.24	66.06	82.28	0.500
		Против рака печени BEL-7402	2.35	13.41	34.47	48.80	39.91	70.11	2.386
		Против рака яичников A278	1.84	8.02	27.16	45.25	41.90	79.73	4.290
		Против рака легких A549	32.86	33.81	33.39	32.87	35.63	56.70	>100
		Против рака желудка BGC-823	68.51	65.70	71.29	73.70	74.26	80.08	0<IC ₅₀ <0.001
MDC408	1399.0	Против рака груди MCF-7	23.85	26.70	41.91	45.27	45.06	54.32	35.620
		Против рака шейки матки HeLa	76.33	83.99	86.38	85.78	73.46	96.53	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака носоглотки KB	71.15	75.84	81.71	82.01	85.08	98.14	0<IC ₅₀ <0.001
		Против рака почек KeTr3	5.99	17.32	65.58	73.02	73.93	97.38	0.064
		Нормальная клетка HELF	1.5	10.1	46.2	61.3	68.4	79.6	0.226
		Против рака толстой кишки HCT-8	5.3	9.6	39.2	48.2	73.7	72.0	0.609
		Против рака печени BEL-7402	0.8	12.5	30.4	43.9	53.1	72.8	2.458
		Против рака яичников A278	-1.7	12.3	38.7	52.2	57.0	68.9	1.048
MDC408	1399.0	Против рака легких A549	22.8	36.9	46.9	51.3	50.1	75.7	0.402
		Против рака желудка BGC-823	19.0	68.5	69.6	75.6	76.6	94.3	0.003
		Против рака груди MCF-7	11.5	23.3	42.2	54.4	54.0	57.7	2.756
		Против рака шейки матки HeLa	44.2	80.2	81.2	81.0	86.4	88.3	0.001<IC ₅₀ <0.01
		Против рака носоглотки KB	19.4	64.9	80.5	86.3	86.1	97.2	0.004
		Против рака почек KeTr3	7.5	20.6	60.5	74.2	84.1	95.8	0.059

Фигура 10



Фигура 11



Фигура 12

RTVизменение при разных методах применения одной и той же дозы МТС-220



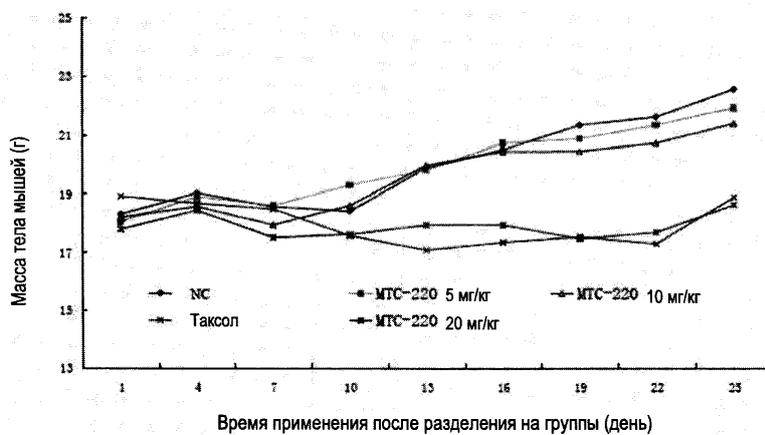
Фигура 13

Эффект массы тела у мышей с опухолью при лечении МТС-220 при различных методах применения



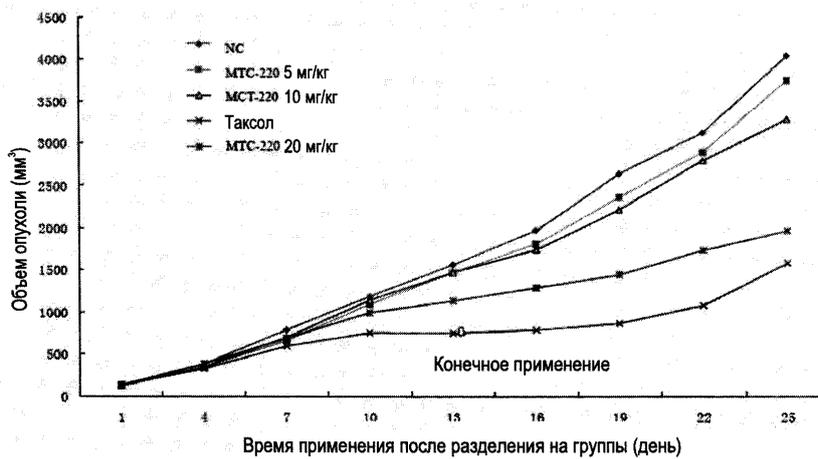
Фигура 14

Эффект на массу тела H460 мышей с опухолью, которых лечили MTC-220



Фигура 15

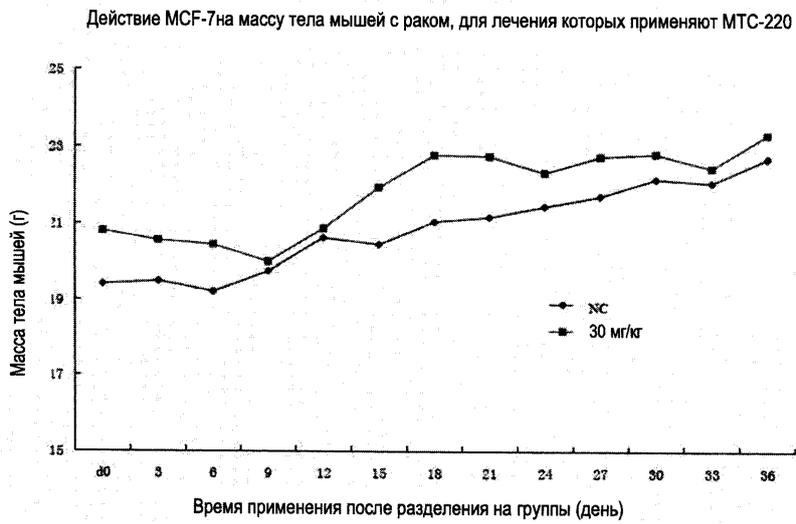
Действие MTC-220 на замедление роста опухоли в случае рака H460



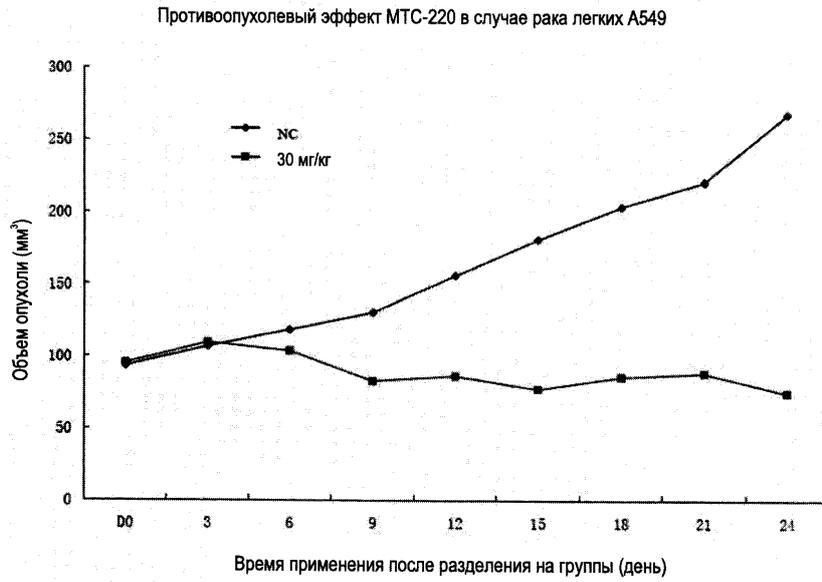
Фигура 16



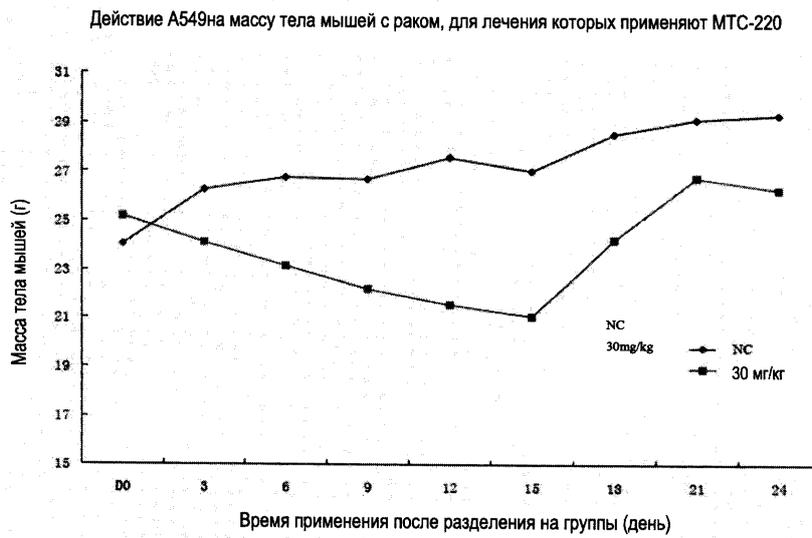
Фигура 17



Фигура 18

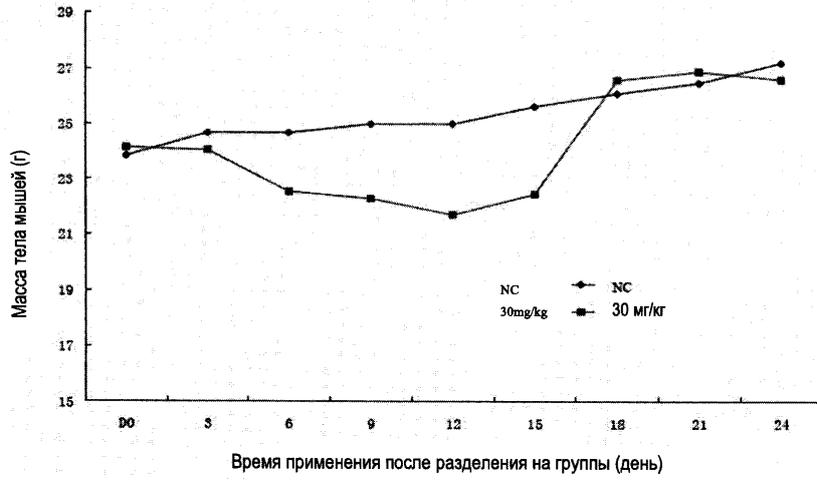


Фигура 19



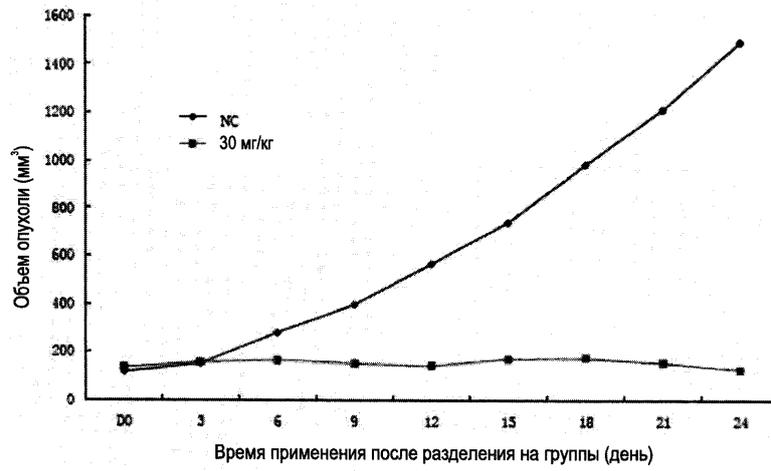
Фигура 20

Действие H1975 на массу тела мышей с раком, для лечения которых применяют МТС-220

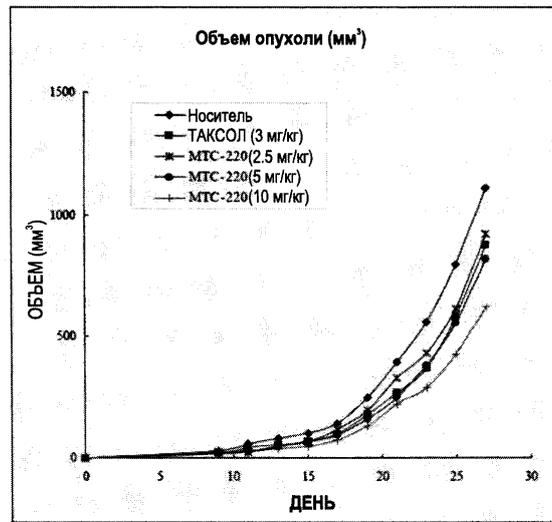


Фигура 21

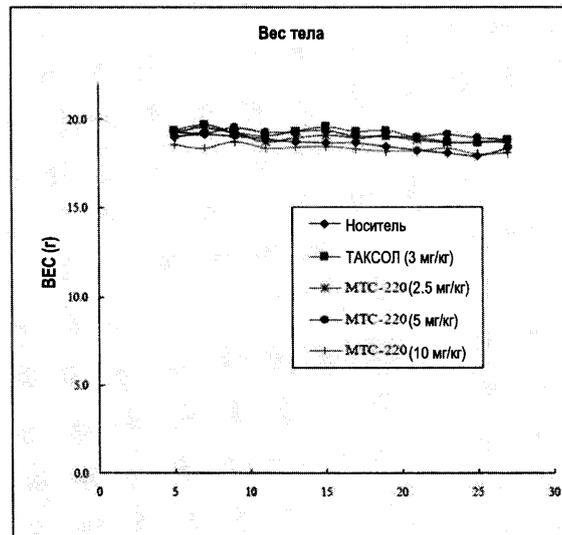
Противоопухолевый эффект МТС-220 при раке легких H1975



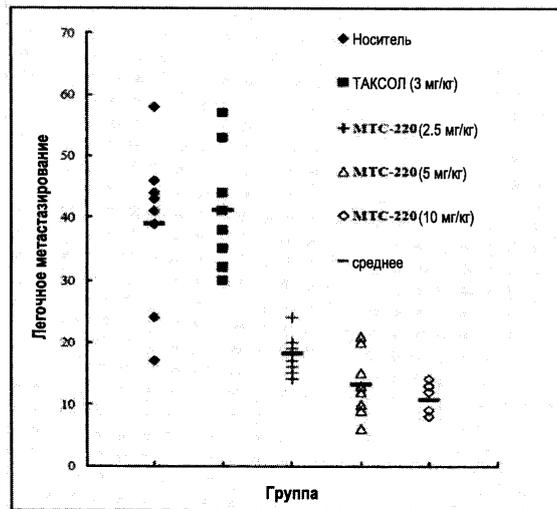
Фигура 22



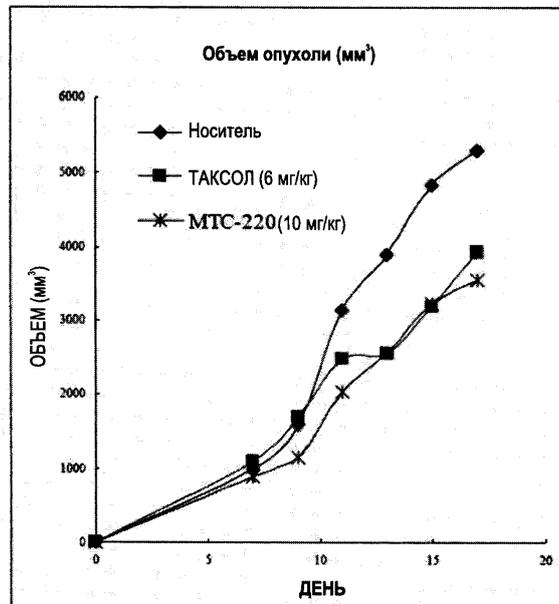
Фигура 23



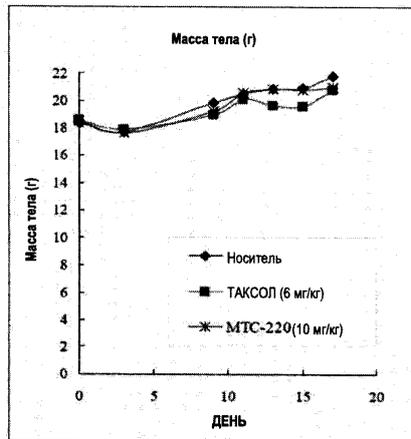
Фигура 24



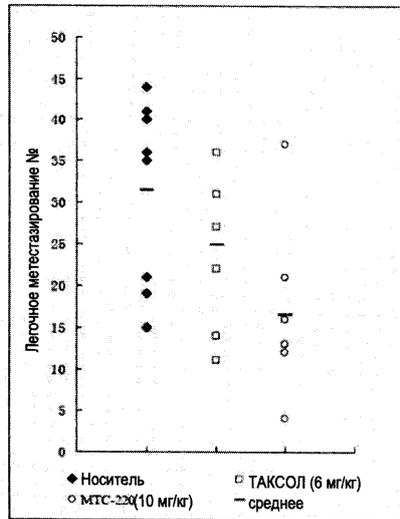
Фигура 25



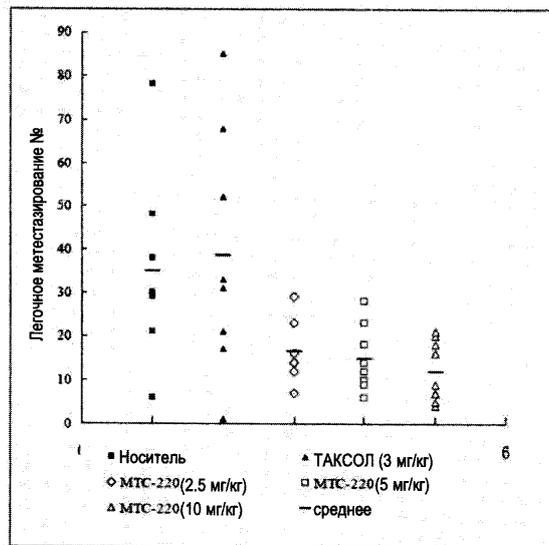
Фигура 26



Фигура 27



Фигура 28



Фигура 29