

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892040** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.03.24

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ - ЛИНКЕР И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **62/313,460**

(32) **2016.03.25**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/024148**

(87) **WO 2017/165851 2017.09.28**

(71) Заявитель:

СИЭТЛ ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Мао Юйньюй, Моквист Филип,
Чоудхури Анусуя, Даблдэй Вендел
(US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предложены улучшенные способы получения соединений ауристатинового лекарственного препарата-линкер с молекулой ПЭГ и их промежуточных соединений.

A1

201892040

201892040

A1

**СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ – ЛИНКЕР И ИХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[1] В данной заявке заявлен приоритет по заявке США, находящейся на стадии рассмотрения, № 62/313460, поданной 25 марта 2016 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ, СДЕЛАННОЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ, ФИНАНСИРУЕМЫХ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

[2] Не применимо

ССЫЛКА НА ПРИЛОЖЕНИЕ «ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ», ТАБЛИЦУ ИЛИ СПИСОК КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ [3] Не применимо

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] Применение моноклональных антител (mAb) для направленной доставки цитотоксических агентов в раковые клетки вызывает значительный интерес. Разработка конъюгатов антитела и лекарственного препарата посредством присоединения цитотоксического агента к антителу, обычно через линкер, подразумевает учет множества факторов. Указанные факторы включают природу и расположение химической группы для конъюгирования цитотоксического агента, механизм высвобождения агента, структурный элемент(-ы) (при его наличии), обеспечивающий высвобождение цитотоксического агента, и структурную модификацию высвобожденного свободного агента, при ее наличии. Кроме того, если цитотоксический агент должен высвобождаться после интернализации антитела, то структурные элементы и механизм высвобождения агента должны соответствовать внутриклеточному перемещению конъюгата.

[5] Несмотря на то, что для доставки с помощью антител исследованы многие различные классы лекарств, только некоторые классы лекарств достоверно являются достаточно активными в качестве конъюгатов антитела и лекарственного препарата, имея

при этом пригодным профиль токсичности, для обоснованных клинических разработок. Одним из таких классов являются ауристатины, родственные природному продукту доластатину 10. Иллюстративные ауристатины включают ММАЕ (N-метилвалин-валин-долаизолейцин-долапроин-норэфедрин) и ММАФ (N-метилвалин-валин-долаизолейцин-долапроин-фенилаланин).

[6] ММАЕ представляет собой пример цитотоксического агента, который является активным в качестве свободного лекарственного препарата и высокоэффективным при конъюгировании с моноклональным антителом (mAb) и высвобождении после интернализации в клетки. Проведено успешное конъюгирование ММАЕ с mAb на N-концевой аминокислоте ММАЕ через линкер на основе пептида, расщепляемого катепсином В, содержащий малеимидокапроил-валин-цитруллин (mc-vc-) и саморасщепляющуюся п-аминобензил-карбамоильную группу (РАВС), с получением конъюгатов антитела и лекарственного препарата следующей структуры: mAb-(mc-vc-РАВС-ММАЕ)_p, где p относится к количеству звеньев (mc-vc-РАВС-ММАЕ) на одно антитело. При расщеплении связи между пептидом vc и саморасщепляющейся группой РАВС происходит высвобождение группы РАВС из ММАЕ с высвобождением свободного ММАЕ.

[7] Другой ауристатин, ММАФ, является относительно менее активным в виде свободного лекарственного препарата (по сравнению с ММАЕ), но высокоэффективным при конъюгировании с антителом и интернализации в клетки. Проведено успешное конъюгирование ММАФ с моноклональным антителом (mAb) на N-концевой аминокислоте ММАФ через линкер на основе пептида, расщепляемого катепсином В, содержащий малеимидокапроил-валин-цитруллин (mc-vc-) и саморасщепляющуюся п-аминобензил-карбамоильную группу (РАВС), с получением конъюгатов антитела и лекарственного препарата следующей структуры: mAb-(mc-vc-РАВС-ММАФ)_p, где p относится к количеству звеньев (mc-vc-РАВС-ММАФ) на одно антитело. При расщеплении пептидного линкера происходит высвобождение саморасщепляющейся группы РАВС из ММАФ с высвобождением свободного ММАФ.

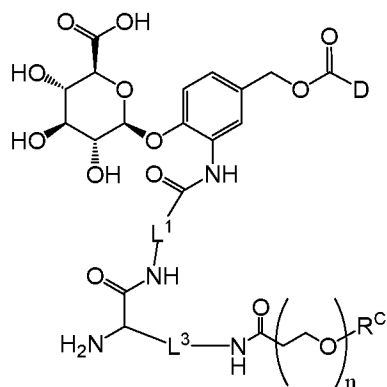
[8] Также установлено, что ММАФ является активным в виде нерасщепляемого конъюгата, содержащего лекарство-линкер малеимидокапроил-ММАФ (мсММАФ). При интернализации такого конъюгата, $mAb-(мсММАФ)_p$, в клетки происходит высвобождение активных частиц $cys-мсММАФ$. Поскольку линкер является нерасщепляемым, то малеимидокапроил и цистеиновый остаток антитела остаются присоединенными к N-концу ММАФ. Описано также, что ММАФ является активным в виде С-концевого конъюгата, присоединенного на С-концевой аминокислоте, фенилаланине, к пептид-малеимидокапроиловому линкеру. При интернализации такого конъюгата, $(ММАФ-пептид-мс)_p-mAb$, в клетки происходит высвобождение активных частиц, ММАФ, с последующим расщеплением ММАФ (фенилаланин) - пептидной связи.

[9] В WO 2015/057699 описано получение соединений лекарственный препарат-линкер mDPR- (малеимидо-диаминопропановый) глюкуронид-ММАЕ, содержащих звено ПЭГ, которые являются иллюстративными ПЭГилированными соединениями ауристатинового лекарственного препарата-линкера, а также улучшенная фармакокинетика конъюгатов антитела и лекарственного препарата (ADC), полученных из таких соединений. Известные способы получения таких соединений могут приводить к потере вещества при снятии защиты с глюкуронидного звена, и примеси, образующиеся в результате такой потери, могут с трудом поддаваться удалению без дополнительного снижения выхода. Таким образом, существует потребность в улучшенных способах получения таких соединений лекарственный препарат-линкер со сниженным содержанием загрязняющих примесей, с целью повышения чистоты и выхода.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

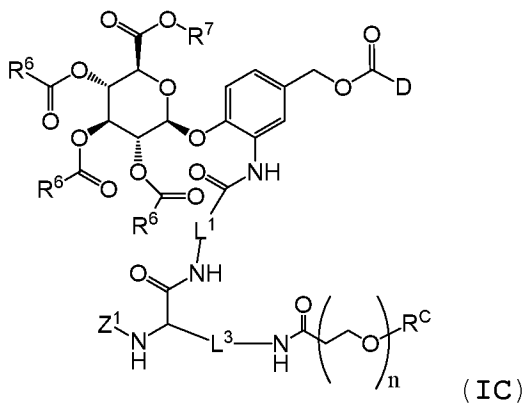
[10] В данном изобретении, *inter alia*, предложены улучшенные способы получения ПЭГилированных соединений лекарственный препарат-линкер, содержащих глюкуронидное звено, а также их промежуточных соединений. Принципиальные варианты реализации данного изобретения включают способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер

IE:



[11] (IE),

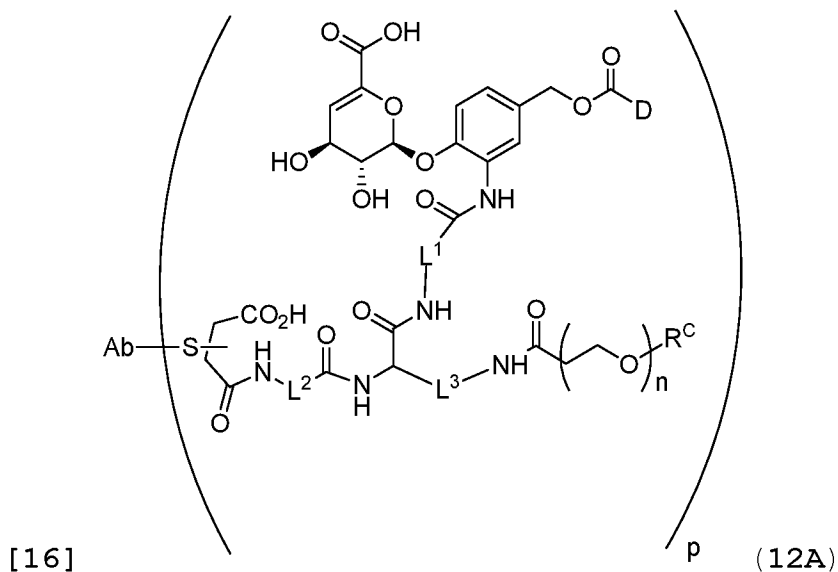
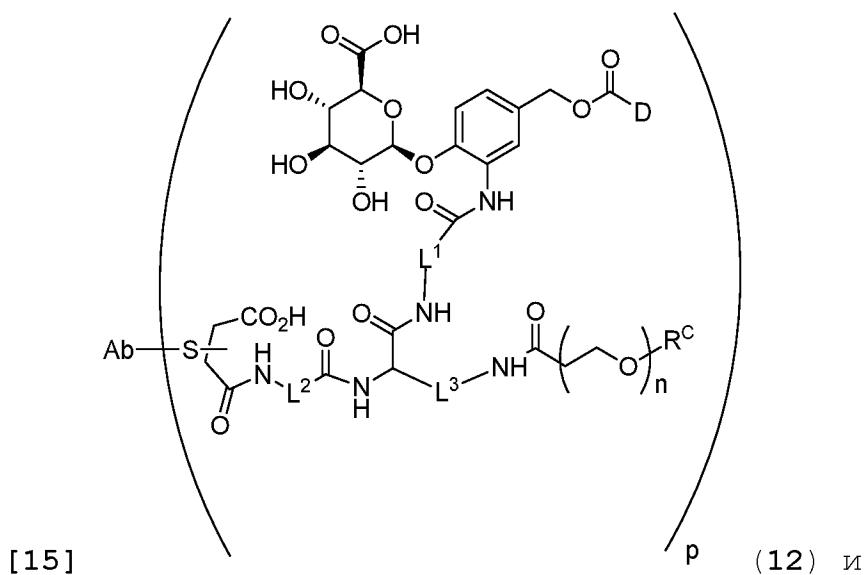
[12] или их соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ представляет собой сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, указанный способ включает стадию (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, причем промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IC имеет структуру:



(IC)

[13] (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, причем приведение в контакт с первым указанным агентом для снятия защиты приводит к удалению защитных групп Z^1 для аминогруппы и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **1E**.

[14] Другие принципиальные варианты реализации включают композиции конъюгатов антитела и лекарственного препарата, состоящие из конъюгатов антитела и лекарственного препарата Формулы **12** и Формулы **12A**, необязательно в форме фармацевтически приемлемых солей, имеющих структуры:



[17] где Ab представляет собой антител; S представляет собой атом серы из антитела; фрагмент Ab-S- присоединен к α или

β атому углерода функциональной группы карбоновой кислоты; D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; нижний индекс n составляет от 2 до 24; и верхний индекс p составляет от около 1 до около 16; и

[18] причем указанная композиция содержит не более 10% мас. или не более 5% мас. конъюгата антитела и лекарственного препарата Формулы 12А.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[19] Общая информация

[20] Данное изобретение отчасти основано на том неожиданном открытии, что способ снятия защиты с глюкуронидного звена в синтезе некоторых ПЭГилированных соединений ауристатинового лекарственного препарата-линкера может оказывать выраженный эффект на чистоту и выход требуемого продукта. В частности, авторами данного изобретения обнаружено, что использование галогенида алкоксимагния в спиртосодержащем растворителе для удаления ацильных защитных групп в углеводном фрагменте глюкуронидного звена, вместо обычных реагентов, таких как LiOH, приводит к существенному уменьшению нежелательной β -элиминированной примеси (от около 20% до менее чем около 5%). В некоторых аспектах реагент галогенида алкоксимагния получают *in situ* посредством приведения в контакт реактива Гриньяра со спиртосодержащим растворителем. Таким образом, в данном изобретении предложены улучшенные способы получения некоторых ПЭГилированных соединений линкеров с ауристатиновым лекарственным препаратом.

[21] Определения

[22] В данном контексте, если не указано иное или явно не следует из контекста, термины, использованные в данном

документе, имеют значения, указанные ниже. Если не оговорено или не предусмотрено иное, например, посредством включения взаимоисключающих элементов или возможностей, в определениях и по всему тексту данного описания термины в единственном числе означают «один или более», и термин «или» означает «и/или», если это допустимо по контексту. Таким образом, в тексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения термины в единственном числе включают ссылку на множественное число, если из контекста очевидно не следует иное.

[23] В различных местах данного описания, например, в любом описанном варианте реализации, или в формуле изобретения сделаны ссылки на соединения, композиции или способы, которые «включают» один или более указанных компонентов, элементов или стадий. Варианты реализации данного изобретения также специально включают такие соединения, композиции, составы или способы, которые представляют собой, или которые состоят из, или которые состоят по существу из указанных конкретных компонентов, элементов или стадий. Термин «состоит из» использован взаимозаменяемо с термином «содержит», и они определены как эквивалентные термины. Например, описанные композиции, устройства, готовые изделия или способы, которые «содержат» компонент или стадию, являются открытыми и включают или охватывают указанные композиции или способы с дополнительным(-ыми) компонентом(-ами) или стадией(-ями). Однако указанные термины не включают не перечисленные элементы, которые нарушают функциональность описанных композиций, устройств, готовых изделий или способов для предполагаемой цели. Таким же образом, описанные композиции, устройства, готовые изделия или способы, которые «состоят из» компонента или стадии, являются закрытыми и не включают или не охватывают указанные композиции или способы, содержащие значительное количество дополнительного(-ых) компонента(-ов) или дополнительной(-ых) стадии(-ий). Кроме того, термин «состоит по существу из» предназначен для включения не перечисленных элементов, которые не оказывают существенного эффекта на функциональность описанных композиций, устройств, готовых изделий или способов для предполагаемой цели, как

дополнительно описано в данном документе. Названия разделов, используемые в данном документе, предназначены лишь для организационных целей, и их не следует толковать как ограничение описанного объекта изобретения. Если не указано иное, использовали стандартные методы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

[24] В данном контексте термин «около» при использовании в отношении числового значения или диапазона значений, представленных для описания определенного свойства соединения или композиции, означает, что указанное значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, считающейся уместной для специалистов в данной области техники, при сохранении описания конкретного свойства. Уместные отклонения включают отклонения в пределах погрешности или точности прибора(-ов), используемого при измерении, определении или установлении конкретного свойства. В частности, термин «около», используемый в данном контексте, означает, что числовое значение или диапазон значений может варьироваться на 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% или 0,01% от указанного значения или диапазона значений, в частности, на 10%-0,5%, более часто на 5%-1%, при сохранении описания конкретного свойства.

[25] «По существу сохраняет», «по существу сохраняющий» и подобные термины, использованные в данном контексте, относятся к свойству, характеристике, функции или активности соединения, или композиции, или их фрагмента, которая заметным образом не изменяется или находится в пределах экспериментальной погрешности определения указанной активности, характеристики или свойства соединения, или композиции, или фрагмента родственной структуры.

[26] «По существу сохраняет», «по существу сохраняющий» и подобные термины в данном контексте относятся к измеренному значению физического свойства или характеристики соединения, или композиции, или их фрагмента, которое может быть статистически отличным от определения того же физического свойства другого

соединения, или композиции, или фрагмента родственной структуры, но такое отличие не переходит в статистически значимую или достоверную разность биологической активности или фармакологического свойства в соответствующей биологической экспериментальной системе для оценки такой активности или свойства (т.е. биологическая активность или свойство по существу сохраняется). Таким образом, выражение «по существу сохраняет» использовано в отношении того эффекта, который данное физическое свойство или характеристика соединения или композиции оказывает на физико-химическое или фармакологическое свойство или биологическую активность, которая явным образом связана с таким физическим свойством или характеристикой.

[27] «Пренебрежимо» или «ничтожный» в данном контексте означает количество примеси ниже предела количественного обнаружения в анализе ВЭЖХ и при содержании от около 0,5% до около 0,1% мас./мас. от композиции, в которой содержится указанная примесь. В зависимости от контекста, указанные термины могут альтернативно означать отсутствие статистически значимой разности, наблюдаемой между измеренными значениями или результатами, или наличие разности в пределах экспериментальной погрешности приборов, использованных для получения указанных значений. Ничтожная разность значений параметра, определенных экспериментально, не означает, что примесь, характеризующаяся данным параметром, присутствует в пренебрежимом количестве.

[28] «Преимущественно содержащий», «преимущественно имеющий» и подобные термины в данном контексте относятся к главному компоненту смеси. Если смесь состоит из двух компонентов, то главный компонент составляет более 50% по массе указанной смеси. Для смеси из трех или более компонентов главный компонент представляет собой компонент, содержащийся в смеси в наибольшем количестве, и он может составлять или не составлять основную массу указанной смеси.

[29] «Электронноакцепторная группа» как термин, используемый в данном контексте, относится к функциональной группе или электроотрицательному атому, который смещает электронную плотность в сторону от атома, с которым он связан,

индуктивно и/или посредством резонанса, в зависимости от того, что преобладает (т.е. функциональная группа или атом может быть донором электронов посредством резонанса, но в целом может быть электроноакцептором индуктивно), и который стремится стабилизировать анионы или богатые на электроны фрагменты. Электроноакцепторный эффект обычно индуктивно передается, хотя и в ослабленной форме, к другим атомам, присоединенным к данному связанному атому, который имеет дефицит электронов, обусловленный электроноакцепторной группой (EWG), что влияет на электрофильность более удаленного реакционного центра.

[30] Электроноакцепторная группа (EWG) обычно выбрана из группы, состоящей из $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$, $-X$, $-C(=O)OR'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)X$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, $-NO$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$ и их солей, где X представляет собой $-F$, $-Br$, $-Cl$ или $-I$, и R^{op} в каждом случае независимо выбран из группы, описанной ранее для необязательных заместителей, и в некоторых аспектах независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и фенила, и при этом R' представляет собой водород, и R^{op} выбран из группы, описанной в других местах данного документа для необязательных аспектов, и в некоторых вариантах реализации представляет собой C_1 - C_{12} алкил, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил. EWG также может представлять собой арил (например, фенил) или гетероарил, в зависимости от ее замещения и определенных гетероарильных групп с дефицитом электронов (например, пиридин). Так, в некоторых аспектах «электроноакцепторная группа» дополнительно включает C_5 - C_{24} гетероарилы и C_6 - C_{24} арилы с дефицитом электронов, которые дополнительно замещены электроноакцепторными заместителями. Более часто электроноакцепторная группа выбрана из группы, состоящей из $-C(=O)$, $-CN$, $-NO_2$, $-CX_3$ и $-X$, где X представляет собой галоген, независимо выбранный обычно из группы, состоящей из $-F$ и $-Cl$. В зависимости от его заместителей, необязательно замещенный алкильный фрагмент также может быть электроноакцепторной группой

и, следовательно, в таких случаях аспекты предусмотрены термином для электроноакцепторной группы.

[31] «Электроннодонорная группа» как термин, используемый в данном контексте, относится к функциональной группе или электроположительному атому, который увеличивает электронную плотность атома, с которым он связан, индуктивно и/или посредством резонанса, в зависимости от того, что преобладает (т.е. функциональная группа или атом может быть электроноакцепторным индуктивно, но в целом может быть донором электронов посредством резонанса), и который стремится стабилизировать катионы или системы с недостатком электронов. Электроннодонорный эффект обычно передается посредством резонанса к другим атомам, присоединенным к данному связанному атому, богатому на электроны благодаря электроннодонорной группе (EDG), что влияет на нуклеофильность более удаленного реакционного центра. Обычно электроннодонорная группа выбрана из группы, состоящей из $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$ и $\text{N}(\text{R}')_2$, где каждый R' независимо выбран из C_1 - C_{12} алкила, обычно C_1 - C_6 алкила. В зависимости от их заместителей, C_6 - C_{24} арильный, C_5 - C_{24} гетероарильный или ненасыщенный C_1 - C_{12} алкильный фрагмент также могут быть электронодонорной группой, и в некоторых аспектах такие фрагменты предусмотрены термином для электронодонорной группы.

[32] «Фрагмент» в данном контексте означает определенный сегмент, часть или функциональную группу молекулы или соединения. Химические фрагменты иногда указывают как химические структуры, которые внедрены или присоединены (т.е. заместитель или переменная группа) к молекуле, соединению или химической формуле.

[33] Если не указано иное, для любых групп или фрагментов заместителей, описанных в данном документе определенным диапазоном атомов углерода, указанный диапазон означает, что описано любое отдельное количество атомов углерода. Таким образом, ссылка, например, на «необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил» или «необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил» означает, в

частности, что присутствует алкильный фрагмент из 1, 2, 3 или 4 атомов углерода, необязательно замещенный, как описано в данном документе, или присутствует алкенильный фрагмент из 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, необязательно замещенный, как описано в данном документе. Все такие числовые обозначения в явном виде предназначены для описания всех отдельных групп атомов углерода; и, следовательно, «необязательно замещенный C₁-C₄ алкил» включает метил, этил, алкилы из 3 атомов углерода и алкилы из 4 атомов углерода, включая все их позиционные изомеры, замещенные или незамещенные. Таким образом, если алкильный фрагмент является замещенным, то числовые обозначения относятся к незамещенному базовому фрагменту и не включают атомы углерода, которые могут присутствовать в заместителях указанного базового фрагмента. Для сложных эфиров, карбонатов, карбаматов и мочевины, описанных в данном документе, с указанным диапазоном атомов углерода данный диапазон включает карбонильный атом углерода соответствующей функциональной группы. Таким образом, C₁ сложный эфир относится к формиату сложному эфиру, а C₂ сложный эфир относится к ацетатному сложному эфиру.

[34] Органические заместители, фрагменты и группы, описанные в данном документе, а также любые другие фрагменты, описанные в данном документе, обычно исключают нестабильные фрагменты, за исключением случаев, в которых такие нестабильные фрагменты являются переходными частицами, которые можно использовать для получения соединения с достаточной химической стабильностью для одного или более применений, описанных в данном документе. С помощью определений, приведенных в данном документе, исключены, в частности, заместители, фрагменты или группы, которые приводят к получению структур с пятивалентным атомом углерода.

[35] В данном контексте «алкил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относится к метилу или группе последовательных атомов углерода, один из которых является одновалентным, причем один или более атомов углерода являются насыщенными (т.е. состоят из одного или более атомов углерода sp³) и ковалентно связаны вместе

в нормальной, вторичной, третичной или циклической структуре, т.е. в линейном, разветвленном, циклическом порядке или какой-либо их комбинации. Если последовательные насыщенные атомы углерода находятся в циклическом порядке, то такие алкильные фрагменты в некоторых аспектах упомянуты как карбоциклилы, определение которых приведено в данном документе.

[36] При описании алкильного фрагмента или группы как алкильного заместителя, такой алкильный заместитель в структуре Маркуша или другом органическом фрагменте, с которым он связан, представляет собой метил или цепь из последовательных атомов углерода, которая ковалентно присоединена к указанной структуре или фрагменту через sp^3 атом углерода алкильного заместителя. Таким образом, алкильный заместитель в данном контексте содержит по меньшей мере один насыщенный фрагмент и также может содержать один или более ненасыщенных фрагментов или групп. Таким образом, алкильный заместитель может дополнительно содержать одну, две, три или более независимо выбранных двойных и/или тройных связей для определения ненасыщенного алкильного заместителя, и может быть замещенным (т.е. необязательно замещенным) другими фрагментами, которые содержат необязательные заместители, описанные в данном документе. Насыщенный, незамещенный алкильный заместитель содержит насыщенные атомы углерода (т.е. sp^3 атомы углерода) и не содержит sp^2 или sp атомов углерода. Ненасыщенный алкильный заместитель содержит по меньшей мере один насыщенный атом углерода, который является одновалентным в месте его присоединения к структуре Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, и по меньшей мере два sp^2 или sp атомов углерода, которые сопряжены друг с другом.

[37] Если не указано иное или не следует из контекста, термин «алкил» означает насыщенный, нециклический углеводородный радикал, причем указанный углеводородный радикал представляет собой метил или содержит указанное количество ковалентно связанных насыщенных атомов углерода, например, « C_1 - C_6 алкил» или « $C1$ - $C6$ алкил» означает насыщенный алкильный фрагмент или группу, содержащую 1 насыщенный атом углерода (т.е. представляет собой метил) или 2, 3, 4, 5 или 6 последовательных нециклических

насыщенных атомов углерода, и «C₁-C₈ алкил» относится к насыщенному алкильному фрагменту или группе, содержащей 1 насыщенный атом углерода или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 последовательных насыщенных, нециклических атомов углерода. Количество насыщенных атомов углерода в алкильном фрагменте или группе может варьироваться и обычно составляет от 1 до 50, от 1 до 30 или от 1 до 20, или от 1 до 12, и более типично составляет от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4. В некоторых аспектах алкил относится к насыщенному C₁-C₁₂ или C₁-C₈ алкильному фрагменту и, более типично, представляет собой насыщенный C₁-C₆ или C₁-C₄ алкильный фрагмент, причем последний иногда упоминают как низший алкил. Если количество атомов углерода не указано, то алкильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 1 до 8 насыщенных атомов углерода. В некоторых аспектах алкильный фрагмент, группа или заместитель является незамещенным. Если алкильный заместитель является ненасыщенным, такие фрагменты обычно представляют собой ненасыщенные C₃-C₁₂ алкильные или C₃-C₈ фрагменты, более типично ненасыщенные C₁-C₆ алкильные фрагменты.

[38] В некоторых аспектах, если указан алкильный заместитель, фрагмент или группа, то указанные частицы представляют собой частицы, полученные удалением атома водорода от исходного алкана (т.е. одновалентные), примерами которых являются метил, этил, 1-пропил (*n*-пропил), 2-пропил (*изо*-пропил, -CH(CH₃)₂), 1-бутил (*n*-бутил), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (*втор*-бутил, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (*трет*-бутил, -C(CH₃)₃), амил, *изо*амил и *втор*-амил, а в других аспектах алкильный заместитель, фрагмент или группа представлены или дополнительно представлены на примере других линейных и разветвленных алкильных фрагментов.

[39] В данном контексте «алкилен», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относится к насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному бирадикалу, замещенному или незамещенному, в котором один или более атомов углерода являются насыщенными (т.е. состоящему из одного или более sp³ атомов

углерода), содержащему указанное количество атомов углерода, обычно от 1 до 10 атомов углерода, и содержащему два радикальных центра (т.е. двухвалентному), полученному удалением двух атомов водорода от одного или двух различных насыщенных (т.е. sp^3) атомов углерода исходного алкана. В некоторых аспектах алкиленовый фрагмент представляет собой алкильный радикал, как описано выше, в котором атом водорода удален от другого из его насыщенных атомов углерода или от радикального атома углерода алкильного радикала с образованием бирадикала. В других аспектах алкиленовый фрагмент предусмотрен или дополнительно предусмотрен двухвалентным фрагментом, полученным посредством удаления атома водорода от насыщенного атома углерода исходного алкильного фрагмента, и представлен, без ограничения, на примере метилена ($-CH_2-$), 1,2-этилена ($-CH_2CH_2-$), 1,3-пропилена ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутилена ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и подобных бирадикалов. Как правило, алкиленовый фрагмент представляет собой разветвленный или неразветвленный углеводород, содержащий только sp^3 атомы углерода (т.е. полностью насыщенный, без учета радикальных атомов углерода), и в некоторых аспектах незамещенный.

[40] В данном контексте «карбоциклил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относится к радикалу моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системы, в которой все атомы, образующие кольцевую систему (т.е. скелетные атомы), представляют собой атом углерода, и при этом один или более из указанных атомов углерода в каждом кольце циклической кольцевой системы является насыщенным (т.е. состоит из одного или более sp^3 атомов углерода). Таким образом, карбоциклил представляет собой циклическую группировку насыщенных атомов углерода, но также может содержать ненасыщенный атом(-ы) углерода и, следовательно, его карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или частично ненасыщенным, или может быть конденсировано с ароматической кольцевой системой, причем точки конденсации с карбоциклическими и ароматическими кольцевыми системами расположены у соседних атомов углерода каждой из указанных кольцевых систем.

[41] Если карбоциклил использован в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то карбоциклил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, через атом углерода, входящий в карбоциклическую кольцевую систему карбоциклильного фрагмента, при условии что указанный атом углерода не является ароматическим. Если ненасыщенный атом углерода алкенового фрагмента, содержащего карбоциклильный заместитель, присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, то карбоциклил иногда упоминают как циклоалкенильный заместитель. Количество атомов углерода в карбоциклильном фрагменте, группе или заместителе определено общим количеством скелетных атомов в его карбоциклической кольцевой системе. Указанное количество может варьироваться и обычно составляет от 3 до 50, от 3 до 30, от 3 до 20 или от 3 до 12, и более типично от 3 до 8 или от 3 до 6 скелетных атомов углерода, если не указано иное, например, C_3-C_8 карбоциклил означает карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5, 6, 7 или 8 карбоциклических атомов углерода, а C_3-C_6 карбоциклил означает карбоциклильный заместитель, фрагмент или группу, содержащую 3, 4, 5 или 6 карбоциклических атомов углерода. В некоторых аспектах карбоциклил является незамещенным, а в других аспектах он получен посредством удаления одного атома водорода от скелетного кольцевого атома исходного циклоалкана или циклоалкена. Иллюстративные C_3-C_8 карбоциклилы представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептил, 1,3-циклогептадиенил, 1,3,5-циклогептатриенил, циклооктил и циклооктадиенил.

[42] Таким образом, карбоциклильные заместители, фрагменты или группы обычно содержат 3, 4, 5, 6, 7, 8 атомов углерода в своей карбоциклической кольцевой системе и могут содержать экзо или эндо-циклические двойные связи или эндо-циклические тройные связи, или их комбинацию, причем эндо-циклические двойные или тройные связи или их комбинация не образуют циклическую сопряженную систему из $4n+2$ электронов. Бициклическая кольцевая система может иметь один общий (т.е. представляет собой

спирокольцевую систему) или два общих атома углерода, а трициклическая кольцевая система может иметь, в целом, 2, 3 или 4 общих атома углерода, обычно 2 или 3. Таким образом, если не указано иное, карбоциклил обычно представляет собой C_3-C_8 карбоциклил, который может быть замещенным (т.е. необязательно замещенным) фрагментами, описанными в данном документе для алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила и алкиларила, и в некоторых аспектах является незамещенным. В других аспектах C_3-C_8 циклоалкильный фрагмент, группа или заместитель выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или предусмотрен или дополнительно предусмотрен другими циклическими фрагментами, которые содержат не более 8 атомов углерода в своих циклических кольцевых системах. Если количество атомов углерода не указано, то карбоциклильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 3 до 8 атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе.

[43] «Карбоцикло», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к необязательно замещенному карбоциклилу, как определено выше, в котором другой атом водорода циклоалкильной кольцевой системы удален (т.е. является двухвалентным), и обычно представляет собой C_3-C_{20} или C_3-C_{12} карбоцикло, более типично C_3-C_8 или C_3-C_6 карбоцикло, и в некоторых аспектах является незамещенным. Если количество атомов углерода не указано, то карбоцикло-фрагмент, группа или заместитель содержит от 3 до 8 атомов углерода в карбоциклической кольцевой системе.

[44] В данном контексте «алкенил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которая содержит одну или более функциональных групп двойных связей (например, фрагмент $-CH=CH-$), или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 такие функциональные группы, более типично одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах может быть замещенной (т.е. необязательно замещенной) арильным фрагментом или группой, такой как фенил, или связанными нормальными, вторичными, третичными или циклическими атомами

углерода, т.е. может быть линейной, разветвленной, циклической или любой их комбинацией, если алкенильный заместитель, фрагмент или группа не является виниловым фрагментом (например, фрагментом $-\text{CH}=\text{CH}_2$). Алкенильный фрагмент, группа или заместитель, содержащий несколько двойных связей, может содержать двойные связи, расположенные последовательно (т.е. 1,3-бутадиенильный фрагмент) или не последовательно с одним или более промежуточными насыщенными атомами углерода, или может быть их комбинацией, при условии, что циклическое, непрерывное расположение двойных связей не приводит к образованию циклической сопряженной системы из $4n+2$ электронов (т.е. не является ароматическим).

[45] Алкенильный фрагмент, группа или заместитель содержит по меньшей мере один sp^2 атом углерода, в котором указанный атом углерода связан двойной связью, или содержит по меньшей мере два sp^2 атома углерода в сопряжении друг с другом, в котором один из указанных sp^2 атомов углерода связан одинарной связью с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с которой он связан. Как правило, если алкенил использован в качестве группы Маркуша (т.е. представляет собой заместитель), то алкенил связан одинарной связью с формулой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он связан, через атом углерода, связанный двойной связью (т.е. sp^2 атом углерода) одной из его алкеновых функциональных групп. В некоторых аспектах, если указан алкенильный фрагмент, группа или заместитель, такие частицы включают любые необязательно замещенные алкильные или карбоциклические группы, фрагменты или заместители, описанные в данном документе, которые содержат одну или более эндо-двойных связей и одновалентные фрагменты, полученные посредством удаления атома водорода от sp^2 атома углерода исходного алкенового соединения. Примеры таких одновалентных фрагментов включают, без ограничения, винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил, 1-метилвинил, бутенил, изо-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, циклопентенил, 1-метил-циклопентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и циклогексенил. В некоторых аспектах термин «алкенил» включает указанные и/или другие линейные, циклические и разветвленные

фрагменты, состоящие только из атомов углерода, содержащие по меньшей мере одну функциональную группу двойной связи. Количество атомов углерода в алкенильном заместителе определено количеством sp^2 атомов углерода в алкеновой функциональной группе, которая определяет его как алкенильный заместитель, а также общим количеством последовательных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из указанных sp^2 атомов углерода, за исключением атомов углерода в другом фрагменте или структуре Маркуша, для которой такой алкенильный фрагмент является переменной группой. Указанное количество может варьироваться от 1 до 50, например, в частности, от 1 до 30, от 1 до 20 или от 1 до 12, более типично от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, если функциональная группа двойной связи связана со структурой Маркуша двойной связью (например, $=CH_2$), или может варьироваться от 2 до 50, в частности от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, если функциональная группа двойной связи связана со структурой Маркуша одинарной связью (например, $-CH=CH_2$). Например, C_2-C_8 алкенил или C_2-C_8 алкенил означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным, а C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкенил означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкенильный заместитель или группа представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенильный фрагмент, содержащий два sp^2 атома углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным, а в других аспектах указанный алкенильный фрагмент является незамещенным. Если количество атомов углерода не указано, то алкенильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 2 до 8 атомов углерода.

[46] В данном контексте «алкенилен», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которая содержит один или более фрагментов двойной связи, как описано ранее для алкенила, содержащей указанное количество атомов углерода и имеющей два радикальных центра, образованных посредством удаления двух атомов водорода от одного или двух различных sp^2 атомов углерода алкеновой функциональной группы в исходном алкене. В некоторых аспектах алкениленовый фрагмент представляет собой фрагмент алкенильного радикала, описанного в данном документе, в котором атом водорода удален от одного или различных sp^2 атомов углерода функциональной группы двойной связи в алкенильном радикале, или от sp^2 атома углерода другого фрагмента, связанного двойной связью, с образованием бирадикала. Как правило, алкениленовые фрагменты включают бирадикалы, содержащие структуру $-C=C-$ или $-C=C-X^1-C=C-$, где X^1 отсутствует или представляет собой необязательно замещенный насыщенный алкилен, как описано в данном документе, который обычно представляет собой C_1-C_6 алкилен, который более типично является незамещенным. Количество атомов углерода в алкениленовом фрагменте определено количеством sp^2 атомов углерода в его алкеновой функциональной группе(-ых), которая определяет его как алкениленовый фрагмент, а также общим количеством последовательных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из указанных sp^2 атомов углерода, за исключением атомов углерода в другом фрагменте или структуре Маркуша, в которой такой алкенильный фрагмент присутствует в качестве переменной группы. Указанное количество может варьироваться и, если не указано иное, составляет от 2 до 50, обычно от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4. Например, C_2-C_8 алкенилен или C_2-C_8 алкенилен означает алкениленовый фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода в сопряжении друг с другом, а C_2-C_6 алкенилен или C_2-C_6 алкенилен означает алкенильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов

углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp^2 атомы углерода в сопряжении друг с другом. Как правило, алкениленовый заместитель представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкенилен, содержащий два sp^2 атома углерода в сопряжении друг с другом, который в некоторых аспектах является незамещенным. Если количество атомов углерода не указано, то алкениленовый фрагмент, группа или заместитель содержит от 2 до 8 атомов углерода.

[47] В данном контексте «алкинил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, которая содержит одну или более функциональных групп тройных связей (например, фрагмент $-C\equiv C-$), или 1, 2, 3, 4, 5 или 6 или более, обычно 1, 2 или 3 такие функциональные группы, более типично одну такую функциональную группу, и в некоторых аспектах может быть замещенной (т.е. необязательно замещенной) арильным фрагментом, таким как фенил, или алкенильным фрагментом, или связанными нормальными, вторичными, третичными или циклическими атомами углерода, т.е. может быть линейной, разветвленной, циклической или любой их комбинацией, если алкинильный заместитель, фрагмент или группа не представляет собой $-C\equiv CH$. Алкинильный фрагмент, группа или заместитель, содержащий несколько тройных связей, может содержать тройные связи, расположенные последовательно или не последовательно с одним или более промежуточными насыщенными атомами углерода, или может быть их комбинацией, при условии, что циклическое, непрерывное расположение тройных связей не приводит к образованию циклической сопряженной системы из $4n+2$ электронов (т.е. не является ароматическим).

[48] Алкинильный фрагмент, группа или заместитель содержит по меньшей мере два sp атома углерода, в котором указанные атомы углерода сопряжены друг с другом и в котором один из sp атомов углерода связан одинарной связью с другим органическим фрагментом или структурой Маркуша, с которой он связан. Если алкинил использован в качестве группы Маркуша (т.е. представляет

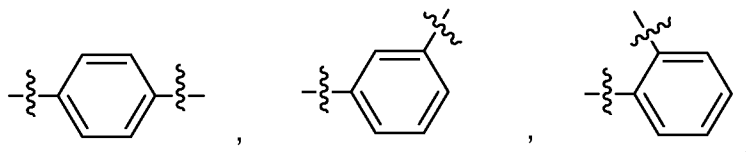
собой заместитель), то алкинил связан одинарной связью с формулой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он связан, через атом углерода, связанный тройной связью (т.е. sp атом углерода) одной из его алкиновых функциональных групп. В некоторых аспектах, если указан алкинильный фрагмент, группа или заместитель, такие частицы включают любые необязательно замещенные алкильные или карбоциклические группы, фрагменты или заместители, описанные в данном документе, которые содержат одну или более *эндо*-тройных связей и одновалентные фрагменты, полученные посредством удаления атома водорода от sp -атома углерода исходного алкинового соединения. Примерами таких одновалентных фрагментов, без исключения, являются $-C\equiv CH$, и $-C\equiv C-CH_3$, и $-C\equiv C-Ph$.

[49] Количество атомов углерода в алкинильном заместителе определено количеством sp^2 атомов углерода в алкеновой функциональной группе, которая определяет его как алкинильный заместитель, а также общим количеством последовательных неароматических атомов углерода, присоединенных к каждому из указанных sp^2 атомов углерода, за исключением атомов углерода в другом фрагменте или структуре Маркуша, для которой такой алкинильный фрагмент является переменной группой. Указанное количество может варьироваться от 2 до 50, обычно от 2 до 30, от 2 до 20 или от 2 до 12, более типично от 2 до 8, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода, если функциональная группа тройной связи связана одинарной связью со структурой Маркуша (например, $-CH\equiv CH$). Например, C_2-C_8 алкинил или C_2-C_8 алкинил означает алкинильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp атомы углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным, а C_2-C_6 алкинил или C_2-C_6 алкинил означает алкинильный фрагмент, содержащий 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, в котором по меньшей мере два атома представляют собой sp атомы углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным. В некоторых аспектах алкинильный заместитель или

группа представляет собой C_2-C_6 или C_2-C_4 алкинильный фрагмент, содержащий два sp атома углерода в сопряжении друг с другом, и один из указанных атомов углерода является одновалентным, а в других аспектах указанный алкинильный фрагмент является незамещенным. Если количество атомов углерода не указано, то алкинильный фрагмент, группа или заместитель содержит от 2 до 8 атомов углерода.

[50] В данном контексте «арил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, заместителю или группе, содержащей ароматическую или конденсированную ароматическую кольцевую систему без кольцевых гетероатомов, содержащему 1, 2, 3 или 4-6 ароматических колец, обычно 1-3 ароматических кольца, более типично 1 или 2 ароматических кольца, причем указанные кольца состоят только из атомов углерода, которые образуют циклически сопряженную систему из $4n+2$ электронов (правило Хюккеля), обычно 6, 10 или 14 электронов, некоторые из которых могут дополнительно участвовать в экзоциклическом сопряжении с гетероатомом (кросс-сопряжение, например, хинон). Арильные заместители, фрагменты или группы обычно состоят из шести, восьми, десяти или более ароматических атомов углерода, до 24 атомов, включая C_6-C_{24} арил. Арильные заместители, фрагменты или группы являются необязательно замещенными, и в некоторых аспектах являются незамещенными или замещенными 1 или 2 независимо выбранными заместителями, описанными в данном документе для необязательных заместителей. Иллюстративные арилы представляют собой C_6-C_{10} арилы, такие как фенил и нафталенил, и фенантрил. Ароматичность в нейтральном арильной фрагменте требует четного количества атомов или электронов, и следует понимать, что данный диапазон для данного фрагмента не включает частицы с нечетным количеством ароматических атомов углерода. Если арил использован в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то арил присоединен к формуле Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, через ароматический атом углерода арильной группы.

[51] В данном контексте «арилен» или «гетероарилен», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, представляет собой ароматический или гетероароматический бирадикальный фрагмент, который образует две ковалентные связи (т.е. является двухвалентным) в пределах другого фрагмента, который может быть в орто-, мета- или пара-конфигурациях. Арилены и гетероарилены включают двухвалентные частицы, образованные посредством удаления атома водорода от исходного арильного или гетероарильного фрагмента, группы или заместителя, как описано в данном документе. Гетероарилен дополнительно включает те, в которых гетероатом(-ы) заменяет один или более, но не все ароматические атомы углерода исходного арилена. Иллюстративные арилены включают, но не ограничиваются этим, фенил-1,2-ен, фенил-1,3-ен и фенил-1,4-ен, как показано на следующих структурах:



[52] В данном контексте термины «арилалкил» или «гетероарилалкил», отдельно или как часть другого термина, относятся к арильному или гетероарильному фрагменту, связанному с алкильным фрагментом, т.е. к фрагменту (арил)-алкил-, где алкильные и арильные группы являются такими, как описано выше. Как правило, арилалкил представляет собой (C₆-C₂₄ арил)-C₁-C₁₂ алкильный фрагмент, группу или заместитель, а гетероарилалкил представляет собой (C₅-C₂₄ гетероарил)-C₁-C₁₂ алкильный фрагмент, группу или заместитель. Если (гетеро)арилалкил использован в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то алкильный фрагмент (гетеро)арилалкила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, через sp³ атом углерода алкильного фрагмента. В некоторых аспектах арилалкил представляет собой (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₁₂ алкил, более типично (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₆ алкил, примерами которого являются, без ограничения, C₆H₅-CH₂-, C₆H₅-CH(CH₃)CH₂- и C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-.

[53] В данном контексте термины «алкиларил» или «алкилгетероарил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относятся к алкильному фрагменту, связанному с арильным или гетероарильным фрагментом, т.е. к фрагменту -(гетеро)арил-алкил, где (гетеро)арильные и алкильные группы являются такими, как описано выше. Как правило, алкиларил представляет собой (C₁-C₁₂ алкил)-C₆-C₂₄ арильный фрагмент, группу или заместитель, а алкилгетероарил представляет собой (C₁-C₁₂ алкил)-C₅-C₂₄ гетероарильный фрагмент, группу или заместитель. Если алкил(гетеро)арил использован в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то (гетеро)арильный фрагмент алкил(гетеро)арила присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, через ароматический атом углерода или гетероатом арильного или гетероарильного фрагмента. В некоторых аспектах алкиларил представляет собой (C₁-C₁₂ алкил)-C₆-C₁₀ арил- или (C₁-C₆ алкил)-C₆-C₁₀ арил-, примерами которых являются, без ограничения, например, -C₆H₄-CH₃ или -C₆H₄-CH₂CH(CH₃)₂.

[54] В данном контексте термин «гетероциклил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к карбоциклилу, в котором один или более, но не все скелетные атомы углерода вместе с присоединенными атомами водорода в карбоциклической кольцевой системе заменены независимо выбранными гетероатомами, необязательно замещенными, если это допустимо, включая, без ограничения, N/NH, O, S, Se, B, Si и P, причем два или более гетероатомов могут быть соседними или разделенными одним или более атомами углерода в пределах одной кольцевой системы, обычно от 1 до 3 атомами. Указанные гетероатомы обычно представляют собой N/NH, O и S. Гетероциклил обычно содержит, в целом, от одного до десяти гетероатомов в гетероциклической кольцевой системе, при условии, что не все скелетные атомы любого кольца в гетероциклической системе являются гетероатомами, причем каждый гетероатом в кольце(-ах), необязательно замещенный, если это допустимо, независимо выбран из группы, состоящей из N/NH, O и S, при условии, что любое

кольцо не содержит двух соседних атомов O или S. Иллюстративные гетероциклилы и гетероарилы обобщенно называют гетероциклами, и они описаны в публикациях Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Нью-Йорк, 1968), в частности, в главах 1, 3, 4, 6, 7 и 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Нью-Йорк, с 1950 по н.в.), в частности, в томах 13, 14, 16, 19 и 28; и *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473, в частности 5566-5573).

[55] Если гетероциклил использован в качестве группы Маркуша (т.е. заместителя), то насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо указанного гетероциклила присоединено к структуре Маркуша или другому фрагменту, с которым оно связано, через атом углерода или гетероатом гетероциклического кольца, причем такое присоединение не приводит к образованию нестабильной или недопустимой формальной степени окисления указанного атома углерода или гетероатома. В таком контексте гетероциклил представляет собой одновалентный фрагмент, в котором гетероциклическое кольцо гетероциклической кольцевой системы, определяющее его как гетероциклил, является неароматическим, но может быть конденсировано с карбоциклическим, арильным или гетероарильным кольцом, и включает фенил- (т.е. бензо) конденсированные гетероциклические фрагменты.

[56] Как правило, гетероциклил представляет собой C_3-C_{20} карбоциклил, в котором 1, 2 или 3 атома углерода в его циклоалкильной кольцевой системе заменены вместе с присоединенными атомами водорода на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из необязательно замещенного N/NH, O и S, и, следовательно, представляет собой C_3-C_{20} гетероциклил, более типично C_3-C_{12} гетероциклил или C_5-C_{12} , C_3-C_6 или C_5-C_6 гетероциклил, в котором нижний индекс указывает общее количество скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) гетероциклической кольцевой системы гетероциклила. В некоторых аспектах гетероциклил содержит от 0 до 2 атомов N, от 0 до 2 атомов O или от 0 до 1 атома S, или некоторую их комбинацию, при

условии, что по меньшей мере один из указанных гетероатомов присутствует в циклической кольцевой системе, которая может быть замещена у атома углерода оксо-фрагментом ($=O$), как в пирролидин-2-оне, или у гетероатома одним или двумя оксо-фрагментами, так что она содержит окисленный гетероатом, примером которого является, но не ограничиваясь этим, $-N(=O)$, $-S(=O)-$ или $-S(=O)_2-$. Более типично, гетероциклил выбран из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила и пиперазинила.

[57] В данном контексте термин «гетероарил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не следует из контекста, относится к арильному фрагменту, группе или заместителю, определение которого приведено в данном документе, в котором один или более, но не все ароматические атомы углерода в ароматической кольцевой системе арила заменены на гетероатом. Гетероарил обычно содержит, в целом, от одного до четырех гетероатомов в кольце(-ах) гетероарильной кольцевой системы, необязательно замещенных, если это допустимо, при условии, что не все скелетные атомы любой кольцевой системы в гетероариле являются гетероатомами, и содержит от 0 до 3 атомов N, от 1 до 3 атомов N или от 0 до 3 атомов N, обычно от 0 до 1 атомов O и/или от 0 до 1 атома S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом. Гетероарил может быть моноциклическим, бициклическим или полициклическим. Моноциклический гетероарил обычно представляет собой C_5-C_{24} гетероарил, более типично C_5-C_{12} или C_5-C_6 гетероарил, в котором нижний индекс указывает общее количество скелетных атомов (включая атомы углерода и гетероатомы) ароматической кольцевой системы (систем) указанного гетероарила. В некоторых аспектах гетероарил представляет собой арильный фрагмент, в котором 1, 2 или 3 атома углерода в ароматическом кольце(-ах) и присоединенные к ним атомы водорода исходного арильного фрагмента заменены на гетероатом, необязательно замещенный, если это допустимо, включая N/NH, O и S, при условии, что не все скелетные атомы любой ароматической кольцевой системы в арильном фрагменте заменены на гетероатомы, и более типично заменены на

кислород (-O-), серу (-S-), азот (=N-) или -NR-, так что гетероатом азота является необязательно замещенным, где R представляет собой -H, азотзащитную группу или необязательно замещенный C₁-C₂₀ алкил, или представляет собой необязательно замещенный C₆-C₂₄ арил или C₅-C₂₄ гетероарил с образованием биарила. В других аспектах 1, 2 или 3 атома углерода в ароматическом кольце (-ах) и присоединенные к ним атомы водорода исходного арильного фрагмента заменены на азот, замещенный другим органическим фрагментом таким образом, который обеспечивает сохранение циклической сопряженной системы. В различных аспектах гетероатом серы или кислорода участвует в указанной сопряженной системе либо за счет пи-связывания с смежным атомом в кольцевой системе, либо за счет неподеленной пары электронов у гетероатома. В других аспектах гетероарил имеет структуру гетероциклила, определение которого приведено в данном документе, в котором кольцевая система ароматизирована.

[58] Как правило, гетероарил является моноциклическим, который в некоторых аспектах имеет 5-членную или 6-членную гетероароматическую кольцевую систему. 5-Членный гетероарил представляет собой моноциклический C₅-гетероарил, содержащий от 1 до 4 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в своей гетероароматической кольцевой системе. 6-Членный гетероарил представляет собой моноциклический C₆-гетероарил, содержащий от 1 до 5 ароматических атомов углерода и необходимое количество ароматических гетероатомов в своей гетероароматической кольцевой системе. Гетероарила, которые являются 5-членными, содержат четыре, три, два или один ароматический гетероатом(-ов), а гетероарила, которые являются 6-членными, включают гетероарила, содержащие пять, четыре, три, два или один ароматический гетероатом(-ов). C₅-Гетероарила представляют собой одновалентные фрагменты, полученные посредством удаления атома водорода от скелетного ароматического атома углерода или электрона от скелетного ароматического гетероатома, если это допустимо, в исходном ароматическом гетероциклическом соединении, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиафена,

оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, имидазола, пиразола, триазола и тетразола. C_6 -Гетероарилы, которые являются 6-членными, представляют собой одновалентные фрагменты, полученные посредством удаления атома водорода от ароматического атома углерода или электрона от ароматического гетероатома, если это допустимо, в исходном ароматическом гетероциклическом соединении, которое в некоторых аспектах выбрано из группы, состоящей из пиридина, пиридазина, пиримидина и триазина.

[59] В данном контексте термин «5-членный азотсодержащий гетероарил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к необязательно замещенному гетероарилу, который является одновалентным и содержит скелетный ароматический атом азота в 5-членном гетероароматическом кольце, и обычно представляет собой моноциклический гетероарил или конденсирован с арильной или другой гетероарильной кольцевой системой, обычно с образованием 6,5-конденсированной кольцевой системы, в которой указанное 5-членное гетероароматическое кольцо в некоторых аспектах содержит один или более других независимо выбранных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N/NH, O и S, необязательно замещенных, если это допустимо. Иллюстративные 5-членные азотсодержащие гетероарилы, без ограничения, представляют собой тиазол, пиррол, имидазол, оксазол и триазол.

[60] В данном контексте термин «6-членный азотсодержащий гетероарил», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к гетероарилу, содержащему необязательно замещенное 6-членное гетероароматическое кольцо, которое является одновалентным и содержит скелетный ароматический атом азота. В некоторых аспектах 6-членный азотсодержащий гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, а в других аспектах он конденсирован с арилом или другим гетероарильным кольцом, обычно с образованием 6,5 или 6,6-конденсированной кольцевой системы, в которой указанное 6-членное гетероароматическое кольцо может содержать один или более других независимо выбранных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N/NH, O и S,

необязательно замещенных, если это допустимо. Иллюстративные 6-членные азотсодержащие гетероарилы, без ограничения, представляют собой пиридин, пиримидин и пиразин.

[61] В данном контексте термин «гетероцикло», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к гетероциклическому фрагменту, группе или заместителю, определение которого приведено в данном документе, в котором атом водорода или электрон, если это допустимо, от другого атома углерода или электрон от кольцевого атома азота, при его наличии, удален с образованием двухвалентного фрагмента.

[62] В данном контексте термин «гетероарилен», отдельно или как часть другого термина, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к гетероарильному фрагменту, группе или заместителю, определение которого приведено в данном документе, в котором атом водорода или электрон, если это допустимо, от другого ароматического атома углерода или электрон от кольцевого ароматического атома азота, при его наличии, удален с образованием двухвалентного фрагмента. «5-Членный азотсодержащий гетероарилен» содержит по меньшей мере один ароматический атом азота и представляет собой гетероароматическую кольцевую систему, и является двухвалентным, и имеет структуру, аналогичную 5-членному азотсодержащему гетероарилу, как описано выше. Аналогично, «6-членный азотсодержащий гетероарилен» является двухвалентным и имеет структуру, аналогичную 6-членному азотсодержащему гетероарилу, как описано выше.

[63] В данном контексте термин «гетероалкил», отдельно или в сочетании с другим термином, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к обязательно замещенному неразветвленному или разветвленному углеводороду, полностью насыщенному или содержащему от 1 до 3 единиц ненасыщенности, и состоящему из 1-12 атомов углерода и 1-6 гетероатомов, обычно 1-5 гетероатомов, более типично одного или двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N, Si и S, обязательно замещенных, если это допустимо, и включает каждый атом азота и

серы, независимо необязательно замещенный до N-оксида, сульфоксида или сульфона, или в котором один из атомов азота является необязательно кватернизованным. Гетероатом(-ы) O, N, S и/или Si могут быть расположены в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в концевом положении необязательно замещенной алкильной группы гетероалкила. В некоторых аспектах гетероалкил является полностью насыщенным или содержит 1 единицу ненасыщенности и состоит из 1-6 атомов углерода и 1-2 гетероатомов, и в других аспектах гетероалкил является незамещенным. Неограничивающими примерами являются $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Последовательно могут быть расположены до двух гетероатомов, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Гетероалкил обычно обозначают по количеству последовательных гетероатомов и неароматических атомов углерода в его алкильном фрагменте, если не указано иное или не следует из контекста. Так, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ представляют собой C_4 -гетероалкилы, а $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ представляют собой C_5 -гетероалкилы.

[64] В данном контексте термин «гетероалкилен», отдельно или в сочетании с другим термином, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, означает двухвалентную группу, полученную из гетероалкила (описанного выше) посредством удаления атома водорода или электрона от гетероатома из исходного гетероалкила с образованием двухвалентного фрагмента, например, но не ограничиваясь этим, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Для гетероалкилена, его гетероатом(-ы) могут находиться во внутреннем положении или могут занимать любое концевое положение, или оба концевых положения необязательно замещенной алкиленовой цепи.

[65] В данном контексте «аминоалкил», отдельно или в сочетании с другим термином, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к фрагменту, группе или заместителю, содержащему основной атом азота, связанный с одним радикальным концом алкиленового фрагмента, как описано выше, с

образованием первичного амина, в котором базовый атом азота не имеет дополнительного замещения, или с образованием вторичного или третичного амина, в котором основной амин дополнительно замещен одним или двумя независимо выбранными необязательно замещенными C_1 - C_{12} алкильными фрагментами, соответственно, как описано выше. В некоторых аспектах необязательно замещенный алкил представляет собой C_1 - C_8 алкил или C_1 - C_6 алкил, а в других аспектах указанный алкил является незамещенным. В других аспектах основной атом азота вместе с его заместителями образует C_3 - C_8 гетероциклический фрагмент, содержащий указанный основной атом азота в качестве скелетного атома, обычно в форме азотсодержащего C_3 - C_6 или C_5 - C_6 гетероциклического фрагмента. При использовании аминокислоты в качестве переменной группы для структуры Маркуша, алкиленовый фрагмент аминокислоты присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, через sp^3 атом углерода указанного фрагмента, который в некоторых аспектах представляет собой другой радикальный конец вышеупомянутого алкилена. Аминокислоты обычно обозначают по количеству последовательных атомов углерода в его алкиленовом фрагменте. Так, примерами C_1 аминокислоты являются, без ограничения, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ и $-CH_2N(CH_3)_2$, а примерами C_2 аминокислоты являются, без ограничения $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ и $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

[66] «Необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный алкинил», «необязательно замещенный алкиларил», «необязательно замещенный арилалкил», «необязательно замещенный гетероцикл», «необязательно замещенный арил», «необязательно замещенный гетероарил», «необязательно замещенный алкилгетероарил», «необязательно замещенный гетероарилалкил» и подобные термины относятся к алкильному, алкенильному, алкинильному, алкиларильному, арилалкильному, гетероциклическому, арильному, гетероарильному, алкилгетероарильному, гетероарилалкильному или другому заместителю, фрагменту или группе, как определено или описано в данном документе, в которых атом(-ы) водорода в указанном заместителе, фрагменте или группе необязательно замещены другим фрагментом(-ами) или группой(-ами), или в

которых алициклическая углеродная цепь, содержащая один из указанных заместителей, фрагментов или групп, прерывается заменой атома(-ов) углерода в указанной цепи на другой фрагмент(-ы) или группу(-ы). В некоторых аспектах алкеновая функциональная группа заменяет два последовательных sp^3 атома углерода алкильного заместителя, при условии, что не заменен радикальный атом углерода алкильного фрагмента, так что необязательно замещенный алкил становится ненасыщенным алкильным заместителем.

[67] Необязательный заместитель, заменяющий атом(-ы) водорода в любом из вышеуказанных заместителей, фрагментов или групп, независимо выбран из группы, состоящей из C_6-C_{24} арила, C_5-C_{24} гетероарила, гидроксила, C_1-C_{20} алкокси, C_6-C_{24} арилокси, циано, галогена, нитро, C_1-C_{20} фторалкокси и амино, который включает $-NH_2$ и моно-, ди- и три-замещенные аминогруппы, а также их защищенных производных, или выбран из группы, состоящей из $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, $=NR'$, $-CX_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, $-C(=O)R'$, $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')N(R')R^{op}$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из галогенов: $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$; и где каждый R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} алкила, C_2-C_{20} алкенила, C_2-C_{20} алкинила, C_6-C_{24} арила, C_3-C_{24} гетероциклила, C_5-C_{24} гетероарила, защитной группы и фрагмента пролекарственного препарата, или два R^{op} вместе с гетероатомом, к которому они присоединены, определяют C_3-C_{24} гетероциклил; и R' представляет собой водород или R^{op} , где R^{op} выбран из группы, состоящей из C_1-C_{20} алкила, C_6-C_{24} арила, C_3-C_{24} гетероциклила, C_5-C_{24} гетероарила и защитной группы.

[68] Как правило, присутствующие необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из $-X$, $-OH$, $-OR^{op}$, $-SH$, $-SR^{op}$, $-NH_2$, -

$\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{NR}'(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$, $=\text{NH}$, $=\text{NR}^{\text{op}}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{H}$,
 $\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}^{\text{op}}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}')(\text{R}^{\text{op}})$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}'$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')\text{R}^{\text{op}}$,
 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$ и их солей, где каждый X независимо выбран из группы, состоящей из -F и -Cl, R^{op} обычно выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_{10} гетероциклила, C_5 - C_{10} гетероарила и защитной группы; и R' независимо выбран из группы, обычно состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_{10} гетероциклила, C_5 - C_{10} гетероарила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op} .

[69] Более типично, присутствующие необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из -X, $-\text{R}^{\text{op}}$, -OH, $-\text{OR}^{\text{op}}$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$, $-\text{CX}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{op}}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{op}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$,
 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$, защитной группы и их солей, где каждый X представляет собой -F; R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_6 - C_{10} арила, C_5 - C_{10} гетероарила и защитной группы; и R' выбран из группы, состоящей из водорода C_1 - C_6 алкила и защитной группы, независимо выбранной из R^{op} .

[70] В некоторых аспектах присутствующий необязательный алкильный заместитель выбран из группы, состоящей из $-\text{NH}_2$,
 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_3$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NH}(\text{R}^{\text{op}})$ и
 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}^{\text{op}})_2$, где R' и R^{op} являются такими, как описано выше для любой из групп R' или R^{op} . В некоторых таких аспектах заместители R' и/или R^{op} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют основную функциональную группу основной единицы (OE), как если R^{op} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила. Группы алкилена, карбоциклила, карбоцикло, арила, арилена, гетероалкила, гетероалкилена, гетероциклила, гетероцикло, гетероарила и гетероарилена, описанные выше, являются таким же образом замещенными или незамещенными.

[71] В данном контексте «необязательно замещенный гетероатом», если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относится к гетероатому в функциональной группе или другом органическом фрагменте, в котором указанный гетероатом не имеет дополнительного замещения или замещен любым из вышеупомянутых фрагментов, содержащих одновалентный атом углерода, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил-, или является окисленным посредством замещения одним или двумя заместителями =O, или относится к фрагменту -NH- в функциональной группе или другом органическом фрагменте, в котором его атом водорода необязательно замещен любым из вышеупомянутых фрагментов, содержащих одновалентный атом углерода, включая, но не ограничиваясь этим, алкил, циклоалкил, алкенил, арил, гетероциклил, гетероарил, гетероалкил и (гетеро)арилалкил-, или замещен фрагментом =O с образованием N-оксида.

[72] Таким образом, в некоторых аспектах необязательный заместитель атома азота, имеющийся в наличии, выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкила, C₂-C₂₀ алкенила, C₂-C₂₀ алкинила, C₆-C₂₄ арила, C₅-C₂₄ гетероарила, (C₆-C₂₄ арил)-C₁-C₂₀ алкила- и (C₅-C₂₄ гетероарил)-C₁-C₂₀ алкила-, и указанные термины имеют определение, приведенное в данном документе. В других аспектах необязательный заместитель атома азота, имеющийся в наличии, выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₁₂ алкила, C₂-C₁₂ алкенила, C₂-C₁₂ алкинила, C₆-C₂₄ арила, C₅-C₂₄ гетероарила, (C₆-C₂₄ арил)-C₁-C₁₂ алкила- и (C₅-C₂₄ гетероарил)-C₁-C₁₂ алкила-, из группы, состоящей из C₁-C₈ алкила, C₂-C₈ алкенила, C₂-C₈ алкинила, C₆-C₁₀ арила, C₅-C₁₀ гетероарила, (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₈ алкила- и (C₅-C₁₀ гетероарил)-C₁-C₈ алкила, или из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₆-C₁₀ арила, C₅-C₁₀ гетероарила, (C₆-C₁₀ арил)-C₁-C₆ алкила- и (C₅-C₁₀ гетероарил)-C₁-C₆ алкила-.

[73] В некоторых аспектах необязательный заместитель, имеющийся в наличии, заменяет атом углерода в ациклической углеродной цепи алкильного или алкиленового фрагмента, группы

или заместителя, с образованием C_3-C_{12} гетероалкила или C_3-C_{12} гетероалкилена, и для этого он обычно выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(=O)NH-$ и $-NHC(=O)O$, где $-NH-$ представляет собой необязательно замещенный гетероатом, посредством замены его атома водорода на независимо выбранный заместитель из группы, описанной выше для обязательного заместителя $-NH-$.

[74] «O-Связанный фрагмент», «O-связанный заместитель» и подобные термины в данном контексте, если не указано иное или не предусмотрено контекстом, относятся к фрагменту, группе или заместителю, который присоединен к структуре Маркуша или другому органическому фрагменту, с которым он связан, напрямую через атом кислорода O-связанного фрагмента или заместителя. Одновалентный O-связанный фрагмент или заместитель обычно представляет собой $-OH$, $-OC(=O)R^b$ (ацилокси), где R^b представляет собой $-H$, необязательно замещенный C_1-C_{20} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{20} алкенил, необязательно замещенный C_2-C_{20} алкинил, необязательно замещенный C_6-C_{24} арил, необязательно замещенный C_5-C_{24} гетероарил или необязательно замещенный C_3-C_{24} гетероциклил, или R^b представляет собой необязательно замещенный C_1-C_{12} алкил, необязательно замещенный C_3-C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный C_3-C_{12} алкенил или необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил, и где одновалентный O-связанный фрагмент дополнительно включает простые эфирные группы, представляющие собой C_1-C_{12} алкилокси (т.е. C_1-C_{12} алифатический простой эфир), необязательно замещенный, где алкильный фрагмент является насыщенным или ненасыщенным.

[75] В других аспектах одновалентный O-связанный фрагмент, группа или заместитель выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного фенокси, необязательно замещенного C_1-C_8 алкокси (т.е. C_1-C_8 алифатический простой эфир) и $-OC(=O)R^b$, где R^b представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, который обычно является насыщенным или представляет собой ненасыщенный C_3-C_8 алкил.

[76] В других аспектах О-связанный заместитель представляет собой одновалентный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из -ОН, насыщенного C₁-C₆ алкилового простого эфира, ненасыщенного C₃-C₆ алкилового простого эфира, фенокси и -OC(=O)R^b, где R^b обычно представляет собой C₁-C₆ насыщенный алкил, C₃-C₆ ненасыщенный алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₂-C₆ алкенил или фенил, необязательно замещенный, или выбран из указанной группы, за исключением -ОН, и/или где насыщенный C₁-C₆ алкиловый простой эфир и фенокси является незамещенными, и R^b представляет собой насыщенный C₁-C₆ алкил или ненасыщенный C₃-C₆ алкил.

[77] Другие иллюстративные О-связанные заместители предусмотрены определениями для карбамата, простого эфира и карбоната, приведенными в данном документе, в которых одновалентный атом кислорода карбаматной, простой эфирной и карбонатной функциональной группы связан со структурой Маркуша или другим органическим фрагментом, с которым он связан.

[78] В других аспектах О-связанный с атомом углерода фрагмент является двухвалентным и включает =O и -X-(CH₂)_n-Y-, где X и Y независимо представляют собой S и O, а нижний индекс n равен 2 или 3, с образованием спирокольцевой системы с атомом углерода, к которому присоединены оба X и Y.

[79] В данном контексте «галоген», если не указано иное или не следует из контекста, относится к фтору, хлору, бромю или йоду, и обычно представляет собой -F или -Cl.

[80] В данном контексте «защитная группа», если не указано иное или не следует из контекста, относится к фрагменту, который препятствует или существенно снижает способность атома или функциональной группы, с которой он связан, участвовать в нежелательных реакциях. Типичные защитные группы для атомов или функциональных групп представлены в публикации Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis", 3^e изд., Wiley Interscience. Защитные группы для гетероатомов, таких как кислород, сера и азот, иногда используют для минимизации или предотвращения их нежелательного взаимодействия с электрофильными соединениями. В других случаях защитную группу

используют для уменьшения или исключения нуклеофильности и/или основности незащищенного гетероатома. Неограничивающие примеры защищенного кислорода представлены группой $-OR^{PR}$, где R^{PR} представляет собой защитную группу для гидроксила, и гидроксил обычно защищен в форме сложного эфира (например, ацетата, пропионата или бензоата). Другие защитные группы для гидроксила препятствуют его взаимодействию с нуклеофильностью металлорганических реагентов или других высокоосновных реагентов, и для этого гидроксил обычно защищают в форме простого эфира, включая, без ограничения, алкильные или гетероциклические простые эфиры (например, метиловый или тетрагидропираниловый эфиры), алкоксиметиловые простые эфиры (например, метоксиметиловый или этоксиметиловый эфиры), необязательно замещенные арильные простые эфиры и силильные простые эфиры (например, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS/TBDMS), триизопропилсилил (TIPS) и [2-(триметилсилил)этокси]метилсилил (SEM)). Азотзащитные группы включают защитные группы для первичных или вторичных аминов, как в $-NHR^{PR}$ или $-N(R^{PR})_2$, где по меньшей мере один из R^{PR} представляет собой защитную группу для атома азота, или оба R^{PR} вместе образуют защитную группу для атома азота.

[81] Защитная группа является пригодной для защиты, если она может предотвращать или по существу препятствовать нежелательным побочным реакциям и/или преждевременной потере защитной группы в условиях реакции, необходимых для осуществления требуемого химического превращения (-ий) в любом месте молекулы и во время очистки новой молекулы, в случае необходимости, и если ее можно удалять в условиях, которые не оказывают неблагоприятного влияния на структуру или стереохимическую целостность новой молекулы. В некоторых аспектах пригодные защитные группы представляют собой защитные группы, описанные выше для защиты функциональных групп. В других аспектах пригодная защитная группа представляет собой защитную группу, используемую в реакциях пептидного связывания. Например, пригодная защитная группа для основного атома азота ациклической

или циклической основной группы представляет собой кислотонеустойчивую карбаматную защитную группу, такую как трет-бутилоксикарбонил (BOC).

[82] В данном контексте «сложный эфир», если не указано иное или не следует из контекста, относится к заместителю, фрагменту или группе, имеющей структуру $-C(=O)-O-$, определяющую сложноэфирную функциональную группу, в которой карбонильный атом углерода указанной структуры не связан напрямую с другим гетероатомом, а напрямую связан с атомом водорода или с другим атомом углерода органического фрагмента, с которым он связан, и в которой одновалентный атом кислорода либо присоединен к тому же органическому фрагменту у другого атома углерода с образованием лактона, или к какому-либо другому органическому фрагменту. Как правило, сложные эфиры, помимо сложноэфирной функциональной группы, содержат органический фрагмент или состоят из органического фрагмента, содержащего от 1 до 50 атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, или чаще от 1 до 8, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода, и от 0 до 10 независимо выбранных гетероатомов (например, O, S, N, P, Si, но обычно O, S и N), обычно от 0 до 2 гетероатомов, причем указанные органические фрагменты связаны через структуру $-C(=O)-O-$ (т.е. через сложноэфирную функциональную группу).

[83] Если сложный эфир представляет собой заместитель или переменную группу структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, то указанный заместитель связан с такой структурой или другим органическим фрагментом через одновалентный атом кислорода сложноэфирной функциональной группы, так что он представляет собой одновалентный O-связанный заместитель, который иногда упоминают как ацилокси. В таких случаях органический фрагмент, присоединенный к карбонильному атому углерода сложноэфирной группы, обычно представляет собой C_1-C_{20} алкил, C_2-C_{20} алкенил, C_2-C_{20} алкинил, C_6-C_{24} арил, C_5-C_{24} гетероарил, C_3-C_{24} гетероциклил или представляет собой замещенное производное любых из них, например, содержащее 1, 2, 3 или 4 заместителя, более типично представляет собой C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, C_6-C_{10} арил, C_5-C_{10} гетероарил, C_3-C_{10}

гетероциклил или замещенное производное любых из них, например, содержащее 1, 2 или 3 заместителя, или представляет собой C_1-C_8 алкил, C_2-C_8 алкенил, C_2-C_8 алкинил или фенил, или замещенное производное любых из них, например, содержащее 1 или 2 заместителя, причем каждый независимо выбранный заместитель является таким, как определено в данном документе для необязательных алкильных заместителей, или представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил или незамещенный C_2-C_6 алкенил.

[84] Иллюстративные сложные эфиры, в качестве примера, но не ограничения, представляют собой ацетатные, пропионатные, изопропионатные, изобутиратные, бутиратные, валератные, изовалератные, капроатные, изокапроатные, гексаноатные, гептаноатные, октаноатные, фенилацетатные сложные эфиры и бензоатные эфиры, или имеют структуру $-OC(=O)R^b$, где R^b является таким, как определено для ацилокси O-связанных заместителей, и обычно выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопрпила, 3-метилпроп-1-ила, 3,3-диметилпроп-1-ила, проп-2-ен-1-ила и винила.

[85] В данном контексте «простой эфир», если не указано иное или не следует из контекста, относится к органическому фрагменту, группе или заместителю, который содержит 1, 2, 3, 4 или более фрагментов $-O-$ (т.е. окси), которые не связаны с карбонильным фрагментом(-ами), обычно 1 или 2, причем никакие два фрагмента $-O-$ не расположены рядом (т.е. не связаны напрямую) друг с другом. Как правило, простой эфир содержит органический фрагмент формулы $-O-$, где указанный органический фрагмент является таким, как описано для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Если простой эфир перечислен как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, то атом кислорода в простой эфирной функциональной группе присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан, и иногда обозначается как «алкокси» группа, которая является иллюстративным O-связанным заместителем. В некоторых аспектах

простой эфирный O-связанный заместитель представляет собой C₁-C₂₀ алкокси или C₁-C₁₂ алкокси, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, обычно 1, 2 или 3, и в других аспектах представляет собой C₁-C₈ алкокси или C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбранный заместитель является таким, как определено в данном документе для необязательных алкильных заместителей, а в других аспектах простой эфирный O-связанный заместитель является незамещенным, насыщенным или ненасыщенным C₁-C₄ алкокси, таким как, в качестве примера, но не ограничения, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и аллилокси (т.е. -OCH₂CH=CH₂).

[86] В данном контексте «амид», если не указано иное или не следует из контекста, относится к фрагменту, содержащему необязательно замещенную функциональную группу, имеющую структуру R-C(=O)N(R^c) - или -C(=O)N(R^c)₂, к которой у карбонильного атома углерода напрямую не присоединен ни один другой гетероатом, и где каждый R^c независимо представляет собой водород, защитную группу или органический фрагмент, и R представляет собой водород или органический фрагмент, причем органический фрагмент, выбранный независимо, является таким, как описано в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Если амид перечислен как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, то амидный атом азота или карбонильный атом углерода в амидной функциональной группе связан с указанной структурой или другим органическим фрагментом. Амиды обычно получают конденсацией галогенангидрида кислоты, такого как хлорангидрид кислоты, с молекулой, содержащей первичный или вторичный амин. Альтернативно, используют реакции амидного связывания, хорошо известные в области синтеза пептидов, которые зачастую протекают через активированный сложный эфир молекулы, содержащей карбоновую кислоту. Иллюстративные способы получения амидных связей по методике пептидного связывания представлены в публикациях

Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press;
 Bodansky(1988) "Peptide synthesis: A practical textbook"
 Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" *Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443. Reagents used in the preparation of activated carboxylic acids is provided in Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" *Tet.* (2004) 60: 2447-2476.

[87] В данном контексте «карбонат» означает заместитель, фрагмент или группу, которая содержит функциональную группу структуры $-O-C(=O)-O-$, которая определяет карбонатную функциональную группу. Как правило, карбонатные группы в данном контексте состоят из органического фрагмента, связанного со структурой $-O-C(=O)-O-$, где органический фрагмент является таким, как описано в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, например, органический фрагмент- $O-C(=O)-O-$. Если карбонат перечислен как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, то один из одновалентных атомов кислорода карбонатной функциональной группы присоединен к указанной структуре или органическому фрагменту, а другой связан с атомом углерода другого органического фрагмента, как описано ранее для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. В таких случаях карбонат является иллюстративным O-связанным заместителем.

[88] В данном контексте «карбамат» означает заместитель, фрагмент или группу, которая содержит структуру необязательно замещенной карбаматной функциональной группы, представленную как $-O-C(=O)N(R^c)-$ или $-O-C(=O)N(R^c)_2$, или $-O-C(=O)NH$ (необязательно замещенный алкил) или $-O-C(=O)N$ (необязательно замещенный алкил) $_2$, в которой необязательно замещенный алкил(-ы) представляет собой иллюстративный заместитель карбаматной функциональной группы, где R^c и необязательно замещенный алкил независимо выбраны,

причем независимо выбранный R^c представляет собой водород, защитную группу или органический фрагмент, и указанный органический фрагмент является таким, как описано в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, или является таким, как описано в данном документе для необязательно замещенной алкильной группы. Как правило, карбаматные группы дополнительно состоят из органического фрагмента, независимо выбранного из R^c , причем указанный органический фрагмент является таким, как описано в данном документе для органического фрагмента, связанного со сложноэфирной функциональной группой, который связан через структуру $-O-C(=O)-N(R^c)-$, причем полученная структура имеет формулу органический фрагмент- $O-C(=O)-N(R^c)-$ или $-O-C(=O)-N(R^c)-$ органический фрагмент. Если карбамат перечислен как заместитель или переменная группа структуры Маркуша или другого органического фрагмента, с которым он связан, то одновалентный кислород (O-связанный) или азот (N-связанный) карбаматной функциональной группы присоединен к формуле Маркуша, с которой он связан. Связь карбаматного заместителя либо указана в явном виде (N- или O-связанный), либо очевидна в контексте упоминаемого заместителя. O-Связанные карбаматы, описанные в данном документе, представляют собой иллюстративные одновалентные O-связанные заместители.

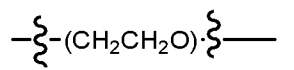
[89] В данном контексте «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения. Соединение обычно содержит по меньшей мере одну аминогруппу и, соответственно, с указанной аминогруппой можно получать соли присоединения кислот. Иллюстративные соли включают, но не ограничиваются ими, сульфатные, цитратные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, лактатные, салицилатные, гидроцитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, бигартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные,

метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

[90] Фармацевтически приемлемая соль может подразумевать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, стабилизирующий заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случаях, где частью фармацевтически приемлемой соли являются многозарядные атомы, может быть несколько противоионов. Поэтому фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов. Как правило, лекарственное звено кватернизованного тубулизина представлено в форме фармацевтически приемлемой соли.

[91] Как правило, фармацевтически приемлемая соль выбрана из солей, описанных в публикации P. H. Stahl and C. G. Wermuth, ред., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Вайнхайм/Цюрих:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которыми должен обладать лекарственный продукт, включая надлежащую растворимость в воде при различных значениях pH, в зависимости от предполагаемого способа(-ов) введения, кристалличности, с характеристиками сыпучести и низкой гигроскопичности (т.е. поглощения воды в зависимости от относительной влажности), пригодными для работы и необходимого срока годности, который определяют по химической стабильности и стабильности в твердом состоянии в ускоренных условиях (т.е. для определения разложения или изменения твердого состояния при хранении при 40 °C и относительной влажности 75%).

[92] В данном контексте «звено ПЭГ» относится к группе, содержащей фрагмент полиэтиленгликоля (ПЭГ), который содержит повторяющиеся субъединицы этиленгликоля, имеющий формулу



[93] Звено ПЭГ может содержать по меньшей мере 2 субъединицы, по меньшей мере 3 субъединицы, по меньшей мере 4 субъединицы, по меньшей мере 5 субъединиц, по меньшей мере 6 субъединиц, по меньшей мере 7 субъединиц, по меньшей мере 8 субъединиц, по меньшей мере 9 субъединиц, по меньшей мере 10 субъединиц, по меньшей мере 11 субъединиц, по меньшей мере 12 субъединиц, по меньшей мере 13 субъединиц, по меньшей мере 14 субъединиц, по меньшей мере 15 субъединиц, по меньшей мере 16 субъединиц, по меньшей мере 17 субъединиц, по меньшей мере 18 субъединиц, по меньшей мере 19 субъединиц, по меньшей мере 20 субъединиц, по меньшей мере 21 субъединицу, по меньшей мере 22 субъединицы, по меньшей мере 23 субъединицы или по меньшей мере 24 субъединицы. Некоторые звенья ПЭГ содержат до 72 субъединиц.

[94] В данном контексте «кэп-звено ПЭГ» представляет собой органический фрагмент или функциональную группу, которая завершает свободный и несвязанный конец звена ПЭГ и отлична от водорода, и в некоторых аспектах представляет собой метокси, этокси или другой C_1-C_6 простой эфир, или представляет собой $-CH_2-CO_2H$, или другой пригодный фрагмент. Таким образом, простой эфир, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ или другой пригодный органический фрагмент действует как кэп для концевой субъединицы ПЭГ в звене ПЭГ.

[95] ПЭГ включают полидисперсные ПЭГ, монодисперсные ПЭГ и дискретные ПЭГ. Полидисперсные ПЭГ представляют собой гетерогенные смеси различных размеров и молекулярных масс, тогда как монодисперсные ПЭГ обычно являются очищенными из гетерогенных смесей и, следовательно, имеют одну длину цепи и молекулярную массу. Дискретные ПЭГ представляют собой соединения, которые синтезируют поэтапно, а не в процессе полимеризации. Дискретные ПЭГ имеют одну молекулу с определенной и заданной длиной цепи.

[96] В данном контексте «антитело» использовано в самом широком смысле и включает, в частности, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, моноспецифические антитела, полиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), а также фрагменты антител, которые демонстрируют требуемую

биологическую активность, при условии, что фрагмент антитела содержит необходимое количество центров присоединения для линкера лекарственного препарата. Нативная форма антитела представляет собой тетрамер и состоит из двух одинаковых пар цепей иммуноглобулина, и каждая пара содержит одну легкую цепь и одну тяжелую цепь. В каждой паре переменные области легкой и тяжелой цепи (VL и VH) вместе отвечают, главным образом, за связывание с антигеном. Переменные домены легкой цепи и тяжелой цепи состоят из каркасной области, прерываемой тремя гиперпеременными областями, также называемыми «областями, определяющими комплементарность» или «CDR». Константные области могут распознаваться и взаимодействовать с иммунной системой (см., например, Janeway *et al.*, 2001, *Immunol. Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, Нью-Йорк). Антитело может быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса. Антитело может быть получено из любого пригодного вида. В некоторых вариантах реализации антитело имеет человеческое или мышье происхождение. Антитело может быть, например, человеческим, гуманизированным или химерным. Антитело или фрагмент антитела представляет собой иллюстративный нацеливающий агент, который соответствует конъюгату лиганда и лекарственного препарата (LDC) по данному изобретению или входит в него в качестве звена лиганда антитела.

[97] В некоторых аспектах антитело селективно и специфически связывается с эпитопом на гиперпролиферирующих клетках или гиперстимулированных клетках млекопитающих (т.е. патологических клетках), причем указанный эпитоп предпочтительно проявляется или является более характерным для патологических клеток, в отличие от нормальных клеток, или предпочтительно проявляется или является более характерным для нормальных клеток вблизи патологических клеток, в отличие от нормальных клеток, не локализованных у патологических клеток. В таких аспектах клетки млекопитающего обычно являются клетками человека. Другие аспекты антител, включенные в термин «звенья лиганда», описаны

вариантами реализации для конъюгатов лиганда и лекарственного препарата.

[98] В данном контексте «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, т.е. отдельные антитела, входящие в состав популяции, являются идентичными, за исключением возможных естественных мутаций, которые могут присутствовать в незначительном количестве. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, направленными против одного антигенного сайта. Модификатор «моноклональный» указывает на характер антитела как полученного из по существу однородной популяции антител, и его не следует толковать как требующий получения антитела каким-либо конкретным способом.

[99] «Антиген» представляет собой структуру, которая может селективно связываться с неконъюгированным антителом или его фрагментом, или с ADC, содержащим звено лиганда антитела, соответствующее указанному антителу или его фрагменту, или содержащее его. В некоторых аспектах антиген представляет собой внеклеточно доступный белок клеточной поверхности, гликопротеин или углевод, предпочтительно проявляемый патологическими или другими нежелательными клетками, по сравнению с нормальными клетками. В некоторых случаях нежелательные клетки, содержащие антиген, представляют собой гиперпролиферирующие клетки у млекопитающего. В других случаях нежелательные клетки, содержащие антиген, представляют собой гиперактивированные иммунные клетки у млекопитающего. В других аспектах специфически связанный антиген присутствует в определенном окружении гиперпролиферирующих клеток или гиперактивированных иммунных клеток у млекопитающего, в отличие от окружения, обычно воздействующего на нормальные клетки в отсутствие таких патологических клеток. В других аспектах антиген клеточной поверхности способен к интернализации при селективном связывании соединения ADC, и ассоциируется с клетками, которые являются определенными для того окружения, в котором встречаются гиперпролиферирующие или гиперстимулированные иммунные клетки, в отсутствие таких патологических клеток. Антиген представляет

собой иллюстративный нацеливающий фрагмент конъюгата антитела и лекарственного препарата, причем его направляющее звено лиганда антитела соответствует антителу или входит в антитело к целевому антигену и может предпочтительно распознавать указанный антиген посредством селективного связывания.

[100] Антигены, связанные с раковыми клетками, которые доступны для ADC на клеточной поверхности, включают, в качестве примера, но не ограничения, CD19, CD70, CD30, CD33, CD48, NTB-A, $\alpha\nu\beta 6$ и CD123.

[101] В данном контексте термин «конъюгат антитела и лекарственного препарата» или «ADC» относится к остатку антитела, упоминаемому в некоторых аспектах как звено лиганда антитела, ковалентно присоединенному к звену лекарственного препарата через промежуточное линкерное звено. Зачастую указанный термин относится к совокупности (т.е. группе или множеству) соединений конъюгатов, имеющих одинаковое звено лиганда антитела, звено лекарственного препарата и линкерное звено, которые в некоторых аспектах имеют переменное содержание и/или распределение фрагментов линкера и лекарственного препарата, присоединенных к каждому антителу (как, например, если количество звеньев лекарственного препарата (D) в любых двух соединениях ADC во множестве таких соединений является одинаковым, но расположение сайтов их присоединения к нацеливающему фрагменту является различным). В таких случаях ADC описывают по усредненному содержанию лекарственного препарата в соединениях конъюгатах. Среднее количество звеньев лекарственного препарата на звено лиганда антитела или его фрагмент в композиции ADC (т.е. усредненное количество для группы соединений конъюгатов ADC, которые в некоторых аспектах различаются, главным образом, по количеству конъюгированных звеньев лекарственного препарата на одно звено лиганда антитела в каждом из таких соединений ADC, которые присутствуют в данной группе, и/или по их положению). В таком контексте p представляет собой число от около 2 до около 24, или от около 2 до около 20, и обычно составляет около 2, около 4 или около 8. В других

контекстах p представляет собой число звеньев лекарственного препарата, которые ковалентно связаны с одним звеном лиганда антитела в ADC в данной группе соединений конъюгатов антитела и лекарственного препарата, в которой соединения в указанной группе в некоторых аспектах различаются, главным образом, по количеству и/или положению конъюгированных звеньев лекарственного препарата. В данном контексте p обозначают как p' , и представляет собой целое число от 1 до 24 или от 1 до 20, обычно от 1 до 12 или от 1 до 10, и более типично от 1 до 8.

[102] Среднее количество звеньев лекарственного препарата на единицу лиганда антитела в препарате, полученном в результате реакции конъюгации, можно охарактеризовать стандартными способами, такими как масс-спектропия, иммуноферментный твердофазный анализ, ГИХ и/или ВЭЖХ. Также можно определить количественное распределение соединений конъюгатов в отношении p' . В некоторых случаях разделение, очистку и получение характеристик однородных соединений конъюгатов лиганда и лекарственного препарата, в которых p' имеет определенное значение, можно осуществлять из композиций конъюгата лиганда и лекарственного препарата с другим содержанием лекарственного препарата с помощью, например, обращенно-фазовой ВЭЖХ или электрофореза.

[103] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лекарственного препарата или конъюгата антитела в указанном лекарстве, эффективному для лечения заболевания или расстройства у млекопитающего. В случае рака, терапевтически эффективное количество лекарственного препарата может снижать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и, предпочтительно, останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферийные органы; подавлять (т.е. замедлять до некоторой степени и, предпочтительно, останавливать) метастаз опухоли; подавлять до некоторой степени рост опухоли; и/или облегчать до некоторой степени симптомы, связанные с раком. Если лекарство может подавлять рост и/или убивать существующие раковые клетки,

оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. В случае противораковой терапии эффективность можно измерить, например, оценкой времени до прогрессирования заболевания (TTP) и/или определением частоты ответов (RR).

[104] «Лечить», «лечение» и подобные термины, если иное не указано в контексте, относятся к терапевтическому лечению и профилактическим мерам для предупреждения рецидива, причем задача заключается в подавлении или замедлении (ослаблении) нежелательного физиологического изменения или расстройства, такого как развитие или распространение рака или повреждение ткани вследствие хронического воспаления. Обычно преимущественные или требуемые клинические результаты такого терапевтического лечения включают, но не ограничиваются этим, облегчение симптомов, уменьшение распространения заболевания, стабилизацию (то есть отсутствие ухудшения) состояния заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или ослабление болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), явные или не явные. «Лечение» также может означать продление продолжительности жизни или улучшение качества жизни по сравнению с ожидаемой продолжительностью жизни или качеством жизни без лечения. Субъекты, нуждающиеся в лечении, включают субъектов, уже страдающих от патологического состояния или расстройства, а также субъектов, склонных к приобретению такого патологического состояния или расстройства.

[105] В контексте рака термин «лечить» включает любое или все из подавления роста опухолевых клеток, раковых клеток или опухоли; подавления репликации опухолевых клеток или раковых клеток, подавления распространения опухолевых клеток или раковых клеток, снижения общей опухолевой нагрузки или уменьшения количества раковых клеток, или ослабления одного или более симптомов, связанных с раком.

[106] В данном контексте «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения. Соединение обычно содержит по меньшей мере одну аминогруппу и, соответственно, с указанной

аминогруппой можно получать соли присоединения кислот. Иллюстративные соли включают, но не ограничиваются этим, сульфатные, цитратные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, лактатные, салицилатные, гидроцитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-туолсолсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли.

[107] Фармацевтически приемлемая соль может подразумевать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоионом может быть любой органический или неорганический фрагмент, стабилизирующий заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре. В случаях, где частью фармацевтически приемлемой соли являются многозарядные атомы, может быть несколько противоионов. Поэтому фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов. Как правило, конъюгат антитела и лекарственного препарата представлен в форме фармацевтически приемлемой соли.

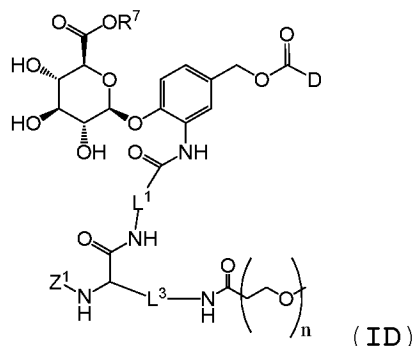
[108] Как правило, фармацевтически приемлемая соль выбрана из солей, описанных в публикации P. H. Stahl and C. G. Wermuth, ред., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Вайнхайм/Цюрих:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Выбор соли зависит от свойств, которыми должен обладать лекарственный продукт, включая надлежащую растворимость в воде при различных значениях pH, в зависимости от предполагаемого способа(-ов) введения, кристалличности, с характеристиками сыпучести и низкой гигроскопичности (т.е. поглощения воды в зависимости от относительной влажности), пригодными для работы и необходимого срока годности, который определяют по химической стабильности и

стабильности в твердом состоянии в ускоренных условиях (т.е. для определения разложения или изменения твердого состояния при хранении при 40 °С и относительной влажности 75%).

[109] Варианты реализации изобретения

[110] Ниже описаны многие варианты реализации данного изобретения, с последующим более подробным описанием компонентов, например, групп, реагентов и стадий, который применимы в способах по данному изобретению. Любой из выбранных вариантов реализации для определенных компонентов предложенных способов может относиться ко всем и каждому аспекту данного изобретения, описанного в данном документе, или может относиться к одному аспекту. Выбранные варианты реализации можно комбинировать друг с другом в любом сочетании, пригодном для получения соединения лекарственный препарат-линкер или его промежуточного соединения.

[111] В одной группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[112] или его соли, где:

[113] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[114] Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

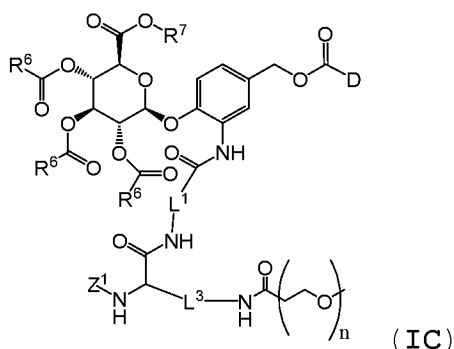
[115] R⁷ представляет собой C₁-C₈ алкил или необязательно замещенный фенил, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты,

[116] каждый из L¹ и L³ независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена,

необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; и нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[117] включающие стадии:

[118] приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** имеет структуру:

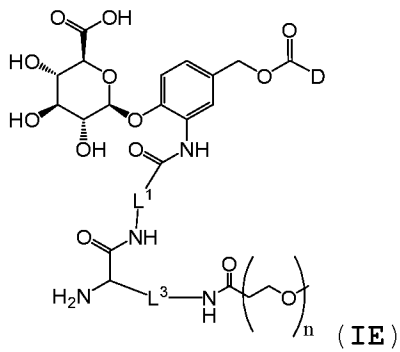


[119] или его соль, где:

[120] каждый из R⁶ независимо представляет собой C₁-C₈ алкил или необязательно замещенный фенил, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила; и остальные переменные группы являются такими, как описано выше,

[121] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с образованием соединения Формулы **ID** или его соли.

[122] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**:



[123] или его соли, где:

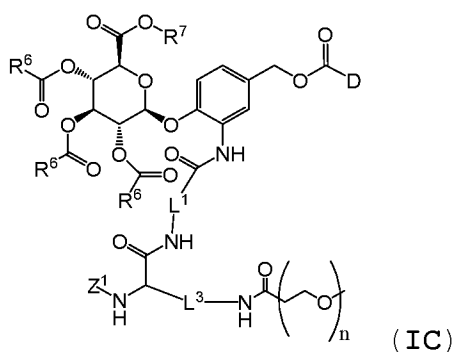
[124] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[125] каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; и

[126] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24;

[127] включающие стадии:

[128] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IC имеет структуру:



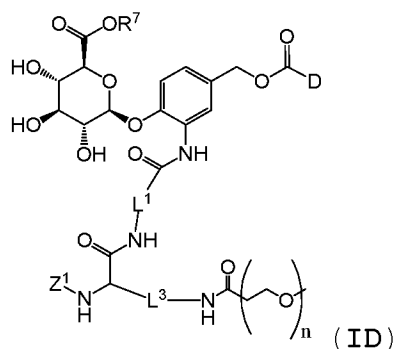
[129] или его соль, где:

[130] Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу; и

[131] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является

пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и остальные переменные группы являются такими, как описано выше,

[132] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:

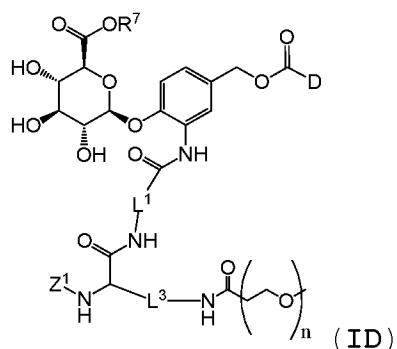


[133] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[134] (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID** с первым агентом для снятия защиты,

[135] где приведение в контакт указанного первого агента для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** или его соли.

[136] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[137] или его соли, где:

[138] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[139] Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

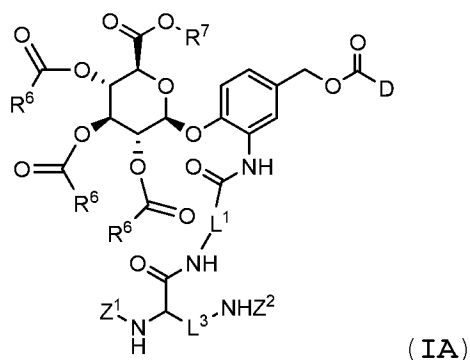
[140] каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

[141] R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

[142] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[143] включающие стадии:

[144] (а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** со вторым агентом для снятия защиты, где соединение Формулы **IA** имеет структуру:



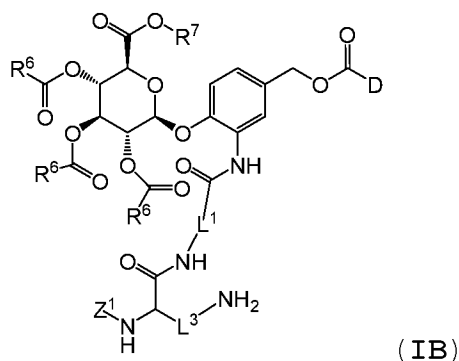
[145] или его соль, где:

[146] Z^2 представляет собой вторую применимую аминозащитную группу;

[147] каждый из R^6 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила;

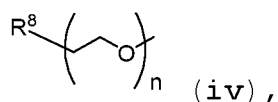
[148] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной

группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:



[149] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[150] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



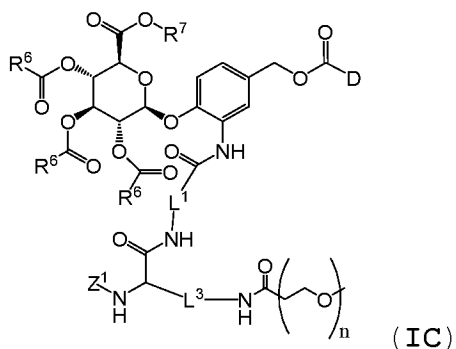
[151] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и

[152] нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 24, или

[153] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, в присутствии первого активирующего агента; и

[154] n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[155] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:

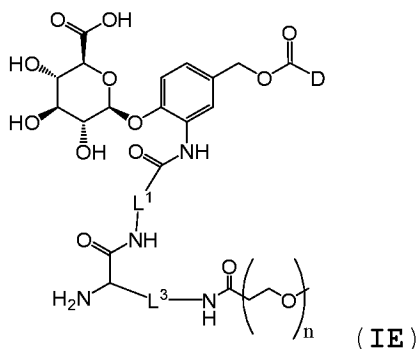


[156] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[157] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

[158] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы ID или его соли.

[159] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE:



[160] или его соли, где:

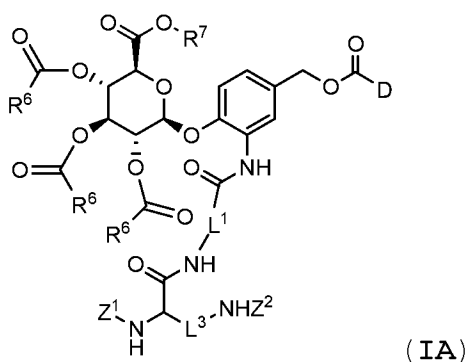
[161] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[162] каждый из L¹ и L³ независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; и

[163] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24;

[164] включающие стадии:

[165] (а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** имеет структуру:

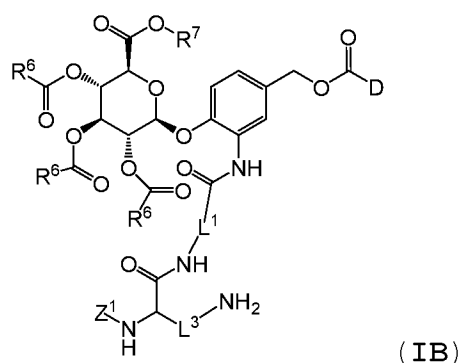


[166] или его соль, где:

[167] каждый из R^6 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)$ – образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила;

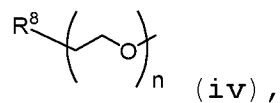
[168] каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и остальные переменные группы являются такими, как описано ранее,

[169] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:



[170] или его соли, где переменные группы являются такими, как описано ранее;

[171] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:

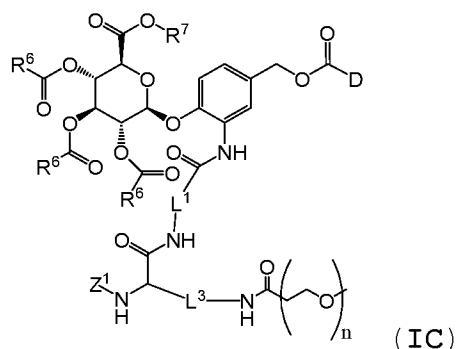


[172] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир;
и

[173] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[174] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-\text{COOH}$, и нижний индекс n представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента в пригодном растворителе; и

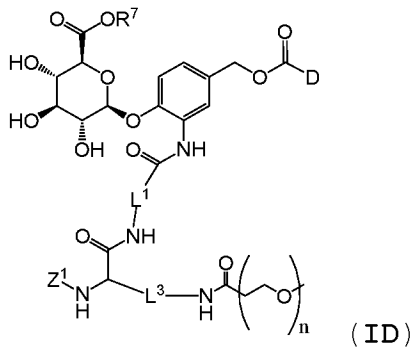
[175] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



[176] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[177] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

[178] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:

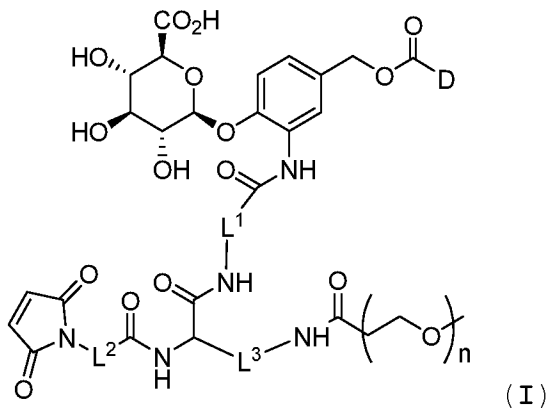


[179] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[180] (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы ID с первым агентом для снятия защиты,

[181] где приведение в контакт указанного первого агента для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z¹ для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE или его соли.

[182] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер Формулы I:



[183] или его соли, где:

[184] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

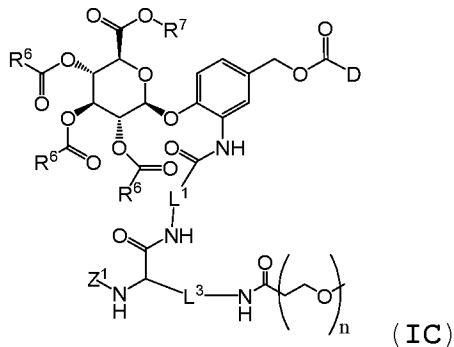
[185] каждый из L¹, L² и L³ независимо представляет собой группу, выбранную из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно

замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; и

[186] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[187] включающие стадии:

[188] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное соединение Формулы **IC** имеет структуру:

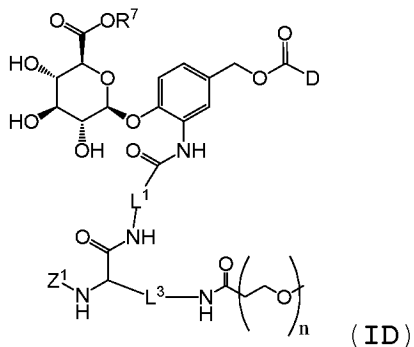


[189] или его соль, где:

[190] Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу; и

[191] остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

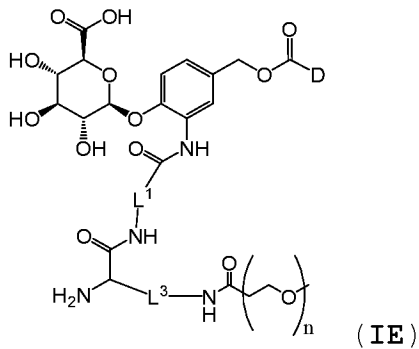
[192] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[193] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

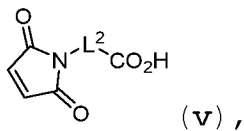
[194] (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID** с первым агентом для снятия защиты,

[195] где приведение в контакт указанного агента для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z^1 для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**:



[196] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

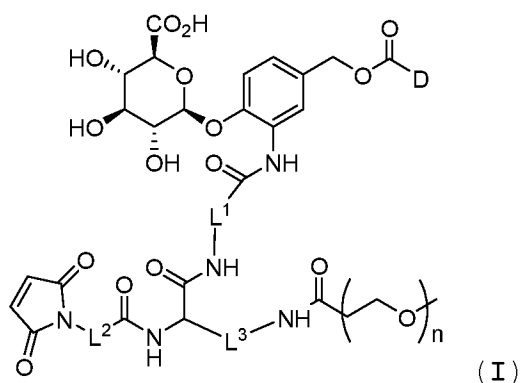
[197] (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** в пригодном растворителе с соединением Формулы **v**:



[198] или его соли, где L^2 является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента,

[199] где указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или соединения лекарственный препарат-линкер.

[200] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер или соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I**:



[201] или его соли, где:

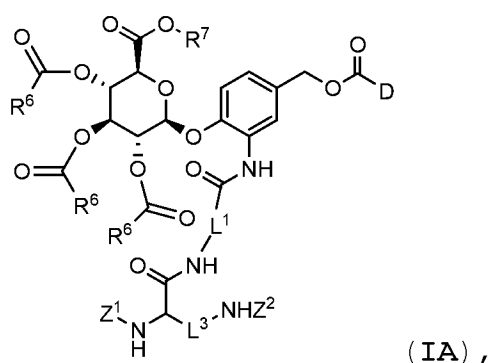
[202] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[203] каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; и

[204] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[205] включающие стадии:

[206] (a) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** имеет структуру:



[207] или его соль, где:

[208] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует

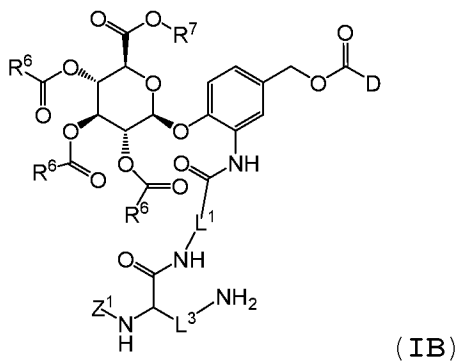
сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты,

[209] каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно;

[210] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24; и

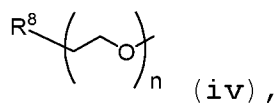
[211] остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

[212] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:



[213] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[214] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:

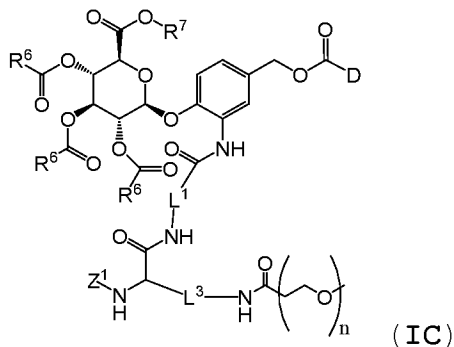


[215] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и

[216] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[217] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, в присутствии первого активирующего агента, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

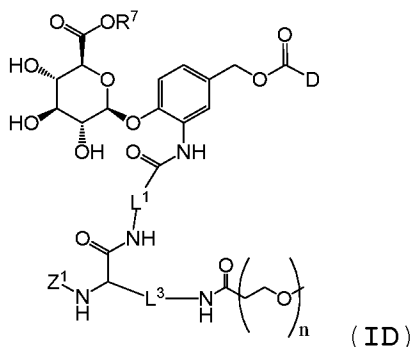
[218] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



[219] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[220] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

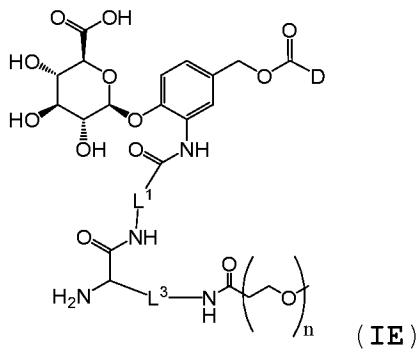
[221] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[222] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

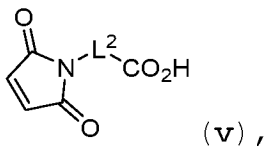
[223] (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID** с первым агентом для снятия защиты,

[224] где указанное приведение в контакт с первым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z¹ для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**:



[225] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

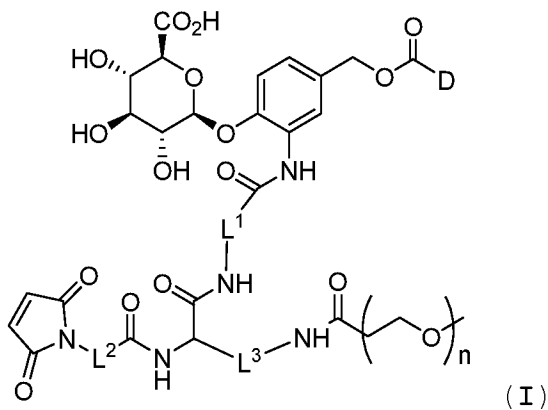
[226] (е) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** с соединением Формулы **v**:



[227] или его соли, где L^2 является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента,

[228] где указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или соединения лекарственный препарат-линкер.

[229] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер или соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I**:



[230] или его соли, где:

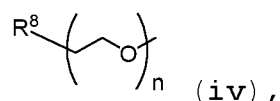
[231] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[232] каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой группу, выбранную из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; и

[233] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[234] включающие стадии:

[235] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:

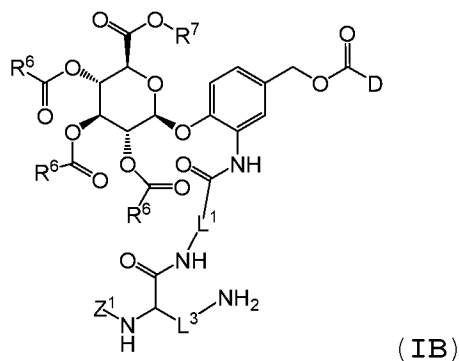


[236] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и

[237] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[238] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, в присутствии первого активирующего агента, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[239] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** имеет структуру:



[240] или его соль, где:

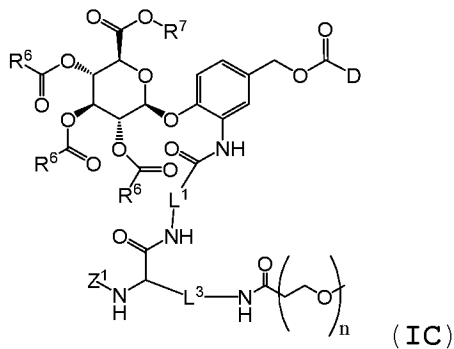
[241] Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

[242] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

[243] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24; и

[244] остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

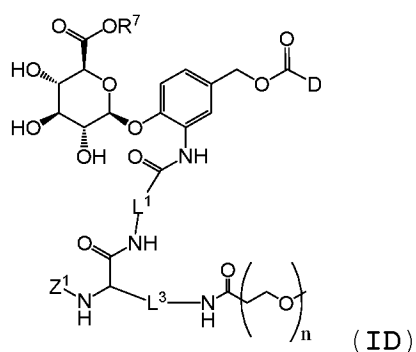
[245] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



[246] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[247] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

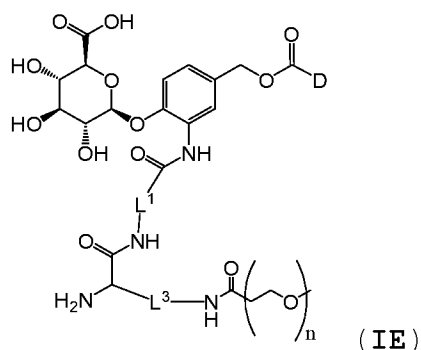
[248] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление гидроксил-защитных групп с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[249] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

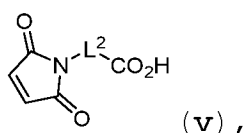
[250] (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы ID с первым агентом для снятия защиты,

[251] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z¹ для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE:



[252] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[253] (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE с соединением Формулы v:



[254] или его соли, где L² является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента, причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы v обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный

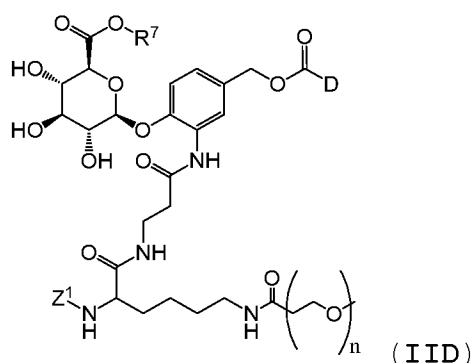
[263] или его соль, где:

[264] каждый из R^6 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила;

[265] и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

[266] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIIC** или его соли.

[267] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IID**:



[268] или его соли, где:

[269] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[270] Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

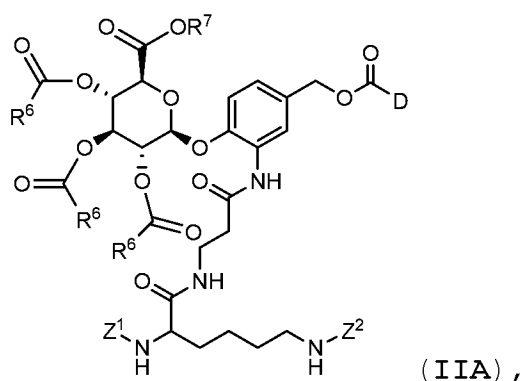
[271] R^7 представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

[272] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[273] включающие стадии:

[274] (a) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIA** со вторым агентом для

снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IIA** имеет структуру:

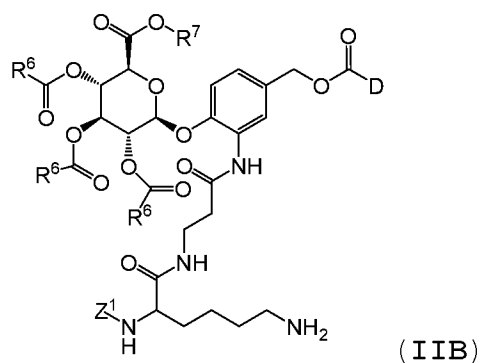


[275] или его соль, где:

[276] Z^2 представляет собой вторую применимую аминозащитную группу,

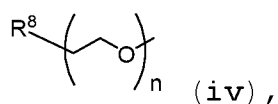
[277] каждый из R_6 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила,

[278] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB**:



[279] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

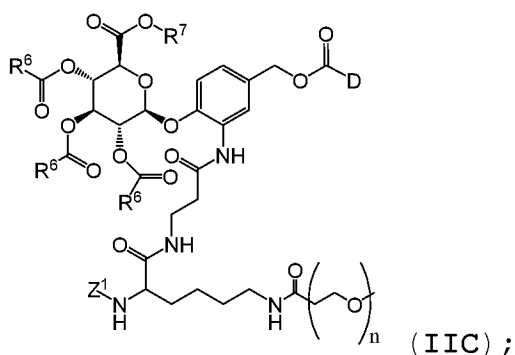
[280] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



[281] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[282] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента; и

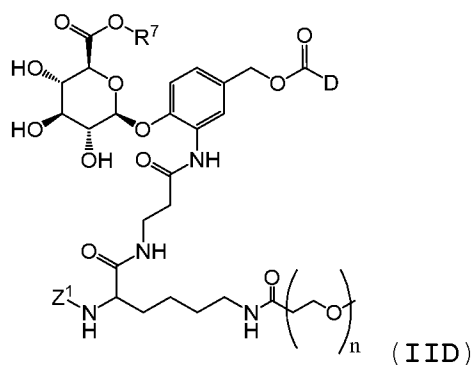
[283] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC**:



[284] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

[285] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IID** или его соли.

[286] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IID**:



[287] или его соли, где:

[288] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

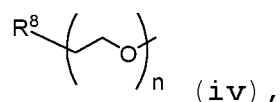
[289] Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

[290] R⁷ представляет собой C₁-C₈ алкил или необязательно замещенный фенил, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

[291] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[292] включающие стадии:

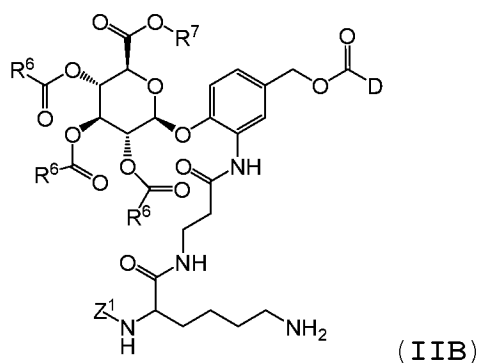
[293] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIB в пригодном растворителе с соединением Формулы iv:



[294] где R⁸ представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[295] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IB с соединением Формулы iv, в котором R⁸ представляет собой -COOH, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента,

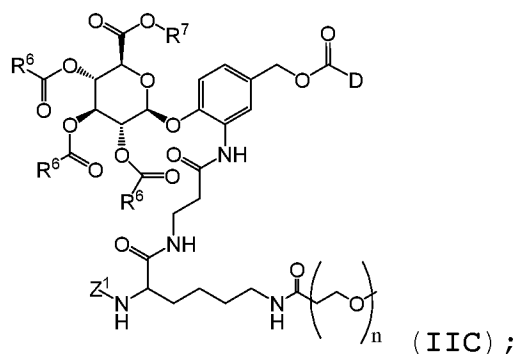
[296] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IIB имеет структуру:



[297] или его соль, где:

[298] каждый из R_6 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)$ – образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила; и остальные переменные группы являются такими, как описано выше; и

[299] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIC:

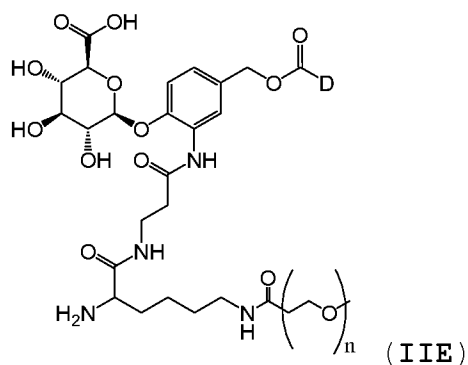


[300] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[301] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

[302] где приведение в контакт указанного реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IID или его соли.

[303] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы IIE:



[304] или его соли, где:

[305] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и

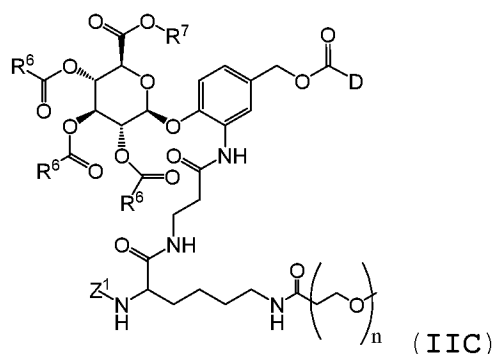
[306] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24;

[307] включающие стадии:

[308] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; и

[309] (d) приведения в контакт продукта стадии (c) с агентом для снятия защиты, где указанный агент для снятия защиты представляет собой водосодержащий раствор пригодного основания,

[310] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IIC имеет структуру:



[311] или его соль, где:

[312] Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

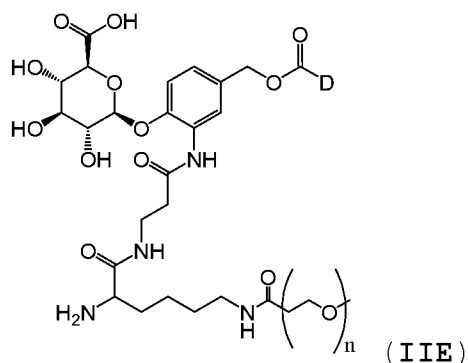
[313] каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой C₁-C₈ алкил или необязательно замещенный фенил, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует

сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

[314] остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, и

[315] где указанное приведение в контакт на стадиях (с) и (d) обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **III E**.

[316] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **III E**:



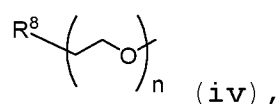
[317] или его соли, где:

[318] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и

[319] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[320] включающие стадии:

[321] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **III B** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:

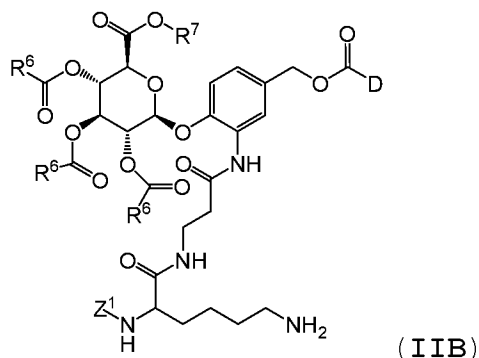


[322] где R⁸ представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

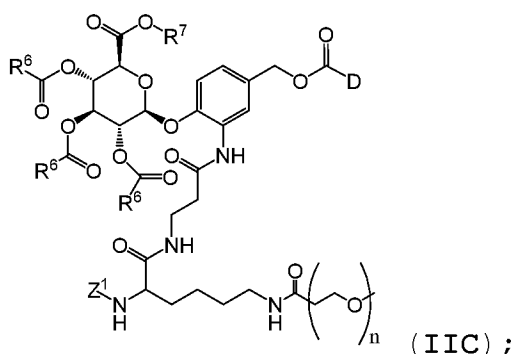
[323] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R⁸ представляет собой -COOH, и n представляет собой

целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента,

[324] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** имеет структуру:



[325] указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:

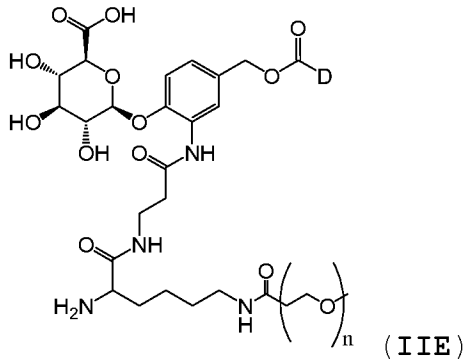


[326] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; и

[327] (d) приведения в контакт продукта стадии (с) со вторым агентом для снятия защиты, где второй указанный агент для снятия защиты представляет собой водосодержащий раствор пригодного основания,

[328] где указанное приведение в контакт на стадиях (с) и (d) обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIE**.

[329] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IIE**:



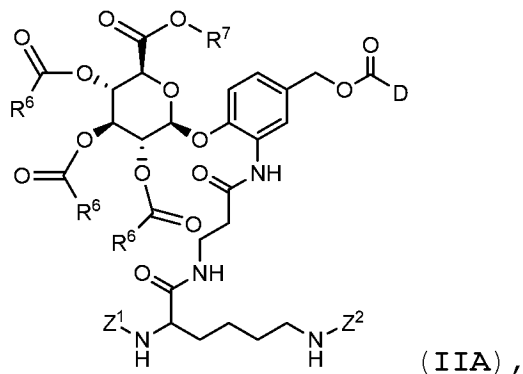
[330] или его соли, где:

[331] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и

[332] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[333] включающие стадии:

[334] (a) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIA со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IIA имеет структуру:



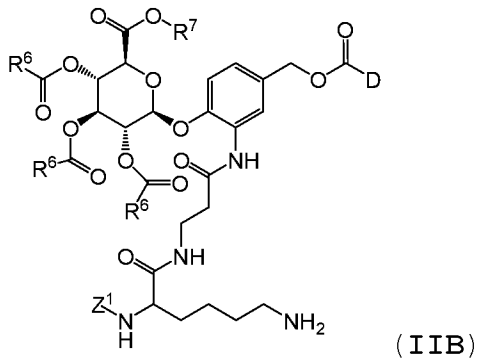
[335] или его соль, где:

[336] каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно;

[337] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

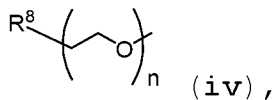
[338] где указанное приведение в контакт со вторым для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной

группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB**:



[339] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

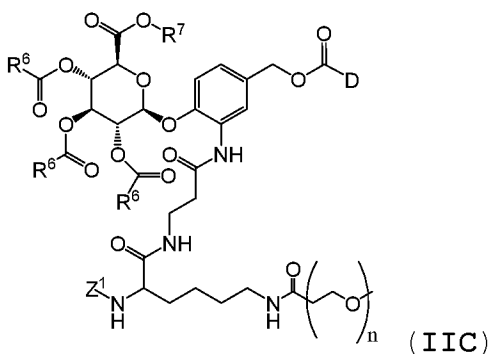
[340] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



[341] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[342] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента; и

[343] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC**:



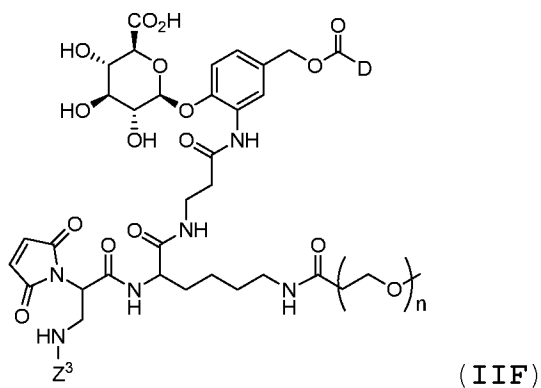
[344] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[345] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; и

[346] (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, где первый указанный агент для снятия защиты представляет собой водосодержащий раствор пригодного основания,

[347] где указанное приведение в контакт на стадиях (с) и (d) обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIE** или его соли.

[348] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF**:



[349] или его соли, где:

[350] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[351] Z³ представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой; и

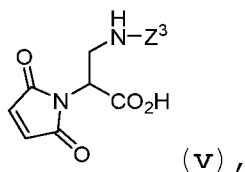
[352] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[353] включающие стадии:

[354] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; и

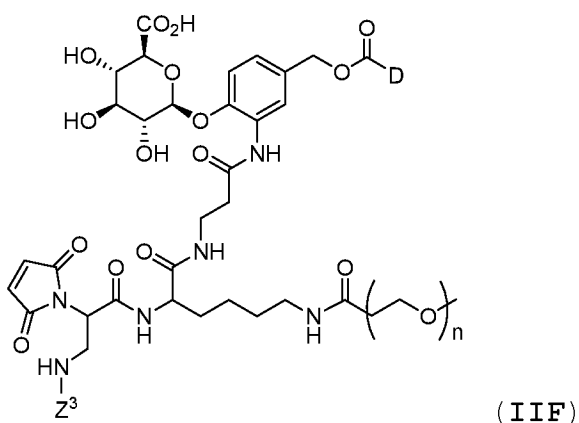
[363] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

[364] приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIE** в пригодном растворителе с соединением Формулы **v**:



[365] или его соли в присутствии первого активирующего агента, причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF** или его соли.

[366] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF**:



[367] или его соли, где:

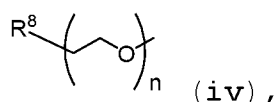
[368] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[369] Z^3 представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой; и

[370] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[371] включающие стадии:

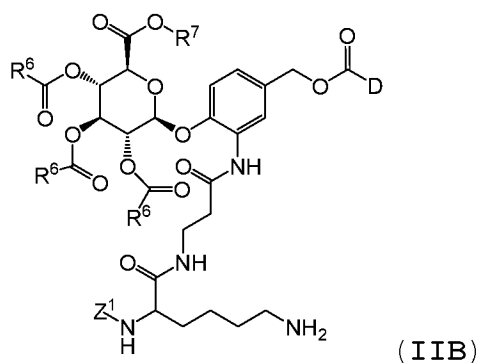
[372] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



[373] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[374] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-\text{COOH}$, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента;

[375] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** имеет структуру:

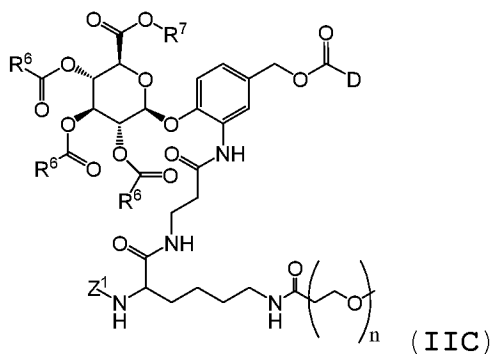


[376] где Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

[377] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-\text{OR}^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

[378] остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

[379] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC**:



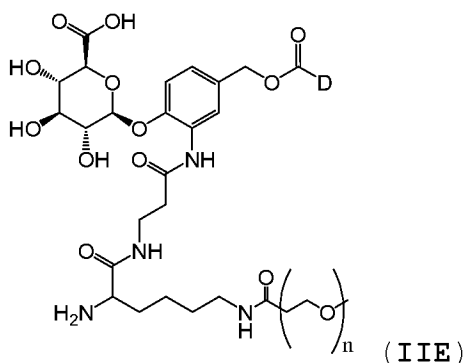
[380] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[381] (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; и

[382] (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, где первый указанный агент для снятия защиты представляет собой водосодержащий раствор пригодного основания,

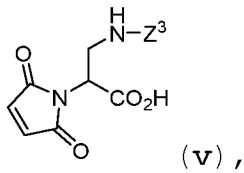
[383] где указанное приведение в контакт на стадиях (с) и (d) обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIE;

[384] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IIE имеет структуру:



[385] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и

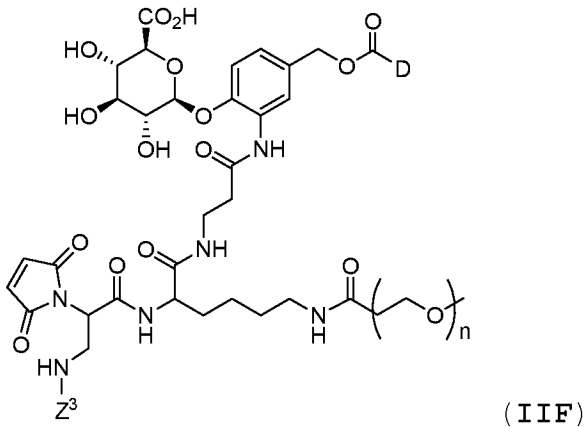
[386] (е) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIE с соединением Формулы v:



[387] или его соли в присутствии второго активирующего агента,

[388] где указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF** или его соли.

[389] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения промежуточных соединений лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF**:



[390] или его соли, где:

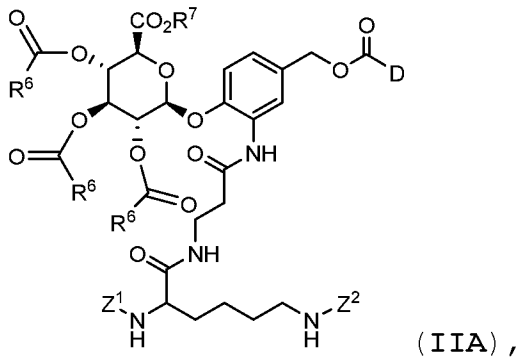
[391] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата;

[392] Z³ представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой; и

[393] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[394] включающие стадии:

[395] (a) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIA** со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IIA** имеет структуру:



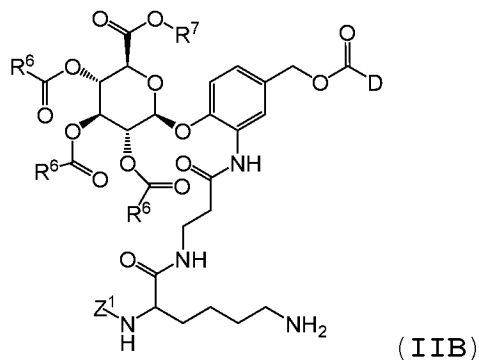
[396] или его соль, где:

[397] Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

[398] Z^2 представляет собой вторую применимую аминозащитную группу;

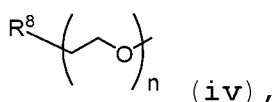
[399] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1 - C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

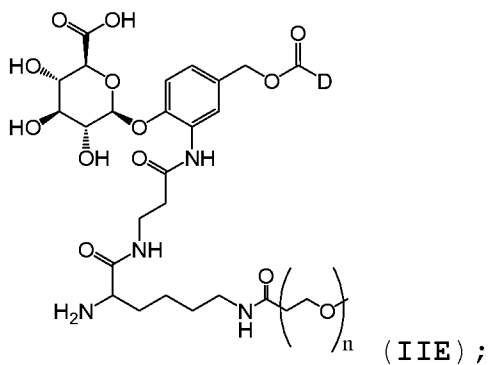
[400] где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием соединения Формулы IIB:



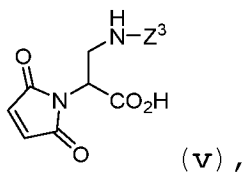
[401] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[402] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIB в пригодном растворителе с соединением Формулы iv:



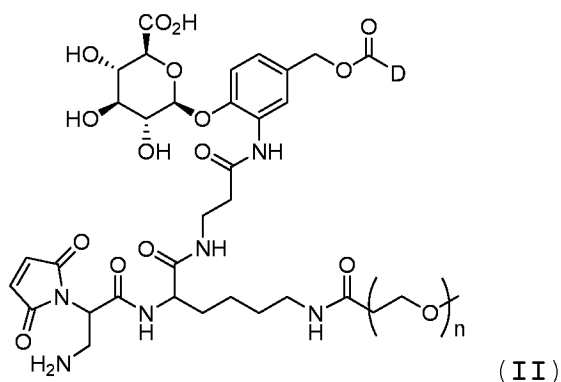


[410] (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIE с соединением Формулы v:



[411] где Z^3 является таким, как описано ранее, в присутствии второго активирующего агента с получением промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIF или его соли.

[412] В других вариантах реализации в данном документе предложены способы получения соединений лекарственный препарат-линкер Формулы II:



[413] или его соли, где:

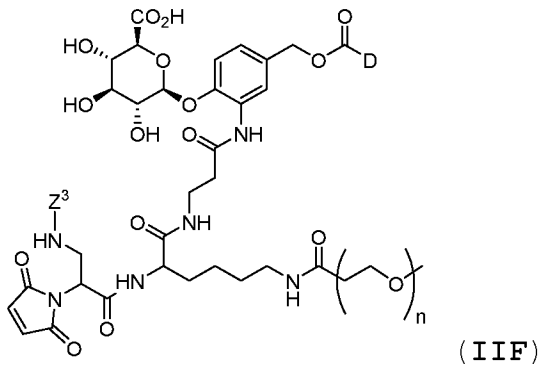
[414] D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и

[415] нижний индекс n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24,

[416] включающие стадии:

[417] приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIF с третьим агентом для

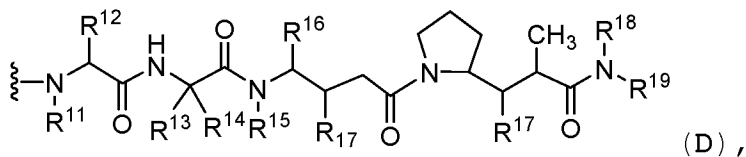
снятия защиты, который находится в водосодержащем кислотном растворителе, где соединение Формулы **IIF** имеет структуру:



[418] или его соль, где Z^3 представляет собой третью аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, и остальные переменные группы являются такими, как описано ранее; и

[419] где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF** получено в соответствии с любым из предшествующих способов, обеспечивающих получение указанного соединения.

[420] В выбранных вариантах реализации любого из предшествующих способов, звено ауристатинового лекарственного препарата (D) в соединениях Формулы **I**, Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IE**, Формулы **II**, Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **IID**, Формулы **IIE** и/или Формулы **IIF** имеет структуру:



[421] где волнистая линия означает ковалентное связывание D с остальной частью промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер в структуре соединения лекарственный препарат-линкер, где

[422] R^{11} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_8 алкила;

[423] R^{12} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 алкила, C_3 - C_8 карбоцикла, арила, C_1 - C_8 алкиларила, C_1 - C_8 алкил- (C_3 - C_8 карбоцикла), C_3 - C_8 гетероцикла и C_1 - C_8 алкил- (C_3 - C_8 гетероцикла);

[424] R^{13} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла);

[425] R^{14} выбран из группы, состоящей из H и метила,

[426] или R^{13} и R^{14} вместе образуют карбоциклическое кольцо и имеют формулу $(CR^aR^b)_n$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 карбоцикла, и n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 и 6;

[427] R^{15} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила;

[428] R^{16} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла);

[429] каждый R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла и O- (C_1-C_8 алкила);

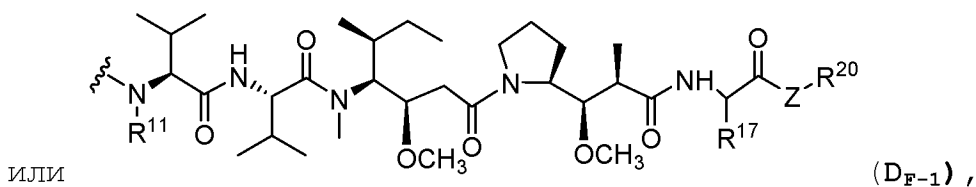
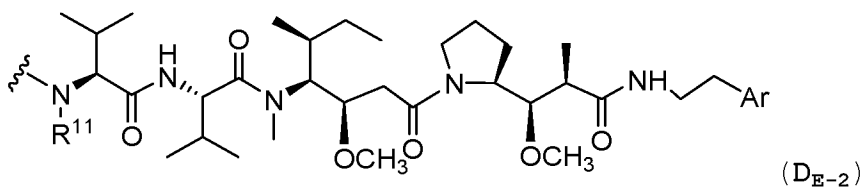
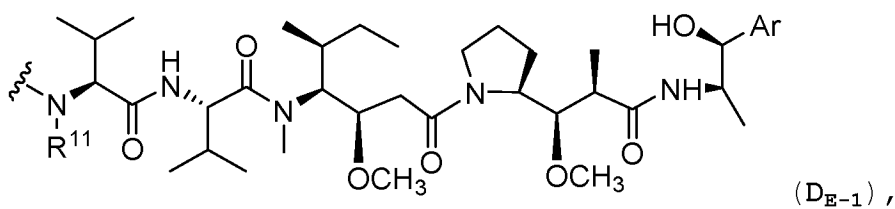
[430] R^{18} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила;

[431] R^{19} выбран из группы, состоящей из $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2$ -арила, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ гетероцикла), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ и $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ карбоцикла);

[432] Z представляет собой -O- или -NH-; и

[433] R^{20} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, арила и C_3-C_8 гетероциклила.

[434] В некоторых из таких вариантов реализации звено ауристатинового лекарственного препарата представлено структурой Формулы D_{E-1} , D_{E-2} или D_{F-1} :



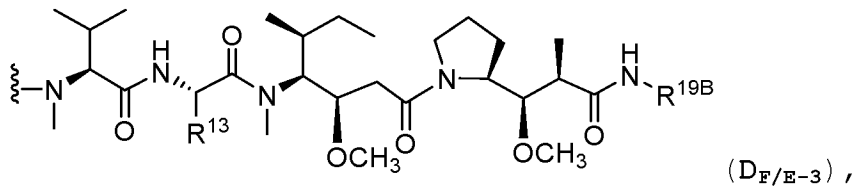
[435] где Ar представляет собой необязательно замещенный фенил или C₃-C₈ гетероциклил.

[436] В некоторых вариантах реализации звено ауристатинового лекарственного препарата в соединениях Формулы I, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC, Формулы ID, Формулы IE, Формулы II, Формулы IIA, Формулы IIB, Формулы IIC, Формулы IID, Формулы IIE и/или Формулы IIF в любом из предшествующих способов имеет Формулу D_{E-1}, D_{E-2} или D_{F-1}, в которой R¹¹ предпочтительно представляет собой метил.

[437] В других вариантах реализации звено ауристатинового лекарственного препарата в соединениях Формулы I, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC, Формулы ID, Формулы IE, Формулы II, Формулы IIA, Формулы IIB, Формулы IIC, Формулы IID, Формулы IIE и/или Формулы IIF в любом из предшествующих способов имеет структуру Формулы D_{E-1} или D_{E-2}, в которой Ar предпочтительно представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2-пиридил.

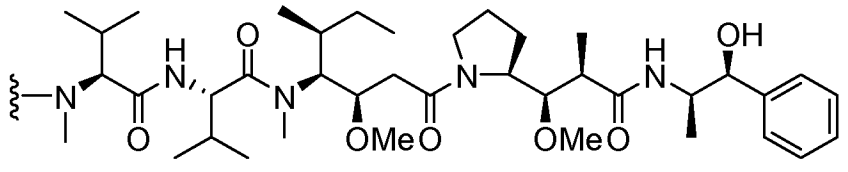
[438] В других вариантах реализации звено ауристатинового лекарственного препарата в соединениях Формулы I, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC, Формулы ID, Формулы IE, Формулы II, Формулы IIA, Формулы IIB, Формулы IIC, Формулы IID, Формулы IIE и/или Формулы IIF в любом из предшествующих способов представлено Формулой D_{F-1}, предпочтительно -Z- представляет собой -O-, и R²⁰ представляет собой низший алкил. Альтернативно, предпочтительно Z представляет собой -NH-, и R²⁰ представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил.

[439] В более предпочтительных вариантах реализации звено ауристатинового лекарственного препарата в соединениях Формулы I, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC, Формулы ID, Формулы IE, Формулы II, Формулы IIA, Формулы IIB, Формулы IIC, Формулы IID, Формулы IIE и/или Формулы IIF в любом из предшествующих способов имеет структуру D_{F/E-3}:



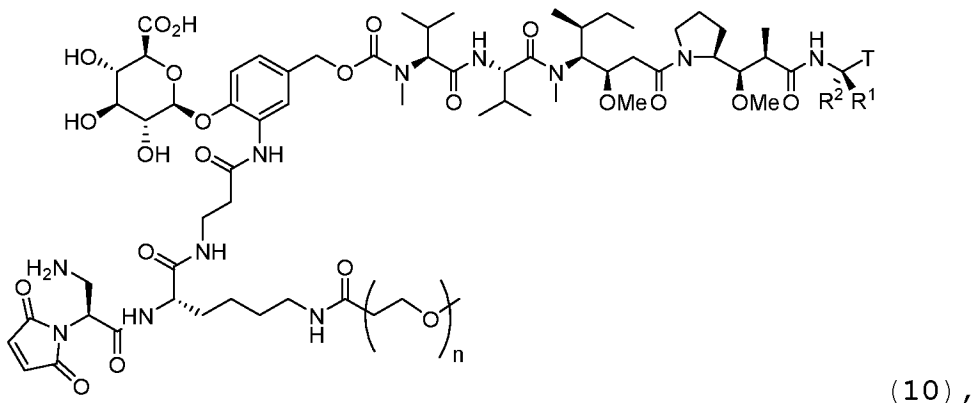
[440] где R¹³ представляет собой изопропилили -CH₂-CH(CH₃)₂, и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолилили -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph; и волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[441] В особенно предпочтительных вариантах реализации звено ауристатинового лекарственного препарата в соединениях Формулы I, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC, Формулы ID, Формулы IE, Формулы II, Формулы IIA, Формулы IIB, Формулы IIC, Формулы IID, Формулы IIE и/или Формулы IIF в любом из предшествующих способов имеет структуру:



[442] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[443] В другой группе вариантов реализации в данном документе предложены способы получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10:



[444] или его соли, где:

[445] n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24;

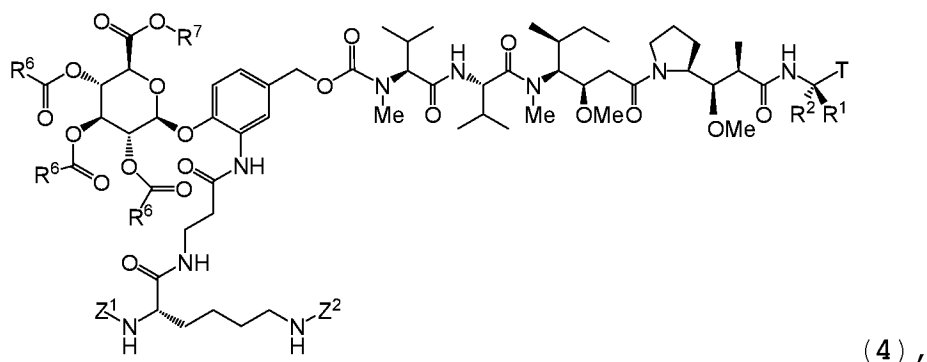
[446] R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

[447] R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

[448] R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил, C_5-C_{10} гетероарил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ или $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил;

[449] причем указанный способ включает стадии:

[450] (а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 4:

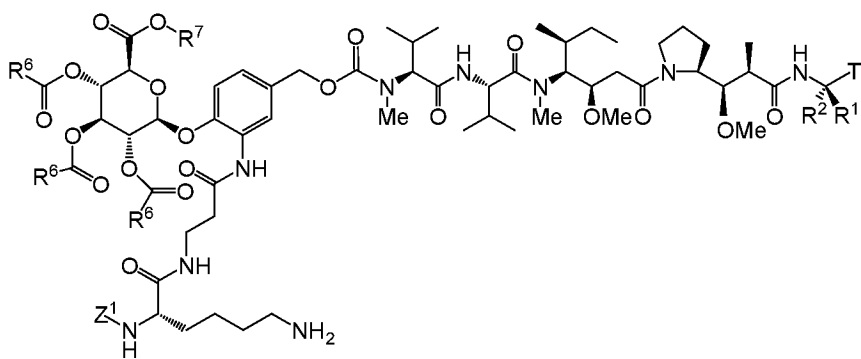


[451] где

[452] каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_8 алкил или необязательно замещенный фенил, так что $R^6C(=O)-$ образует ацильную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты, и

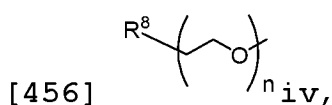
[453] каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно,

[454] со вторым агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 5:



(5);

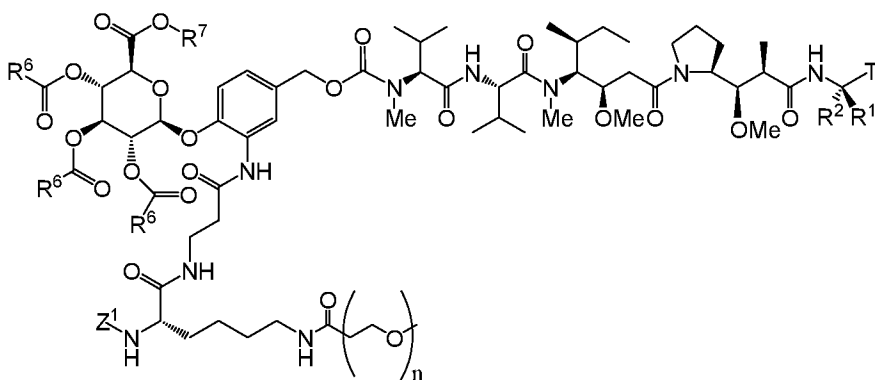
[455] (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 5 в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



[457] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, или

[458] (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 5 с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, и n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, в присутствии первого активирующего агента;

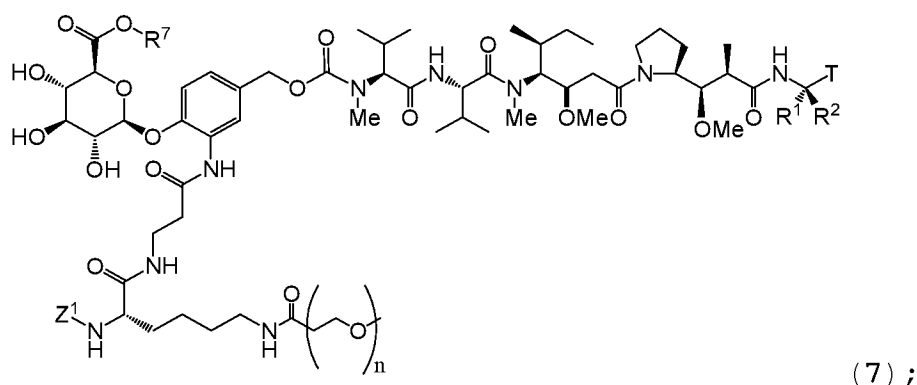
[459] где указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 6:



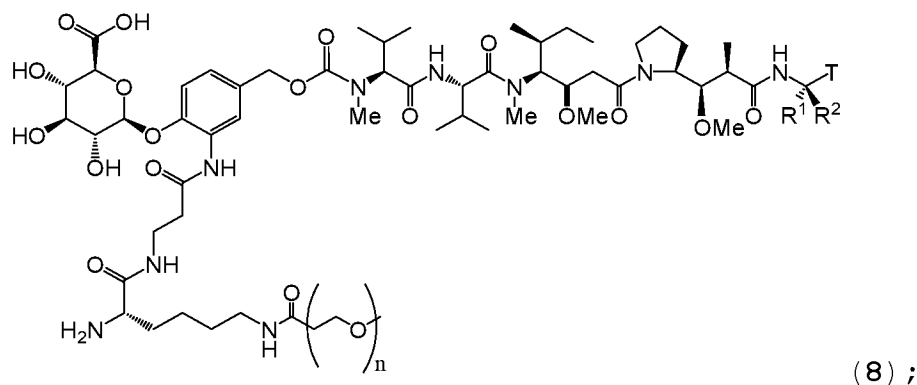
(6);

[460] (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 6 с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, причем указанное приведение в контакт с реактивом

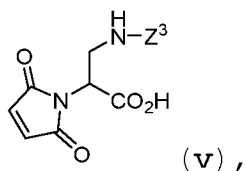
Гриньяра или галогенидом алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 7:



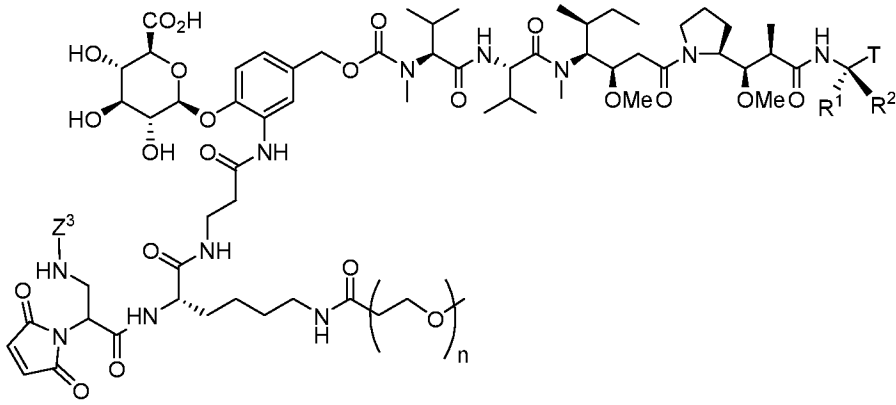
[461] (d) приведения в контакт соединения Формулы 7 с водным раствором пригодного основания, причем указанное приведение в контакт обеспечивает удаление защитных групп Z^1 для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8:



[462] (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8 в пригодном растворителе с соединением Формулы v:



[463] где Z^3 представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, в присутствии второго активирующего агента, причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы v обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 9:

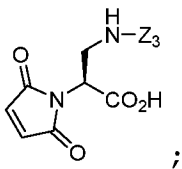


[464] и

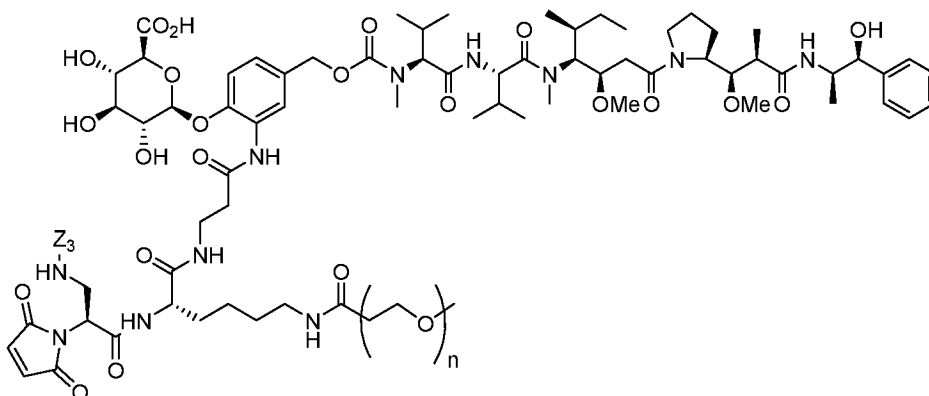
[465] (f) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 9 с третьим агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт обеспечивает удаление аминозащитной группы Z^3 с образованием соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10.

[466] В некоторых предпочтительных вариантах реализации переменные группы в соединении лекарственный препарат-линкер Формулы 10 являются следующими: R_1 представляет собой водород или метил, R_2 представляет собой водород, и T представляет собой $-CH(OR_4)R_5$, где R_4 представляет собой водород или метил, и R_5 представляет собой C_6-C_{10} арил, например, необязательно замещенный фенил. Более предпочтительно, R_1 представляет собой метил, R_2 представляет собой водород, и T представляет собой $CH(OH)Ph$.

[467] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений лекарственный препарат-линкер Формулы 10 соединение Формулы v имеет следующую химическую структуру:

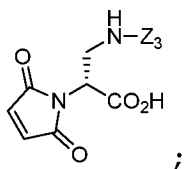


[468] и промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 имеет следующую химическую структуру:

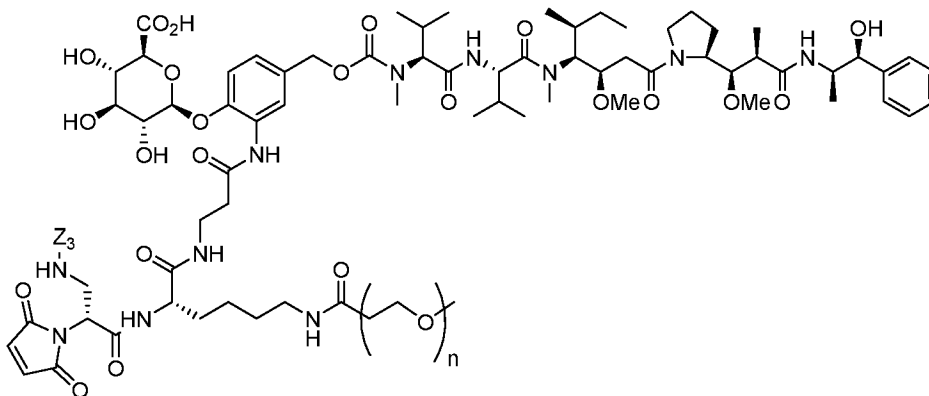


[469] где остальные переменные группы являются такими, как определено ранее.

[470] В некоторых вариантах реализации способов получения соединений лекарственный препарат-линкер Формулы 10 соединение Формулы v имеет следующую химическую структуру:

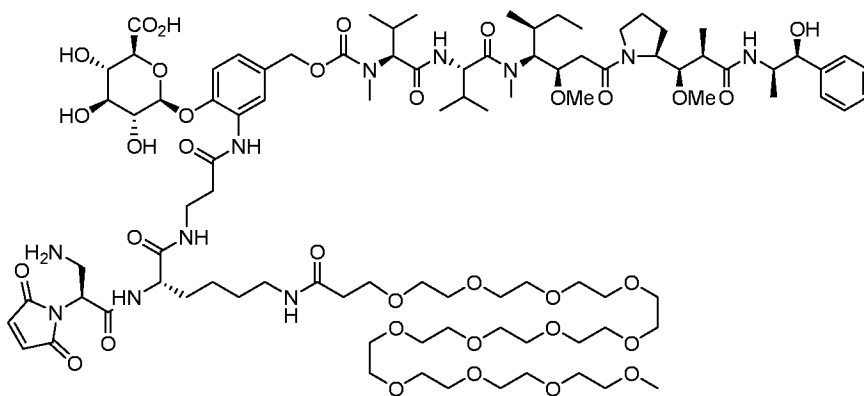


[471] и промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 имеет следующую химическую структуру:



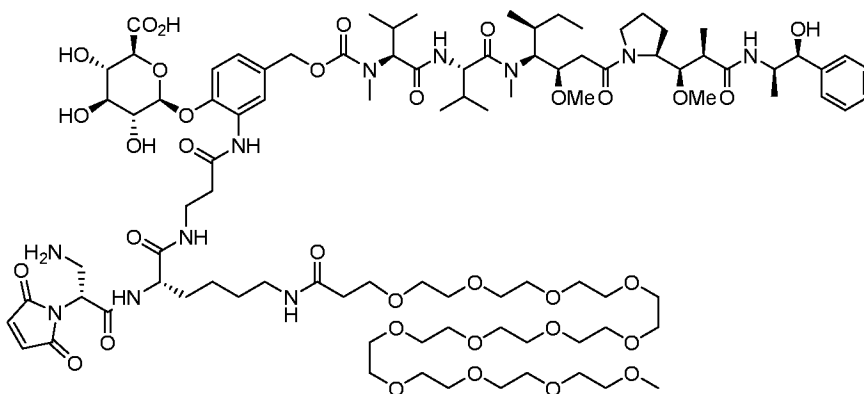
[472] где остальные переменные группы являются такими, как определено ранее.

[473] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру Формулы 10-(S) или Формулы 10-(R):



10- (S)

ИЛИ



10- (R) ,

[474] или их соли.

[475] В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих способов каждый R⁶ в промежуточных соединениях лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **4**, Формулы **5** и/или Формулы **6** представляет собой C₁-C₄ алкил. Более предпочтительно, каждый R⁶ представляет собой метил.

[476] В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих способов R⁷ в промежуточных соединениях лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **IID**, Формулы **4**, Формулы **5**, Формулы **6** и/или Формулы **7** представляет собой C₁-C₄ алкил. Более предпочтительно, R⁷ представляет собой метил.

[477] В особенно предпочтительных вариантах реализации каждый из R⁶ и R⁷ в промежуточных соединениях лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **4**, Формулы **5** и/или Формулы **6** представляет собой C₁-C₄ алкил. Особенно предпочтительными

являются варианты реализации, в которых каждый из R^6 и R^7 представляет собой метил.

[478] В выборочных вариантах реализации способов по данному изобретению L^1 в соединениях Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IE** и/или Формулы **I** представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_4-C_{10} гетероалкилен, предпочтительно L^1 представляет собой C_1-C_6 алкилен, и более предпочтительно L^1 представляет собой незамещенный C_2 алкилен.

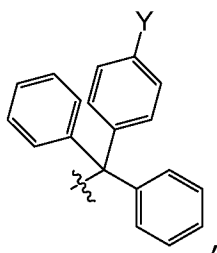
[479] В других выборочных вариантах реализации способов по данному изобретению L^2 в соединениях Формулы **I** и/или Формулы **v** представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_4-C_{10} гетероалкилен. Предпочтительно, L^2 представляет собой замещенный C_1-C_6 алкилен, и более предпочтительно L^2 представляет собой метилен, замещенный группой $-CH_2NH_2$ или CH_2NHZ^3 , где Z^3 представляет собой аминозащитную группу. В некоторых предпочтительных вариантах реализации L^2 представляет собой $-CH(CH_2NH\text{Boc})-$.

[480] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению L^3 в соединениях Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IE** и/или Формулы **I** представляет собой необязательно замещенный C_1-C_6 алкилен или необязательно замещенный C_4-C_{10} гетероалкилен. Предпочтительно, L^3 представляет собой C_1-C_6 алкилен, и более предпочтительно L^3 представляет собой незамещенный C_4 алкилен, и еще более предпочтительно L^3 представляет собой n -бутилен.

[481] В некоторых вариантах реализации способов по данному изобретению первая аминозащитная группа Z^1 в промежуточных соединениях лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **IID**, Формулы **4**, Формулы **6** и/или Формулы **7** представляет собой аминозащитную группу, которую можно селективно удалять посредством приведения в контакт указанного соединения с основанием. В некоторых предпочтительных вариантах реализации Z^1 представляет собой FMOC. Можно использовать различные основания для удаления Z^1 . Предпочтительные основания

включают NaOH, KOH, NaHCO₃ и LiOH. Наиболее предпочтительно, основание представляет собой LiOH.

[482] В выборочных вариантах реализации способов по данному изобретению вторая аминозащитная группа Z² в соединениях Формулы **IIA** и Формулы **4** представляет собой кислотонеустойчивую аминозащитную группу. В некоторых предпочтительных вариантах реализации указанных способов Z² имеет формулу:

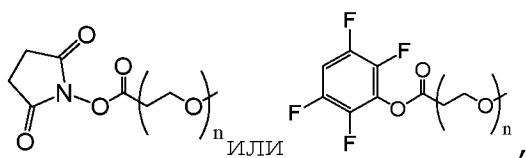


[483] где Y представляет собой H или -OMe; и волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения. Наиболее предпочтительно, Z² представляет собой MMTr (Y=-OMe).

[484] Удаление защитной группы Z² можно осуществлять любым пригодным способом. В некоторых вариантах реализации предложенных способов удаление Z² осуществляют посредством приведения в контакт с кислотой. Можно использовать любую пригодную кислоту, предпочтительно имеющую pKa от около 0 до около 3. Более предпочтительно, кислота представляет собой трихлоруксусную кислоту или трифторуксусную кислоту.

[485] В выборочных вариантах реализации способов по данному изобретению R⁸ в соединении Формулы **iv** представляет собой активированную сложноэфирную группу.

[486] В данном контексте активированная сложноэфирная группа представляет собой сложноэфирную группу, которая может самопроизвольно взаимодействовать с аминогруппой с образованием амида. В некоторых вариантах реализации активированная сложноэфирная группа выбрана из п-нитрофенила, пентафторфенила, тетрафторфенила и сукцинимидо. В более предпочтительных вариантах реализации соединение Формулы **iv** имеет структуру:



[487] где n составляет от 2 до 24 или представляет собой целое число от 2 до 24, предпочтительно от 8 до 16. Наиболее предпочтительно, n равен 12.

[488] В некоторых вариантах реализации предложенных способов, если R^8 в соединении Формулы **iv** представляет собой $-COOH$, то указанное приведение в контакт соединения Формулы **iv** с промежуточным соединением лекарственный препарат-линкер Формулы **IV** или Формулы **IIV** проводят в присутствии пригодного первого активирующего агента. Предпочтительно, первый указанный активирующий агент выбран из раствора N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC \cdot HCl), 2-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), (1-циано-2-этоксикарбонил-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида гидрохлорида/ N -гидроксисукцинимид, O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония гексафторфосфата (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор- N,N,N',N' -бис(тетраметилен)формадиния тетрафторбората, фтор- N,N,N',N' -бис(тетраметилен)формадиния гексафторфосфата, N,N' -дициклогексилкарбодиимида, N -(3-диметиламинопропил)- N' -этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O -(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида.

[489] Можно использовать любой пригодный растворитель или смесь растворителей для приведения в контакт соединения Формулы **iv** с промежуточным соединением лекарственный препарат-линкер Формулы **IV** или Формулы **IIV**. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой апротонный растворитель, который включает растворители, выбранные из группы, состоящей из

ацетонитрила, ТГФ, 2-метил-ТГФ, дихлорметана, диоксана, ДМФА, NMP и их смесей. Предпочтительно, растворитель содержит дихлорметан.

[490] В выборочных вариантах реализации любого из предшествующих способов реактив Гриньяра имеет формулу R^9MgX , где R^9 представляет собой C_1-C_5 алкил или фенил, и X представляет собой I , Br или Cl . В предпочтительных вариантах реализации реактив Гриньяра представляет собой $MeMgI$.

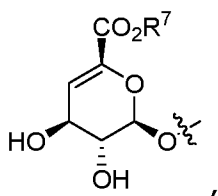
[491] В некоторых вариантах реализации любого из предшествующих способов галогенид алкоксимагния имеет формулу R^9OMgX , где R^9 представляет собой C_1-C_5 алкил или фенил, и X представляет собой I , Br или Cl . В предпочтительных вариантах реализации галогенид алкоксимагния представляет собой $MeOMgCl$.

[492] В некоторых вариантах реализации предшествующих способов указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния с промежуточным соединением лекарственный препарат-линкер Формулы **1С**, Формулы **11С** или Формулы **6** осуществляют в пригодном спиртосодержащем растворителе. Предпочтительно, спиртосодержащий растворитель состоит из C_1-C_4 спирта, более предпочтительно из метанола или этанола, и наиболее предпочтительно из метанола. В некоторых вариантах реализации пригодный спиртосодержащий растворитель представляет собой смесь C_1-C_4 спирта с одним или более другими растворителями, отличными от спирта. Предпочтительно, другой растворитель представляет собой ТГФ или 2-метил-ТГФ.

[493] В некоторых вариантах реализации указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния с промежуточным соединением лекарственный препарат-линкер Формулы **1С**, Формулы **11С** или Формулы **6** осуществляют в смеси 1:1 (об./об.) метанола и 2-метил-ТГФ. В некоторых вариантах реализации промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **1С**, Формулы **11С** или Формулы **6** растворяют в смеси 1:1 (об./об.) метанола и 2-метил-ТГФ или в смеси 1:1 (об./об.) метанола и ТГФ, и приводят в контакт раствор промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **1С**, Формулы **11С** или Формулы **6** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния. В

предпочтительных вариантах реализации спиртосодержащий раствор галогенида алкоксимагния получают *in situ* посредством приведения в контакт реактива Гриньяра в спиртосодержащем растворителе, который приводят в контакт с раствором промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**, Формулы **IIC** или Формулы **6**.

[494] В тех вариантах реализации способа, в которых указана стадия (с), приведение в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**, Формулы **IIC** или Формулы **6** со спиртосодержащим раствором реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает получение промежуточного продукта лекарственный препарат-линкер со снятой защитой Формулы **ID**, Формулы **IID** или Формулы **7**, где защитные группы гидроксила $R^6C(=O)$ – удалены посредством транс-эстерификации с содержанием менее чем около 10%, менее чем около 7% мас., менее чем около 6% мас., менее чем около 5% мас., менее чем около 4% мас. или менее чем около 3% мас. примеси, по результатам определения с помощью ВЭЖХ, содержащей бета-элиминированный фрагмент глюкуроновой кислоты, имеющий структуру:



[495] где волнистая линия обозначает место присоединения к фенильному фрагменту саморасщепляющегося спейсерного звена РАВ (п-аминобензила) в промежуточном соединении лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**, Формулы **IID** или Формулы **7**. В некоторых вариантах реализации предшествующих способов продукт приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**, Формулы **IIC** или Формулы **6** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе имеет чистоту более чем около 90%, более чем около 93%, более чем около 94%, более чем около 95%, более чем около 96% или более чем около 97%, по результатам определения с помощью ВЭЖХ.

[496] В некоторых вариантах реализации предшествующих способов продукт приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**, Формулы **IIC** или Формулы **6** со спиртосодержащим раствором реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния приводят в контакт со вторым агентом для снятия защиты, причем второй указанный агент для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z^1 для амина и карбоновой кислоты, где Z^1 и R^7 являются такими, как определено ранее, с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**, Формулы **IIE** или Формулы **8**. Предпочтительно, указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты осуществляют без выделения промежуточного продукта лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**, Формулы **IID** или Формулы **7** после указанного приведения в контакт с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния. В некоторых предпочтительных вариантах реализации указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния и второго указанного агента для снятия защиты осуществляют последовательно в одном реакторе. В некоторых предпочтительных вариантах реализации второй агент для снятия защиты представляет собой водосодержащий раствор основания. Предпочтительно, основание представляет собой LiOH.

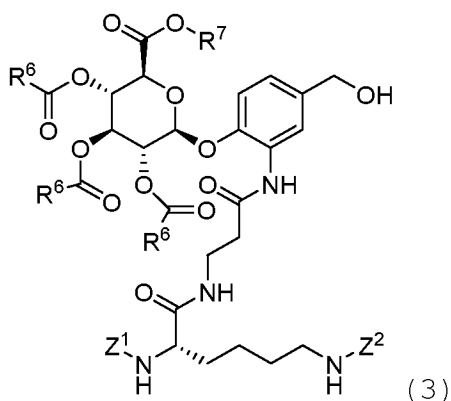
[497] В выборочных вариантах реализации предшествующих способов указанное приведение в контакт соединения Формулы **v** с промежуточным соединением лекарственного препарата Формулы **IE**, Формулы **IIE** и/или Формулы **8** для получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF** или Формулы **9**, или соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II** осуществляют в присутствии второго активирующего агента. Предпочтительно, второй активирующий агент представляет собой раствор

N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC · HCl), ди-гидрохинолина оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU),	2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2- (EEDQ), (1-циано-2-этокси-2- N-(3-диметиламинопропил)-N'-
---	--

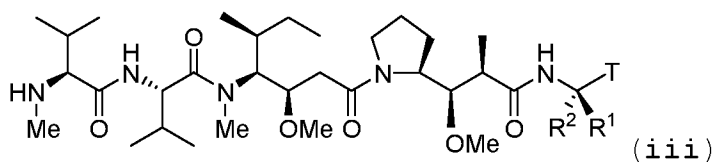
этилкарбодиимида гидрохлорида/*N*-гидроксисукцинимид, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор-*N,N,N',N'*-бис(тетраметилен)формаидиния тетрафторбората, фтор-*N,N,N',N'*-бис(тетраметилен)формаидиния гексафторфосфата, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида. Предпочтительно, второй активирующий агент выбран из раствора EDC·HCl, EEDQ и COMU. Наиболее предпочтительно, активирующий агент представляет собой раствор COMU.

[498] В некоторых вариантах реализации предшествующих способов приведение в контакт соединения Формулы **IE**, Формулы **IIЕ** или Формулы **8** с соединением Формулы **v** также осуществляют в присутствии основания. Для осуществления указанной стадии можно использовать любое пригодное основание. Предпочтительно, основание имеет формулу $(\text{CH}_3)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$, более предпочтительно, основание представляет собой 2,6-лутидин.

[499] В некоторых вариантах реализации предшествующих способов соединение Формулы **4** получают способом, включающим приведение в контакт соединения Формулы **3**:



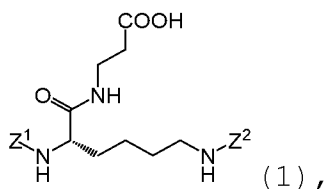
[500] где все переменные группы являются такими, как определено ранее, в пригодном растворителе с соединением Формулы **iii**:



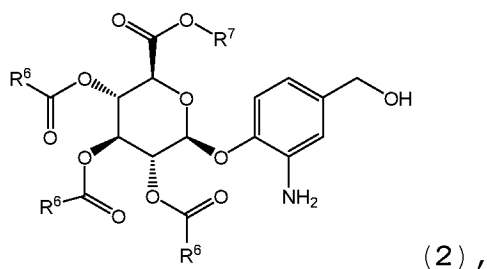
[501] где все переменные группы в соединении Формулы **iii** являются такими, как определено ранее в любом из вариантов реализации с упоминанием данной формулы, с карбаматным связующим агентом, причем указанное приведение в контакт обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **4**.

[502] В некоторых вариантах реализации карбаматный связующий агент представляет собой раствор фосгена, трихлорметилхлорформиата (дифосген), бис(трихлорметил) карбоната (трифосген), 1,1'-карбонилдиимдазола (CDI) или 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазола) (CDT). Предпочтительно, карбаматный связующий агент представляет собой раствор 1,1'-карбонилди-(1,2,4-триазола) (CDT).

[503] В некоторых вариантах реализации предшествующих способов промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **3** получают способом, включающим приведение в контакт соединения Формулы **1**:



[504] где все переменные группы в соединении Формулы **1** являются такими, как определено ранее в любом из вариантов реализации с упоминанием данного соединения, с соединением Формулы **2**:



[505] где все переменные группы в Формуле **2** являются такими, как определено ранее в любом из вариантов реализации с

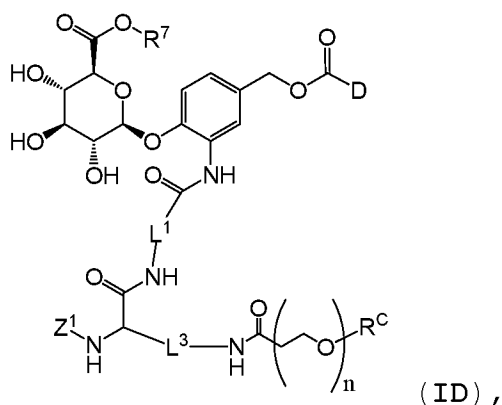
упоминанием данной формулы, с третьим активирующим агентом, причем указанное приведение в контакт с третьим активирующим агентом обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 3. Предпочтительно, третий активирующий агент представляет собой раствор: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида/N-гидроксисукцинимид, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния тетрафторбората, фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния гексафторфосфата, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида. И, более предпочтительно, активирующий агент представляет собой раствор: EDC·HCl, EEDQ или COMU, и наиболее предпочтительно активирующий агент представляет собой раствор COMU.

[506] Эти и другие аспекты данного изобретения станут более понятны со ссылкой на следующие неограничивающие нумерованные варианты реализации. Конкретные использованные материалы, методики и условия предназначены для дополнительной иллюстрации данного изобретения, и их не следует толковать как ограничение его обоснованного объема.

[507] Нумерованные варианты реализации изобретения.

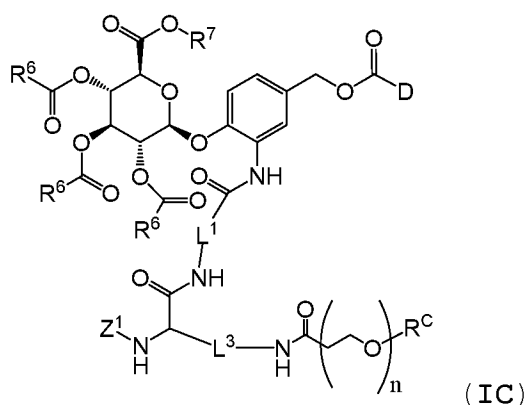
[508] Следующие нумерованные варианты реализации являются иллюстрацией различных аспектов данного изобретения, и они никоим образом не предназначены для ограничения данного изобретения.

[509] 1. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы ID:



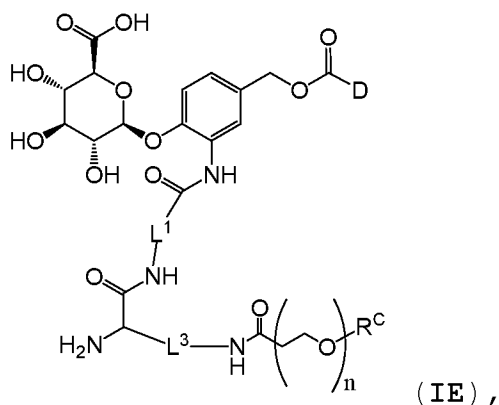
[510] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинного лекарственного препарата; каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилена, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z¹ представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[511] включающий стадии: (с) приведения в контакт соединения Формулы IC с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное соединение Формулы IC имеет структуру



[512] где каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)$ – образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила; и остальные переменные группы являются такими, как описано ранее; и при этом указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила с образованием соединения Формулы IC.

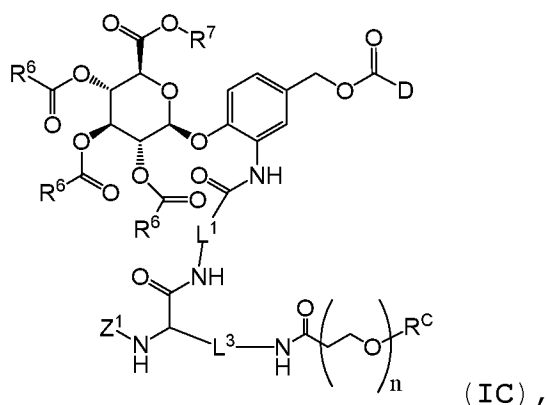
[513] 2. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE:



[514] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8

алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[515] включающий стадии: (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** имеет структуру:

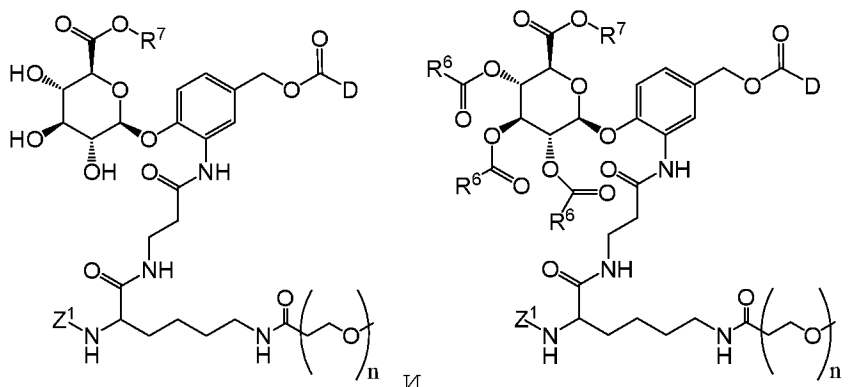


[516] или его соль, где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, причем указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила; и (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт с первым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z^1 для амина и карбоновой кислоты с образованием

промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**.

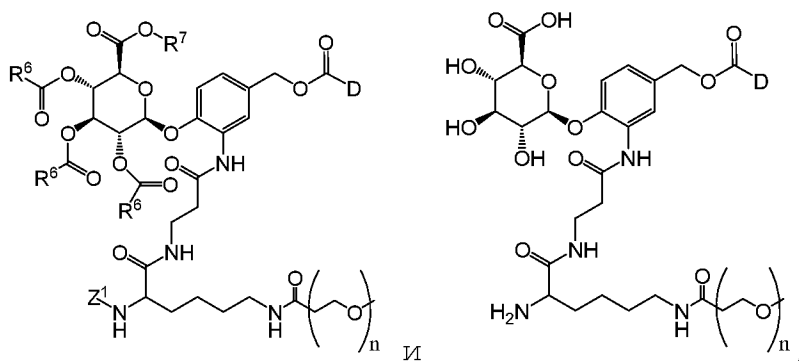
[517] **3.** Способ по варианту реализации **1** или **2**, отличающийся тем, что каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкилен.

[518] **4.** Способ по варианту реализации **1**, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **ID** имеют структуры:



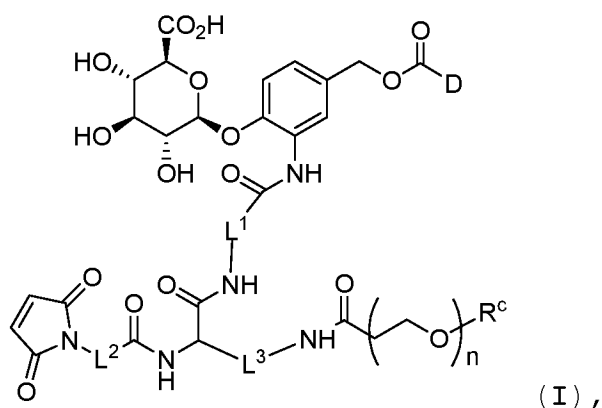
[519] или их соли.

[520] **5.** Способ по варианту реализации **2**, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **IE** имеют структуры:



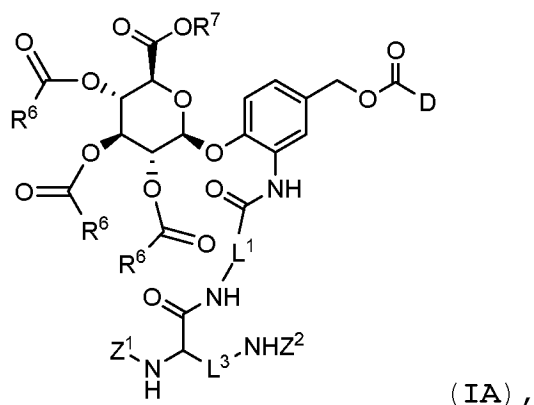
[521] или их соли.

[522] **6.** Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I**:



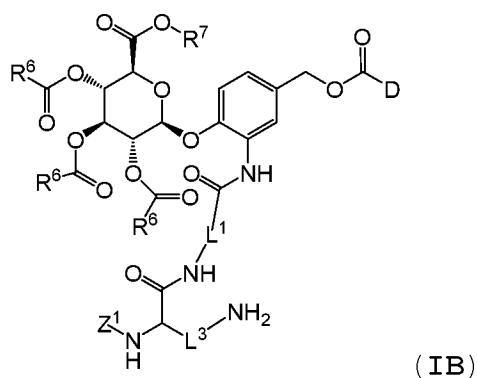
[523] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3 - C_8 гетероцикло; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[524] включающий стадии: (а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** имеет структуру:

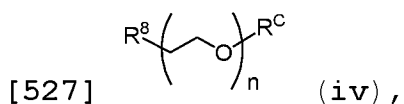


[525] или его соль, где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5 - C_{10} гетероарилена, так что $R^6C(=O)$ - образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную

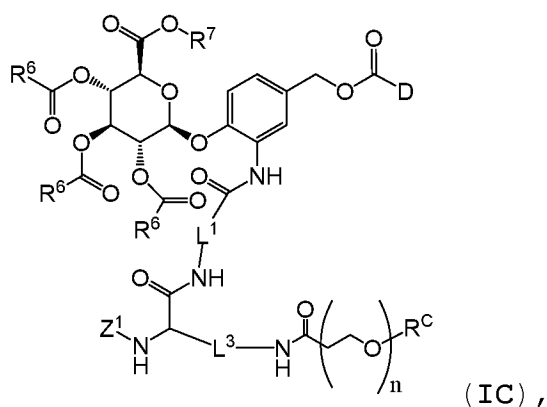
функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, причем указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:



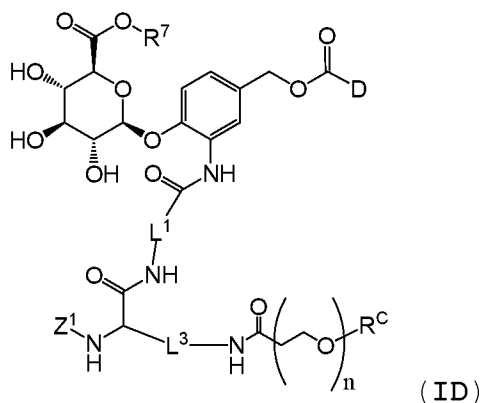
[526] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (b) приведения в контакт соединения Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



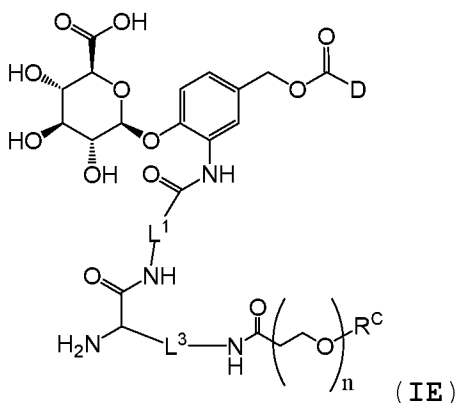
[528] где R^8 представляет собой активированную сложноэфирную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, или (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, в присутствии первого активирующего агента, причем указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



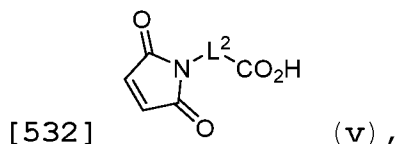
[529] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, причем указанное приведение в контакт с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



[530] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID** с первым агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт с первым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп Z^1 для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**:



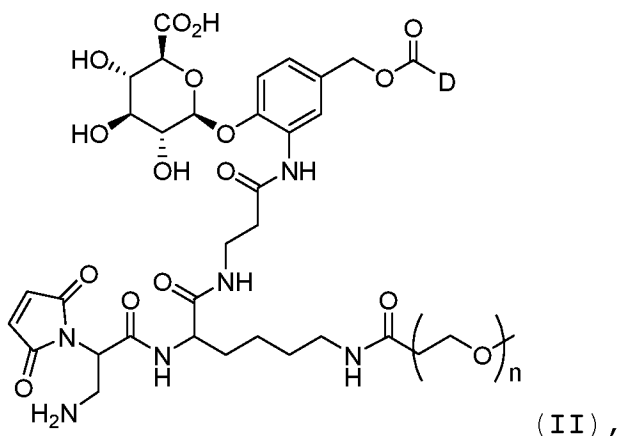
[531] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** в пригодном растворителе с соединением Формулы **v**:



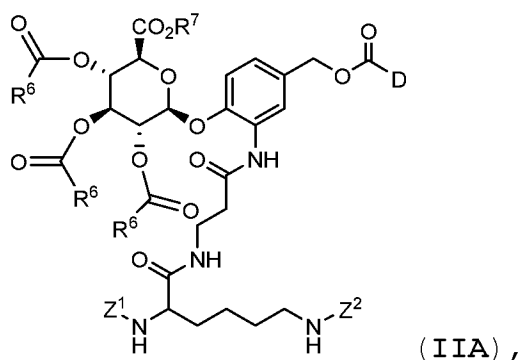
[533] или его соли, где L^2 является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента; и при этом указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или его соли.

[534] 7. Способ по варианту реализации **6**, отличающийся тем, что каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкилен, и L^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкилен.

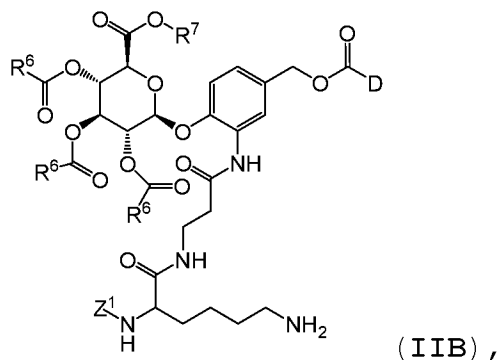
[535] 8. Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II**:



[536] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, включающий стадии: (а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIA со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IIA имеет структуру:

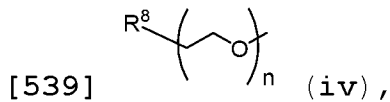


[537] или его соль, где каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; каждый из Z¹ и Z² независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; причем указанное приведение в контакт с первым агентом для снятия защиты обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIB:

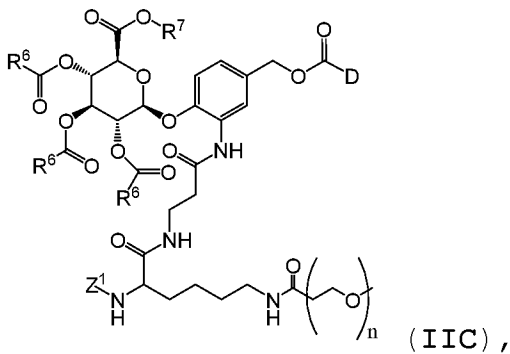


[538] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (b) приведения в контакт промежуточного

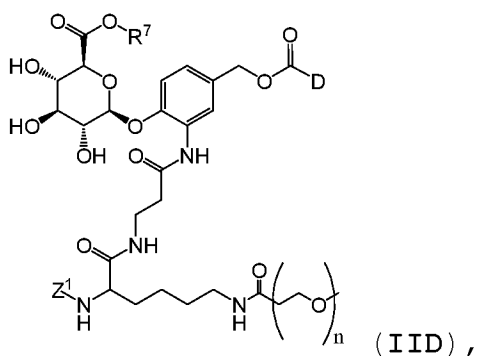
соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



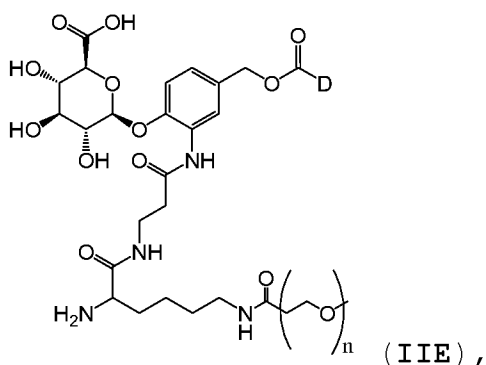
[540] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и нижний индекс n является таким, как определено ранее, или (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-\text{COOH}$, и нижний индекс n является таким, как определено ранее, в присутствии первого активирующего агента; причем указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC**:



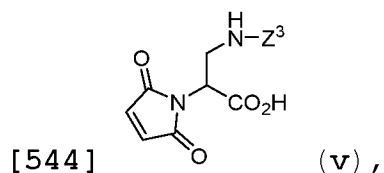
[541] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (c) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, причем указанное приведение в контакт с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния обеспечивает селективное удаления защитных групп для гидроксила с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IID**:



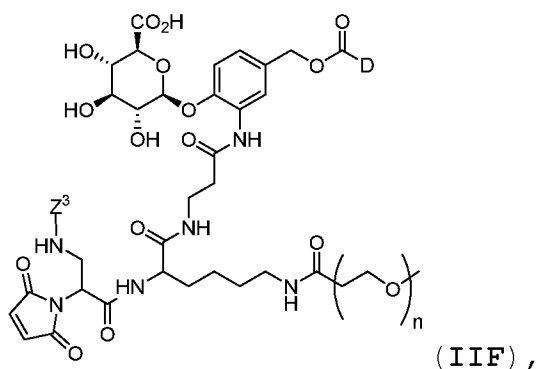
[542] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IID со вторым агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление защитных групп для амина и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIE:



[543] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIE с соединением Формулы v:



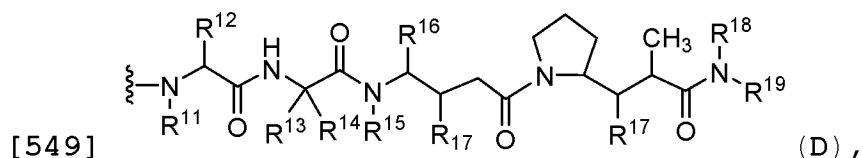
[545] где Z³ представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, в присутствии второго активирующего агента с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IIF:



[546] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и (d) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IIF** с третьим агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт с третьим агентом для снятия защиты обеспечивает удаление аминозащитной группы Z^3 с образованием соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II** или его соли.

[547] 9. Способ по варианту реализации 8, отличающийся тем, что Z^3 представляет собой третью аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, в частности, $-C(=O)O-t-Bu$.

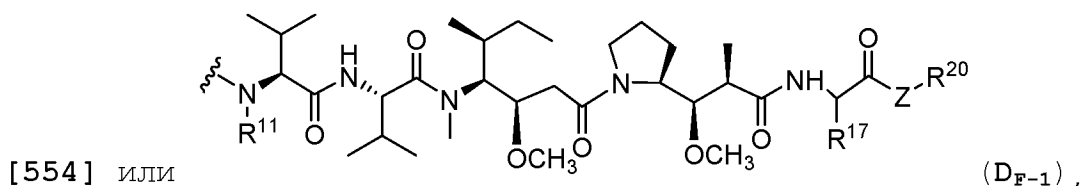
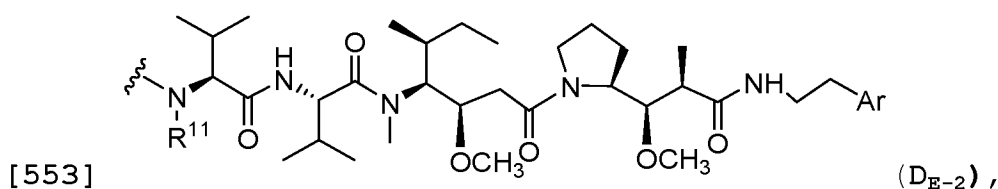
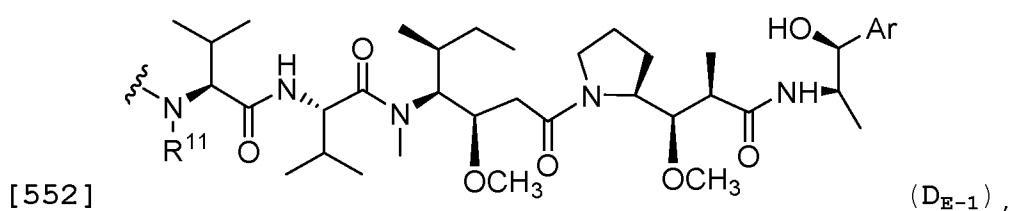
[548] 10. Способ по любому из вариантов реализации 1-9, отличающийся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет структуру:



[550] где волнистая линия означает ковалентное присоединение D к остальной части соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II**; R^{11} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила; R^{12} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла); R^{13} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла); R^{14} выбран из группы, состоящей из H и метила, или R^{13} и R^{14} вместе образуют карбоциклическое кольцо и имеют формулу $(CR^aR^b)_n$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1-C_8

алкила и C₃-C₈ карбоцикла, и n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 и 6; R¹⁵ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₈ алкила; R¹⁶ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, C₃-C₈ карбоцикла, арила, C₁-C₈ алкиларила, C₁-C₈ алкил-(C₃-C₈ карбоцикла), C₃-C₈ гетероцикла и C₁-C₈ алкил-(C₃-C₈ гетероцикла); каждый R¹⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C₁-C₈ алкила, C₃-C₈ карбоцикла и O-(C₁-C₈ алкила); R¹⁸ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₈ алкила; R¹⁹ выбран из группы, состоящей из -C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-арила, -C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-(C₃-C₈ гетероцикла), -C(R¹⁷)₂-C(O)-ZR²⁰ и -C(R¹⁷)₂-C(R¹⁷)₂-(C₃-C₈ карбоцикла); Z представляет собой -O- или -NH-; и R²⁰ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈ алкила, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарила и C₃-C₈ гетероциклила.

[551] 11. Способ по варианту реализации 10, отличающийся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет структуру Формулы D_{E-1}, D_{E-2} или D_{F-1}:



[555] где Ar представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₃-C₈ гетероциклил.

[556] 12. Способ по варианту реализации 11, отличающийся тем, что D имеет структуру Формулы D_{E-1}.

[557] 13. Способ по варианту реализации 11, отличающийся тем, что D имеет структуру Формулы D_{E-2}.

[558] 14. Способ по варианту реализации 11, отличающийся тем, что D имеет структуру Формулы D_{F-1}.

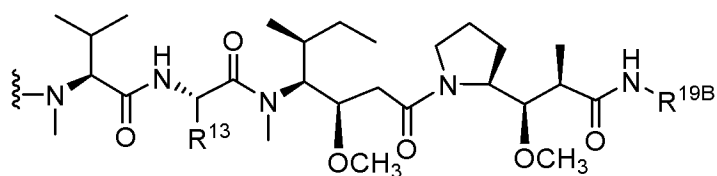
[559] 15. Способ по варианту реализации 12 или 13, отличающийся тем, что Ar представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2-пиридил.

[560] 16. Способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что -Z- представляет собой -O-, и R²⁰ представляет собой C₁-C₄ алкил.

[561] 17. Способ по варианту реализации 14, отличающийся тем, что Z представляет собой -NH-, и R²⁰ представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C₅-C₆ гетероарил.

[562] 18. Способ по любому из вариантов реализации 10-17, отличающийся тем, что R¹¹ представляет собой метил.

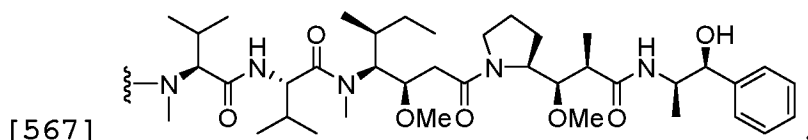
[563] 19. Способ по варианту реализации 10, отличающийся тем, что D имеет структуру Формулы D_{F/E-3}:



[564] (D_{F/E-3}),

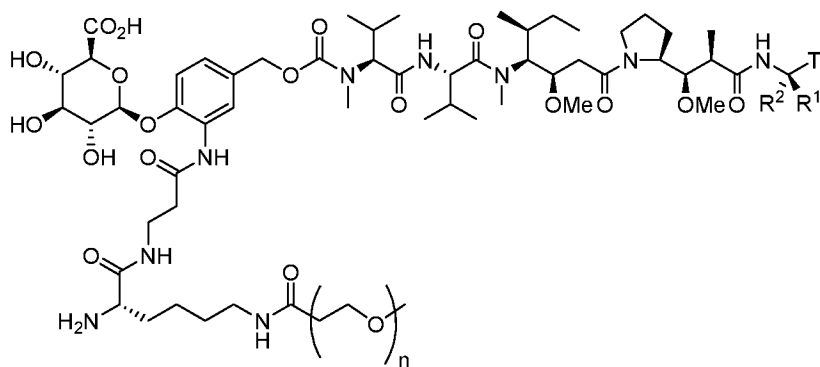
[565] где R¹³ представляет собой изопропилили -CH₂-CH(CH₃)₂, и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолилили -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph.

[566] 20. Способ по варианту реализации 10, отличающийся тем, что D имеет структуру:



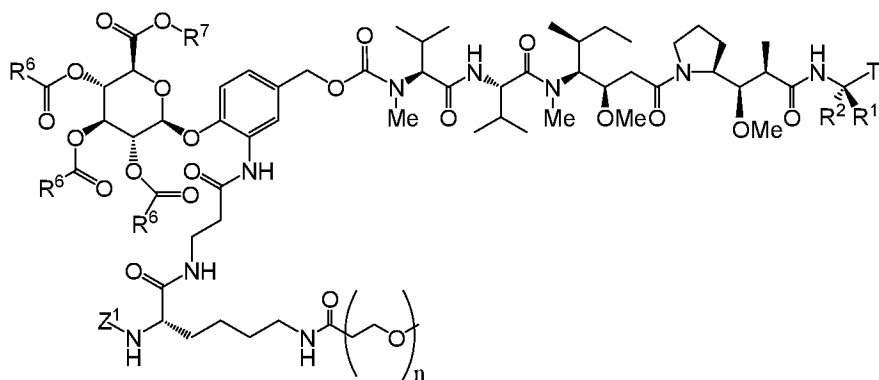
[567]

[568] 21. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8, имеющего структуру:



(8),

[569] или его соли, где нижний индекс n составляет от 2 до 24; R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$ R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил, включающий стадии: (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 6 в пригодном растворителе с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 6 имеет структуру:

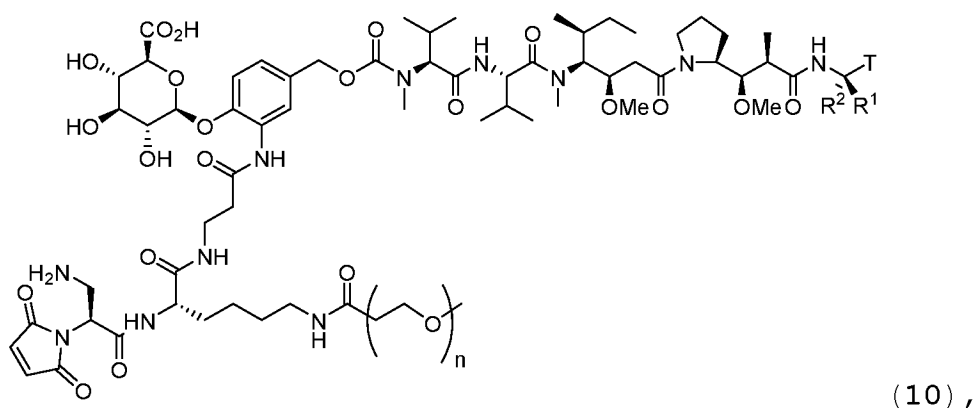


(6),

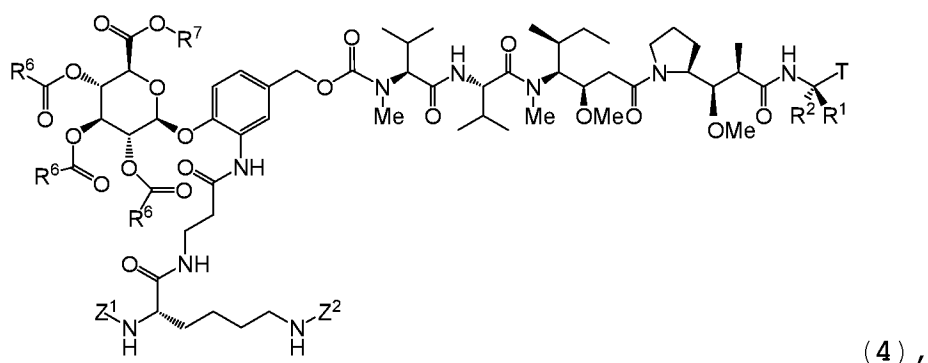
[570] где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5 - C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено

ранее; и (d) приведения в контакт продукта стадии (c) с первым агентом для снятия защиты, причем первый агент для снятия защиты представляет собой водный раствор основания, и стадии (c) и (d) обеспечивают получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8.

[571] 22. Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10, имеющего структуру:

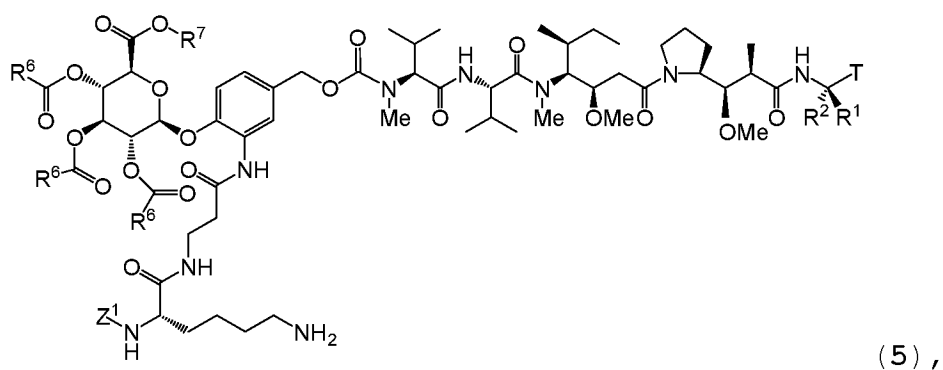


[572] или его соли, где нижний индекс n составляет от 2 до 24; R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$ R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил, включающий стадии: (a) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 4 со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4 имеет структуру

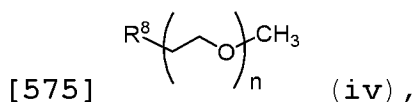


[573] или его соль, где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5 - C_{10} гетероарил, так что $R^6C(=O)-$ образует

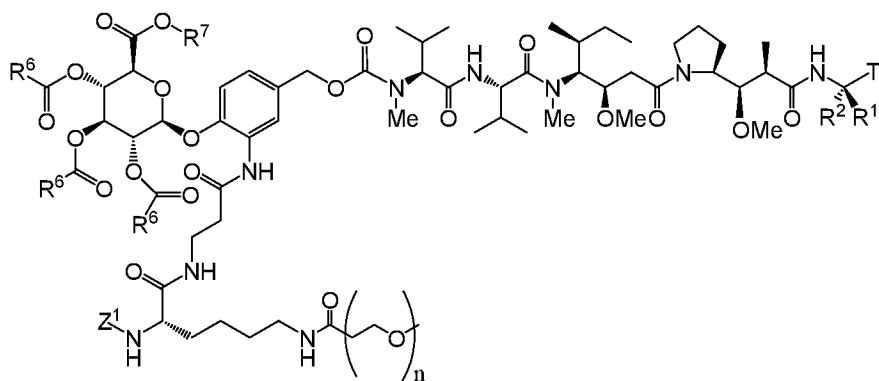
сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, причем указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 5:



[574] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (b) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 5 в пригодном растворителе с соединением Формулы iv:

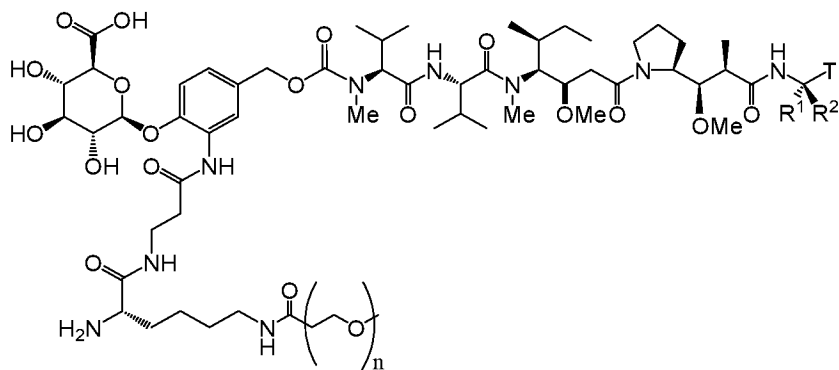


[576] где R^8 представляет собой активированный сложный эфир; и нижний индекс n является таким, как определено ранее, или (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IB в пригодном растворителе с соединением Формулы iv, в котором R^8 представляет собой $-COOH$, и нижний индекс n является таким, как определено ранее, в присутствии первого активирующего агента, причем указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 6:



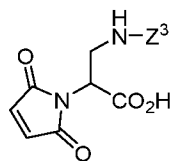
(6),

[577] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 6 в пригодном растворителе с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе; (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, причем первый агент для снятия защиты представляет собой водный раствор основания, и указанные стадии (b) и (с) обеспечивают получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 8 имеет структуру:



(8),

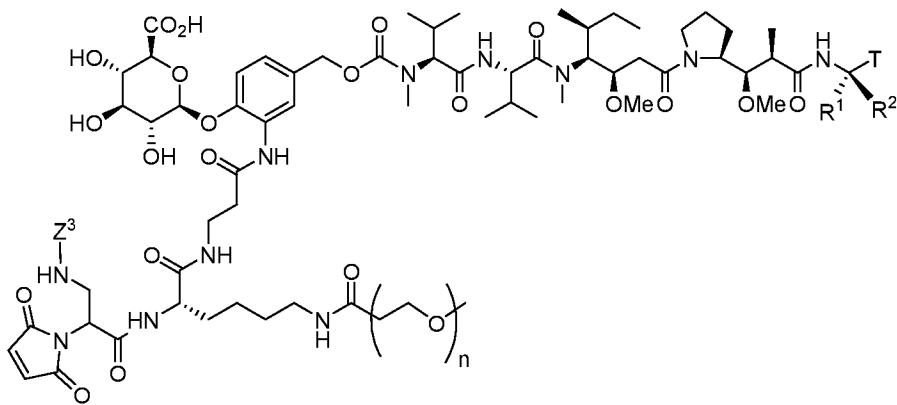
[578] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8 в пригодном растворителе с соединением Формулы v:



[579] (v),

[580] или его соли, где Z³ представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, в присутствии второго

активирующего агента, причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **9**:

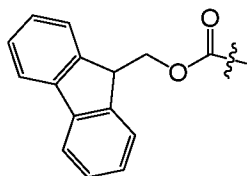


[581] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее; и (f) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **9** с третьим агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт с третьим агентом для снятия защиты обеспечивает удаление аминозащитной группы Z^3 с образованием соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **10** или его соли.

[582] **23.** Способ по варианту реализации **21** или **22**, отличающийся тем, что R^1 представляет собой H или метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$, где R^4 представляет собой H или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил.

[583] **24.** Способ по варианту реализации **21** или **22**, отличающийся тем, что R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$.

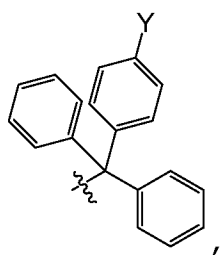
[584] **25.** Способ по любому из вариантов реализации **1-24**, отличающийся тем, что Z^1 имеет формулу:



[585]

[586] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[587] **26.** Способ по любому из вариантов реализации **6-25**, отличающийся тем, что Z^2 имеет формулу:

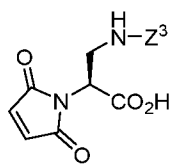


[588]

[589] где Y представляет собой H или OMe; и волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

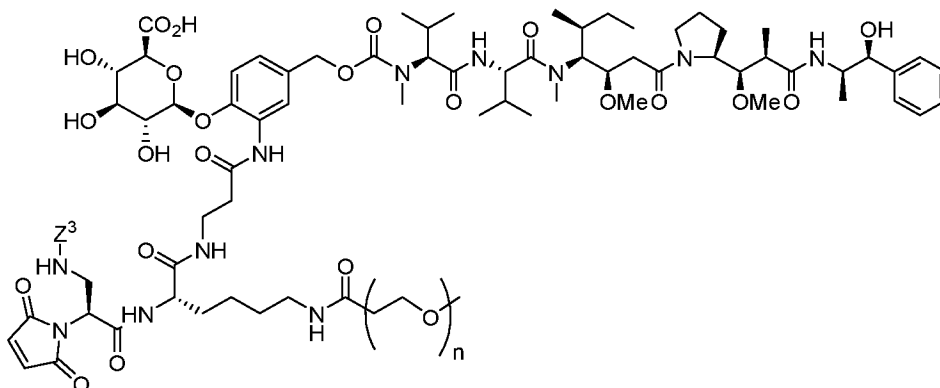
[590] 27. Способ по варианту реализации 26, отличающийся тем, что Y представляет собой -OMe.

[591] 28. Способ по варианту реализации 22, отличающийся тем, что соединение Формулы v имеет структуру:

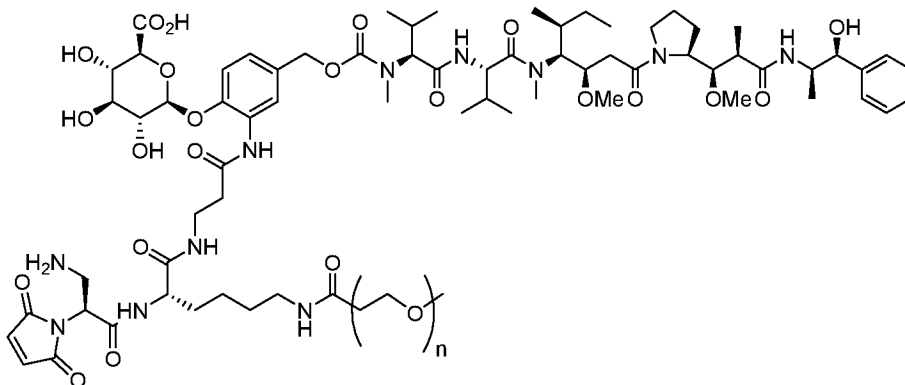


[592] (v),

[593] или его соль; промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 имеет структуру:

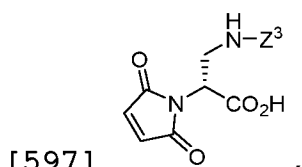


[594] или его соль; и соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:

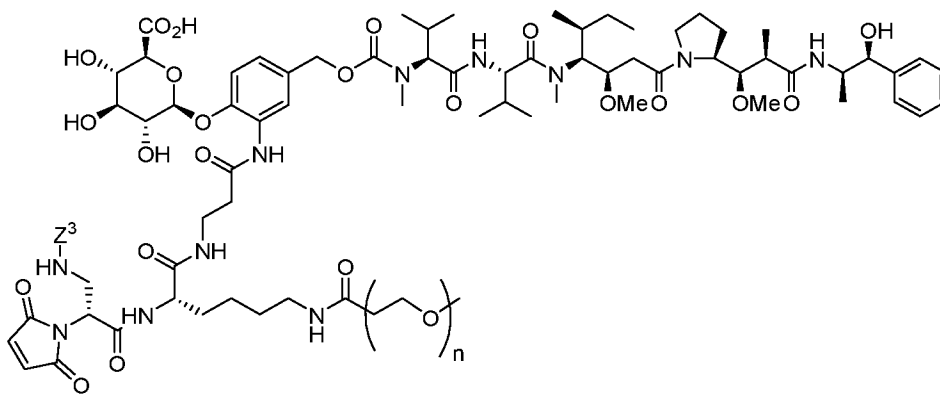


[595] или его соль.

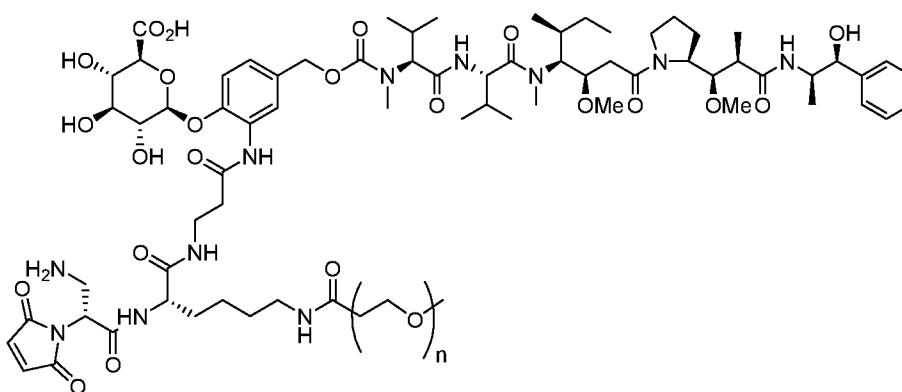
[596] 29. Способ по варианту реализации 22, отличающийся тем, что соединение Формулы v имеет структуру:



[598] или его соль; и промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 имеет структуру:



[599] и соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:



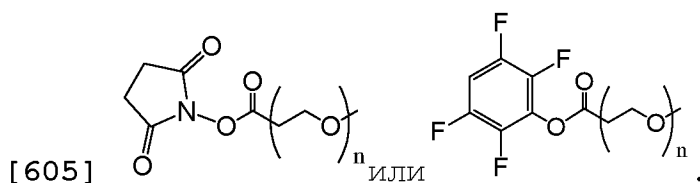
[600] или его соль.

[601] 30. Способ по любому из вариантов реализации 22-29, отличающийся тем, что Z³ представляет собой -C(=O)O-t-Bu.

[602] 31. Способ по любому из вариантов реализации 1-30, отличающийся тем, что каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой C₁-C₄ алкил.

[603] 32. Способ по варианту реализации 31, отличающийся тем, что каждый из R⁶ и R⁷ представляет собой метил или этил, в частности, оба представляют собой метил.

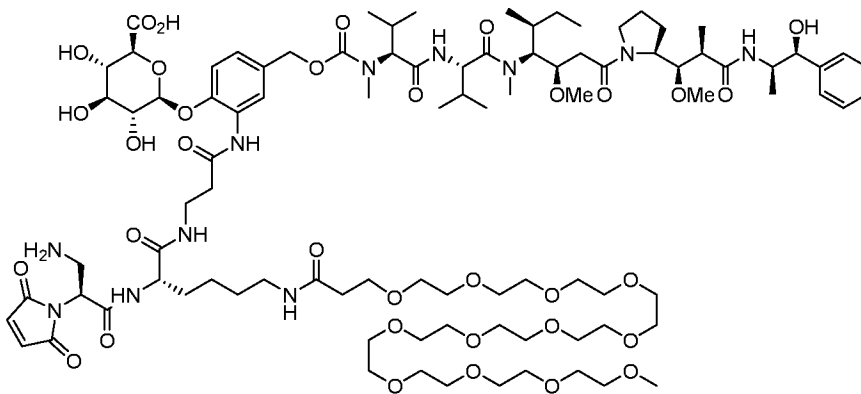
[604] 33. Способ по любому из вариантов реализации 6-32, отличающийся тем, что соединение Формулы iv имеет структуру:



[606] 34. Способ по любому из вариантов реализации 1-33, отличающийся тем, что нижний индекс n составляет от 8 до 16.

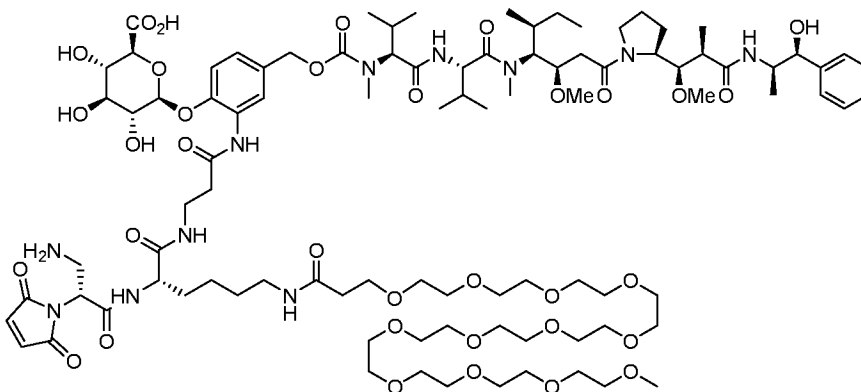
[607] 35. Способ по варианту реализации 34, отличающийся тем, что нижний индекс n равен 12.

[608] 36. Способ по варианту реализации 26, отличающийся тем, что соединение Формулы 10 имеет структуру:



[609] или его соль.

[610] 37. Способ по варианту реализации 27, отличающийся тем, что соединение Формулы 10 имеет структуру:



[611] или его соль.

[612] 38. Способ по любому из вариантов реализации 6-35, отличающийся тем, что Z^3 в соединении Формулы v представляет собой ВОС ($-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-t\text{-Bu}$).

[613] 39. Способ по любому из вариантов реализации 6-38, отличающийся тем, что второй или третий агент для снятия защиты

Z^2 или Z^3 представляет собой водосодержащий раствор кислоты, имеющей рКа от 0 до 3.

[614] 40. Способ по варианту реализации 39, отличающийся тем, что кислота в водосодержащем растворе кислоты представляет собой трифторуксусную кислоту или трихлоруксусную кислоту.

[615] 41. Способ по любому из вариантов реализации 1-40, отличающийся тем, что реактив Гриньяра имеет формулу R^9MgX , и галогенид алкоксимагния имеет формулу R^9OMgX , где R^9 представляет собой C_1-C_5 алкил или фенил, и X представляет собой I, Br или Cl.

[616] 42. Способ по варианту реализации 41, отличающийся тем, что реактив Гриньяра представляет собой $MeMgI$ или $MeMgCl$.

[617] 43. Способ по варианту реализации 41, отличающийся тем, что галогенид алкоксимагния представляет собой $MeOMgI$ или $MeOMgCl$.

[618] 44. Способ по любому из вариантов реализации 1-43, отличающийся тем, что спиртосодержащий растворитель содержит C_1-C_4 спирт.

[619] 45. Способ по варианту реализации 44, отличающийся тем, что спиртосодержащий растворитель дополнительно содержит ТГФ.

[620] 46. Способ по варианту реализации 45, отличающийся тем, что растворитель представляет собой смесь 1:1 (об./об.) метанола и ТГФ.

[621] 47. Способ по любому из вариантов реализации 1-39, отличающийся тем, что первый агент для снятия защиты Z^1 представляет собой водосодержащий раствор $LiOH$.

[622] 48. Способ по любому из вариантов реализации 6-47, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния с указанным первым агентом для снятия защиты обеспечивает удаление Z^1 в одном реакторе.

[623] 49. Способ по любому из вариантов реализации 6-44, отличающийся тем, что активирующий агент для указанного приведения в контакт соединения Формулы iv представляет собой раствор:

N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида ($EDC \cdot HCl$),
2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина
(EEDQ), (1-циано-2-этокси-2-

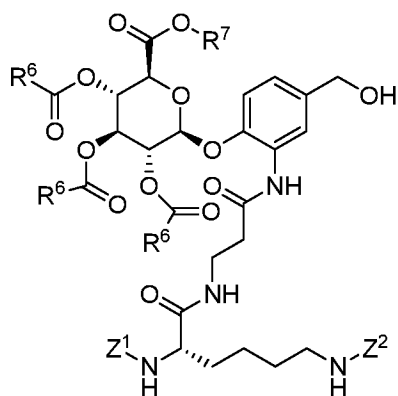
оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения
 гексафторфосфата (COMU), N-(3-диметиламинопропил)-N'-
 этилкарбодиимида гидрохлорида/N-гидроксисукцинимид, O-(7-
 азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата
 (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор-N,N,N',N'-
 бис(тетраметилен)формаидиния тетрафторбората, фтор-N,N,N',N'-
 бис(тетраметилен)формаидиния гексафторфосфата, N,N'-
 дициклогексилкарбодиимида, N-(3-диметиламинопропил)-N'-
 этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-
 1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-
 ил) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O-(7-
 азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата,
 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида.

[624] 50. Способ по варианту реализации 49, отличающийся тем, что активирующий агент для указанного приведения в контакт с соединением Формулы iv представляет собой раствор EDC·HCl, EEDQ или COMU.

[625] 51. Способ по варианту реализации 50, отличающийся тем, что активирующий агент для указанного приведения в контакт с соединением Формулы iv представляет собой раствор COMU.

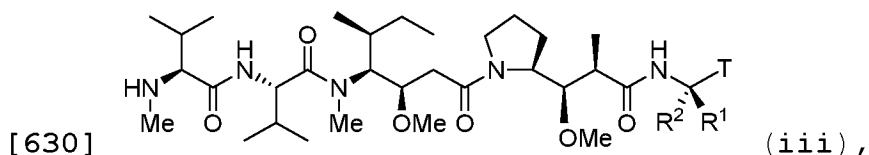
[626] 52. Способ по варианту реализации 22, отличающийся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4 или его соль получают способом, включающим стадию:

[627] приведения в контакт соединения Формулы 3, имеющего структуру:



[628] (3),

[629] или его соли в пригодном растворителе с ауристатиновым соединением Формулы iii, имеющим структуру:

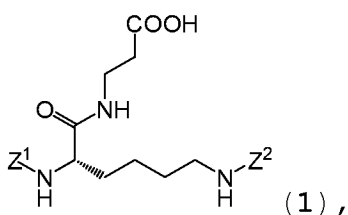


[631] в присутствии карбаматного связующего агента, где указанное приведение в контакт соединения Формулы 3 обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 4 или его соли.

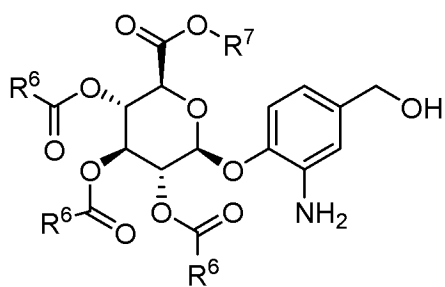
[632] 54. Способ по варианту реализации 53, отличающийся тем, что карбаматный связующий агент представляет собой раствор: фосгена, трихлорметилхлорформиата (дифосгена) и бис(трихлорметил)карбоната (трифосгена), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) или 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT).

[633] 55. Способ по варианту реализации 54, отличающийся тем, что карбаматный связующий агент представляет собой раствор 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT).

[634] 56. Способ по любому из вариантов реализации 52-55, отличающийся тем, что соединение Формулы 3 получают способом, включающим стадию: приведения в контакт предшественника параллельного соединительного звена (L_p') Формулы 1 или его соли и соединения Формулы 2 в пригодном растворителе в присутствии третьего связующего агента, где соединение L_p' Формулы 1 имеет структуру:



[635] или его соль, где каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и соединение Формулы 2 имеет структуру:



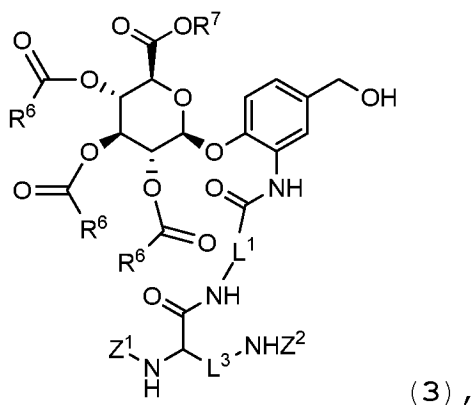
[636] причем указанное приведение в контакт обеспечивает получение соединения Формулы 3 или его соли.

[637] 57. Способ по варианту реализации 51, отличающийся тем, что пептидный связующий агент представляет собой раствор: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида/N-гидроксисукцинимида, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния тетрафторбората, фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния гексафторфосфата, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида.

[638] 58. Способ по варианту реализации 56, отличающийся тем, что пептидный связующий агент представляет собой раствор EDC·HCl, EEDQ или COMU.

[639] 59. Способ по варианту реализации 58, отличающийся тем, что пептидный связующий агент представляет собой раствор COMU.

[640] 60. Соединение Формулы 3, имеющее структуру:



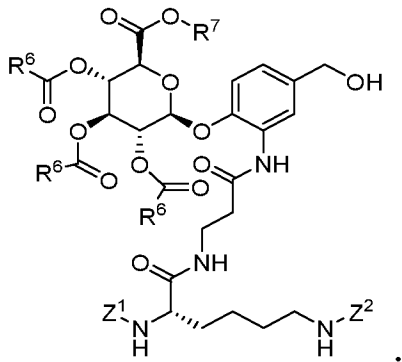
[641] или его соль, где L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно.

[642] 61. Соединение по варианту реализации 60, отличающееся тем, что L^1 и L^3 независимо представляют собой C_1-C_4 алкилен.

[643] 62. Соединение по варианту реализации 60 или 61, отличающееся тем, что каждый R^6 представляет собой C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный фенил.

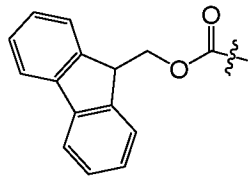
[644] 63. Соединение по варианту реализации 60, 61 или 62, отличающееся тем, что R^7 представляет собой метил или этил.

[645] 64. Соединение по варианту реализации 60, отличающееся тем, что соединение Формулы 3 имеет структуру:



[646] 65. Соединение по любому из вариантов реализации 60-64, отличающееся тем, что каждый из R^6 и R^7 представляет собой метил.

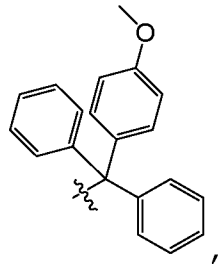
[647] 66. Соединение по любому из вариантов реализации 60-65, отличающееся тем, что Z^1 имеет структуру:



[648]

[649] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

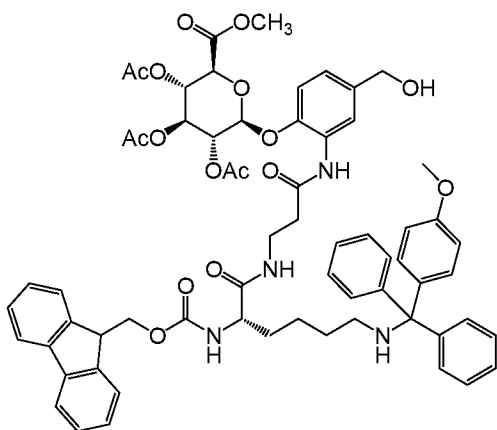
[650] 67. Соединение по любому из вариантов реализации 60-66, отличающееся тем, что Z^2 имеет структуру:



[651]

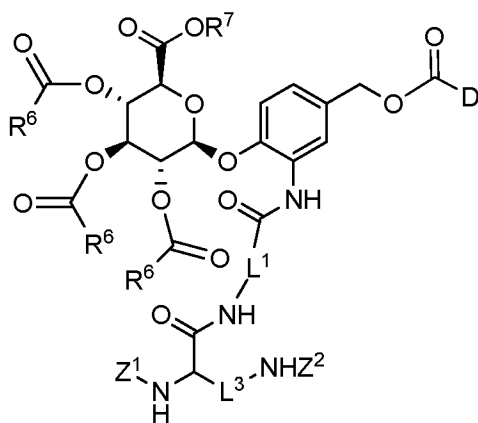
[652] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[653] 68. Соединение по варианту реализации 60, отличающееся тем, что соединение Формулы 3 имеет структуру:



[654] или его соль.

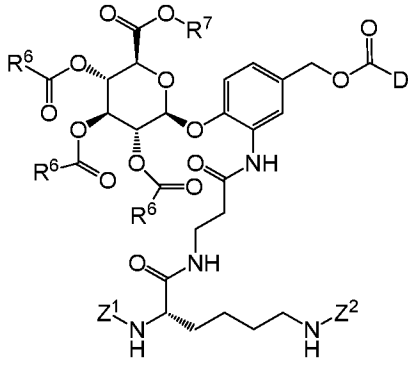
[655] 69. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 4:



(4),

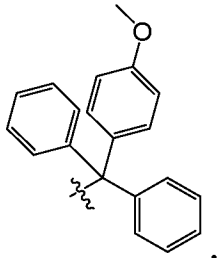
[656] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно.

[657] 70. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по п. 69, отличающееся тем, что соединение Формулы 4 имеет структуру:



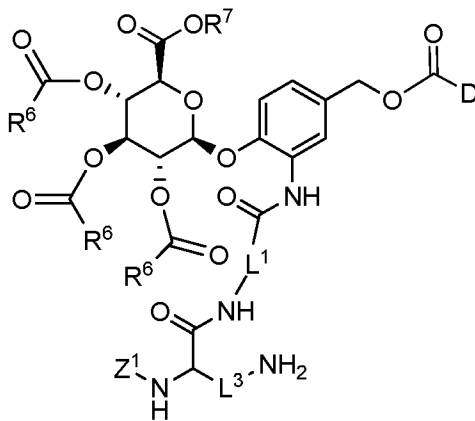
[658] или его соль.

[659] 71. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 69 или 70, отличающееся тем, что Z² имеет структуру:



[660]

[661] 72. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 5:

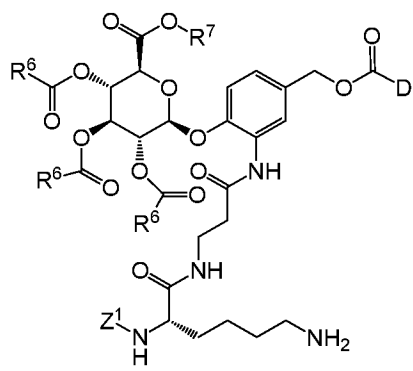


(5),

[662] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L¹ и L³ независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀

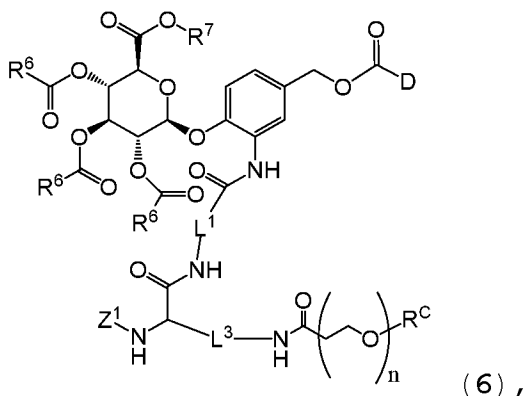
гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу.

[663] 73. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 68, отличающееся тем, что соединение Формулы 5 имеет структуру:



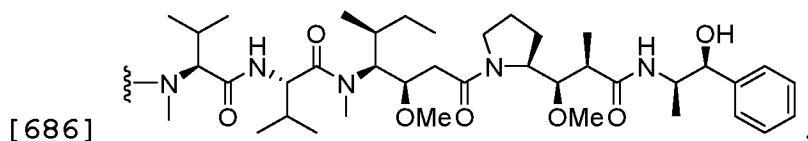
[664] или его соль.

[665] 74. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 6:

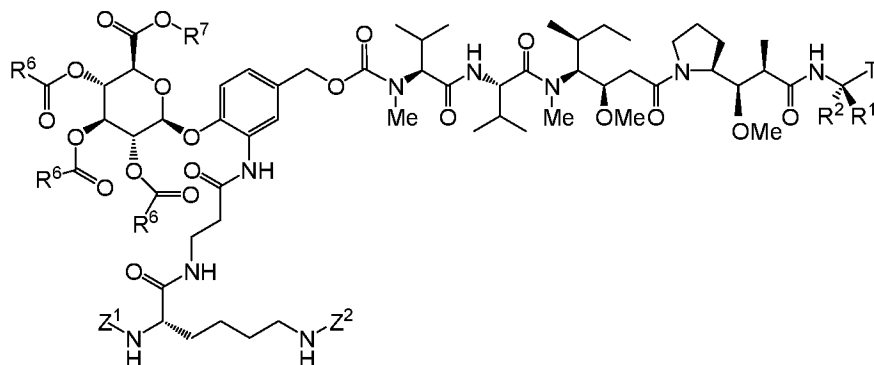


[666] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10}

[685] 86. Соединение по любому из вариантов реализации 69-77, отличающееся тем, что D имеет структуру:

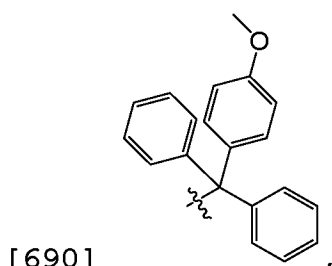


[687] 87. Соединение по варианту реализации 69, отличающееся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4 имеет структуру:



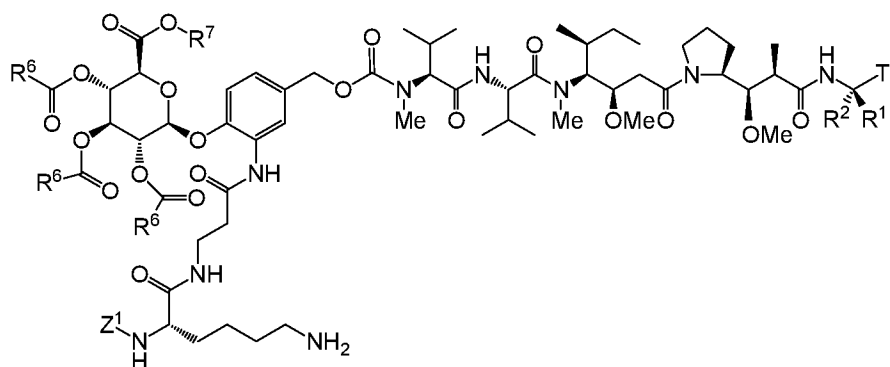
[688] или его соль, где R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$, R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил.

[689] 88. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 87, отличающееся тем, что Z^2 имеет структуру:



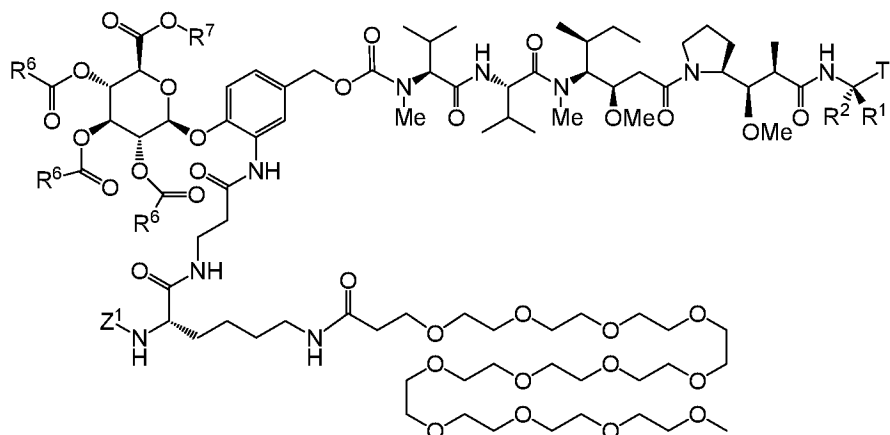
[691] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[692] 89. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 72, отличающееся тем, что соединение Формулы 5 имеет структуру



[693] или его соль, где R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил.

[694] 90. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 74, отличающееся тем, что соединение Формулы 6 имеет структуру:



[695] или его соль, где R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил.

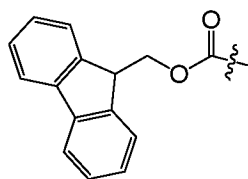
[696] 91. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов реализации 69-90, отличающееся тем, что каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил.

[697] 92. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 91, отличающееся тем, что каждый из R^6 и R^7 представляет собой метил, или каждый из R^6 и R^7 представляет собой этил.

[698] 93. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов реализации 89-92, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или метил; R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-\text{CH}(\text{OR}^4) \text{R}^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил.

[699] 94. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 93, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-\text{CH}(\text{OH}) \text{Ph}$.

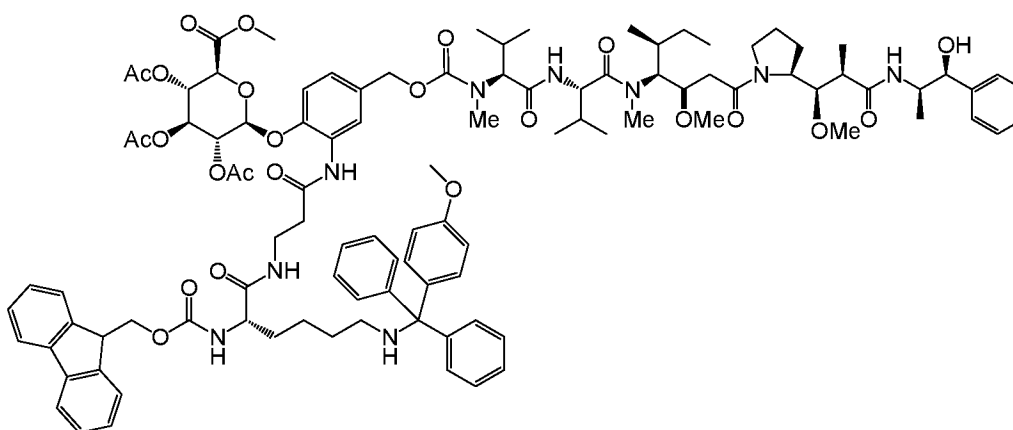
[700] 95. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов реализации 69-94, отличающееся тем, что Z^1 имеет структуру:



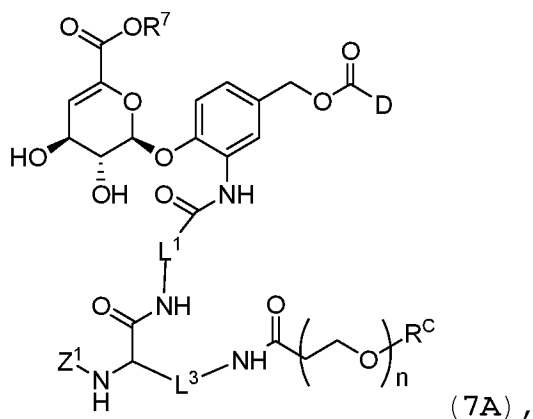
[701]

[702] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[703] 96. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 69, отличающееся тем, что соединение Формулы 4 имеет структуру:

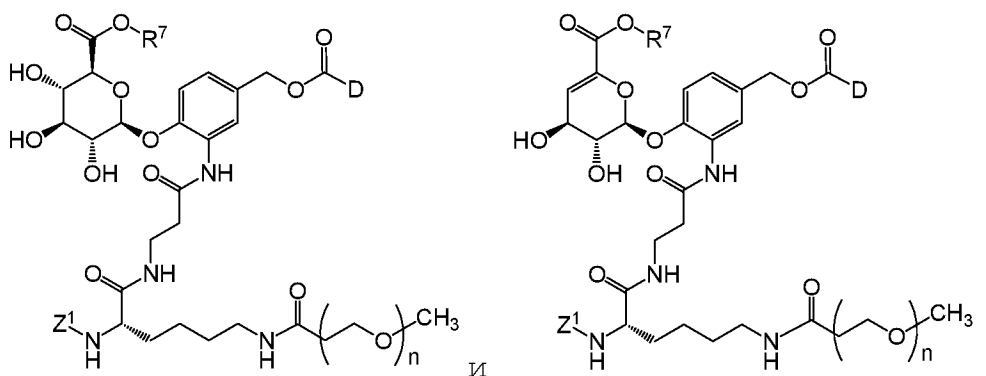


независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z^1 представляет собой пригодную аминозащитную группу; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. соединения Формулы **7A**, имеющего структуру:



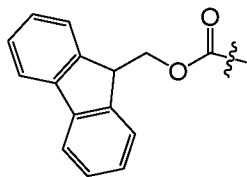
[709] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

[710] 100. Композиция по варианту реализации **99**, отличающаяся тем, что соединения Формулы **7** и Формулы **7A** имеют структуры:



[711] или их соли.

[712] 101. Композиция по варианту реализации 99 или 100, отличающаяся тем, что Z^1 имеет структуру:

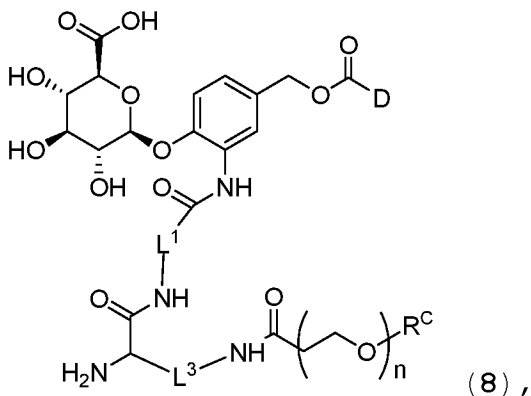


[713] ,

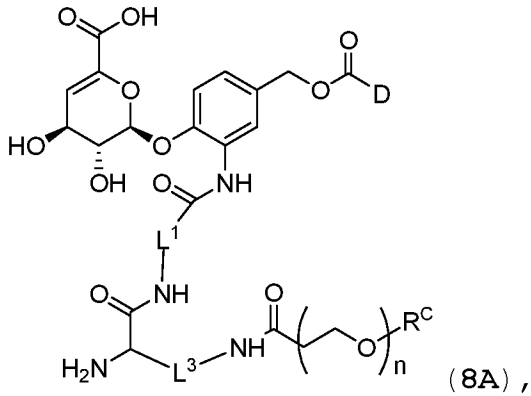
[714] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[715] 102. Композиция по варианту реализации 99, 100 или 101, отличающаяся тем, что R^7 представляет собой метил.

[716] 103. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 8, имеющее структуру:

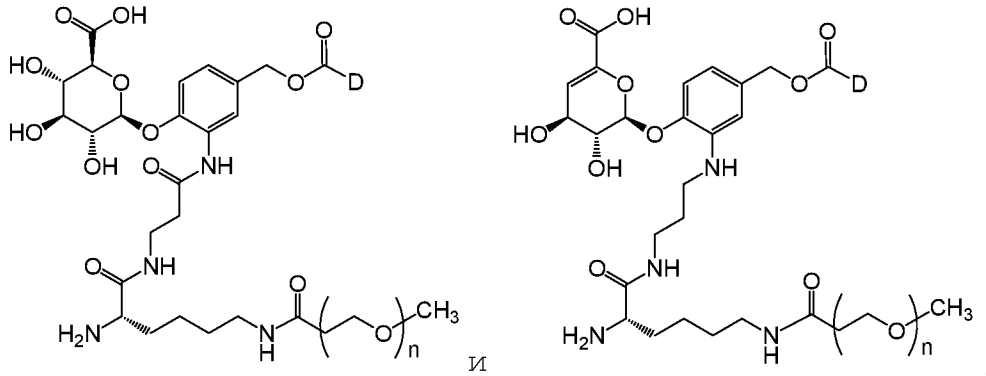


[717] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. соединения Формулы 8А, имеющего структуру:



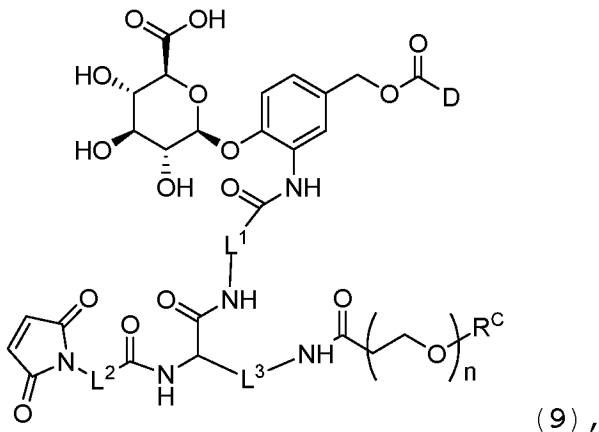
[718] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

[719] 104. Композиция по варианту реализации 103, отличающаяся тем, что соединения Формулы 8 и Формулы 8А имеют структуры:



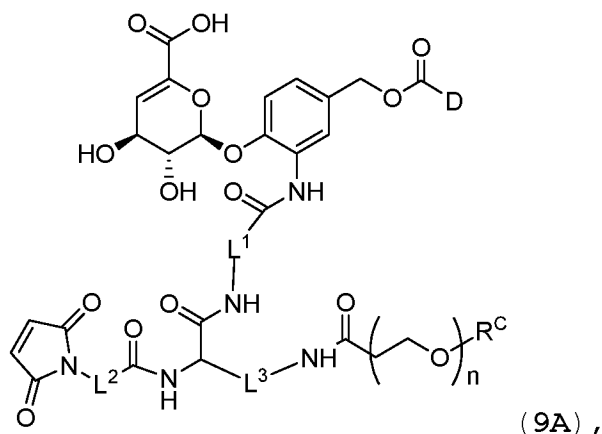
[720] или их соли.

[721] 105. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9, имеющее структуру:



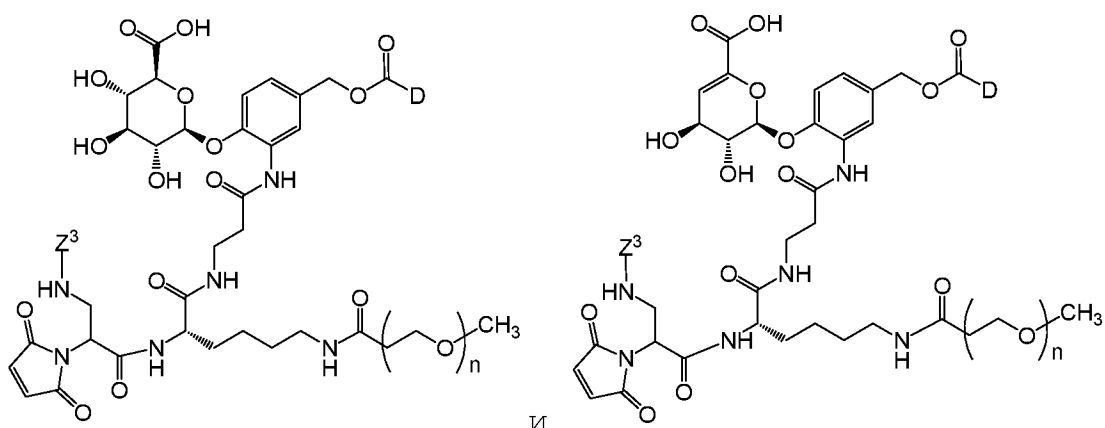
[722] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20}

гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более 5% мас. соединения Формулы **9A**, имеющего структуру:



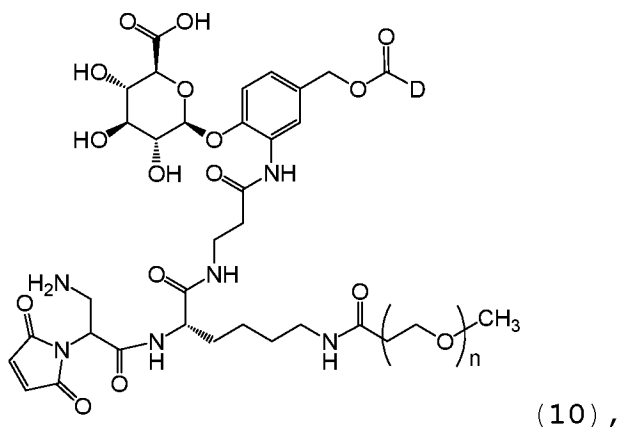
[723] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

[724] 106. Композиция по варианту реализации 105, отличающаяся тем, что соединения Формулы 9 и Формулы **9A** имеют структуры:

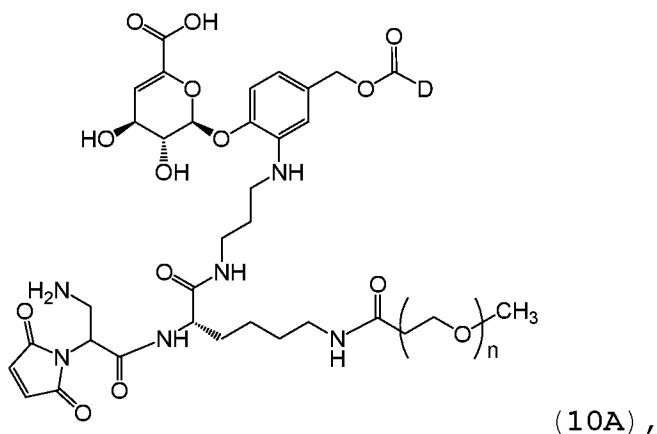


[725] или их соли, где Z^3 представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, в частности, карбамат формулы $-C(=O)O-R^8$, где R^8 представляет собой C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный фенил.

[726] 107. Композиция, содержащая соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10, имеющее структуру:

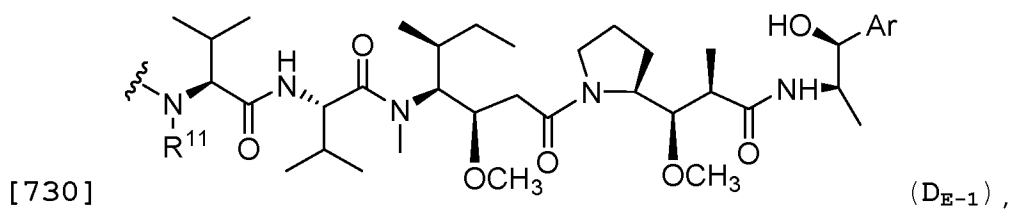


[727] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. соединения Формулы 10A, имеющего структуру:



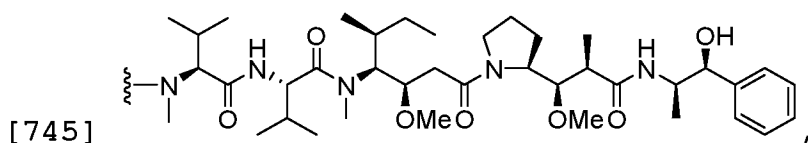
[728] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

[729] 108. Композиция по любому из вариантов реализации 99-107, отличающаяся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет структуру Формулы D_{E-1}, D_{E-2} или D_{F-1}:



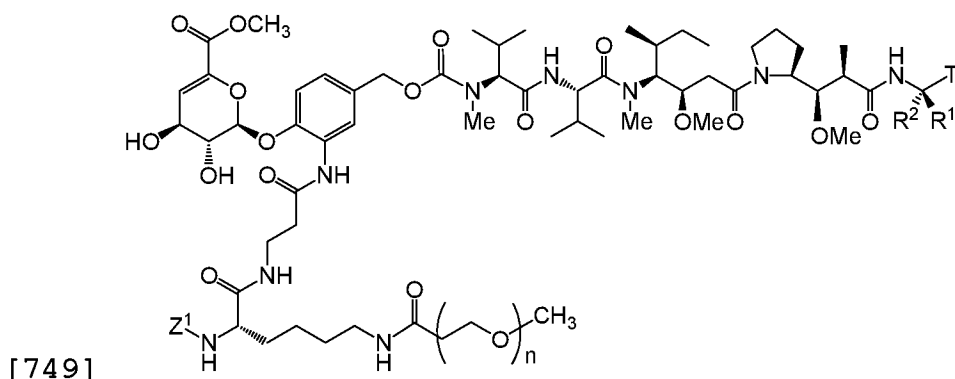
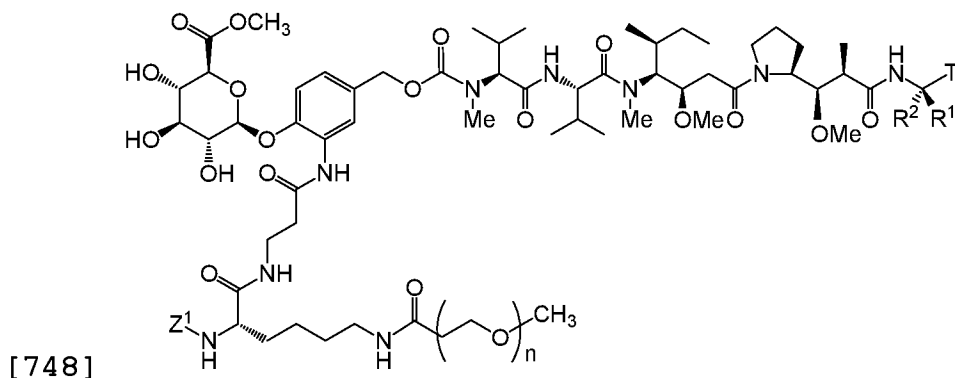
[743] где R^{13} представляет собой изопропилили $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -тиазол, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -хинолилили $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$; и где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[744] 118. Композиция по любому из вариантов реализации 99-107, отличающаяся тем, что D имеет структуру:



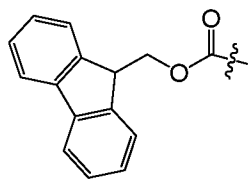
[746] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[747] 119. Композиция по варианту реализации 99, отличающаяся тем, что соединения Формулы 7 и Формулы 7A имеют структуры:



[750] или их соли, где R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-\text{CH}_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{OR}^4)$, R^5 и $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$, где R^4

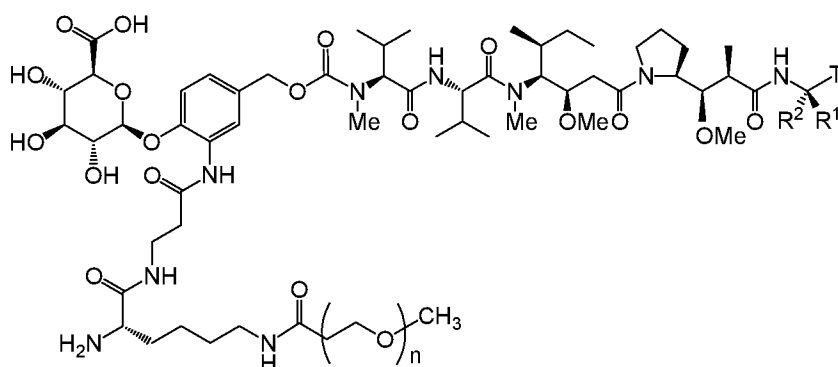
представляет собой H, C₁-C₄ алкил, и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₆ гетероарил; и Z¹ имеет структуру:



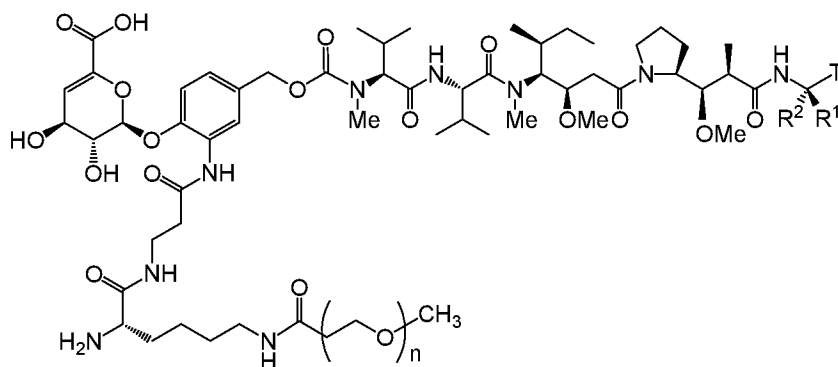
[751]

[752] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения.

[753] 120. Композиция по варианту реализации 103, отличающаяся тем, что соединения Формулы 8 и Формулы 8А имеют структуры:

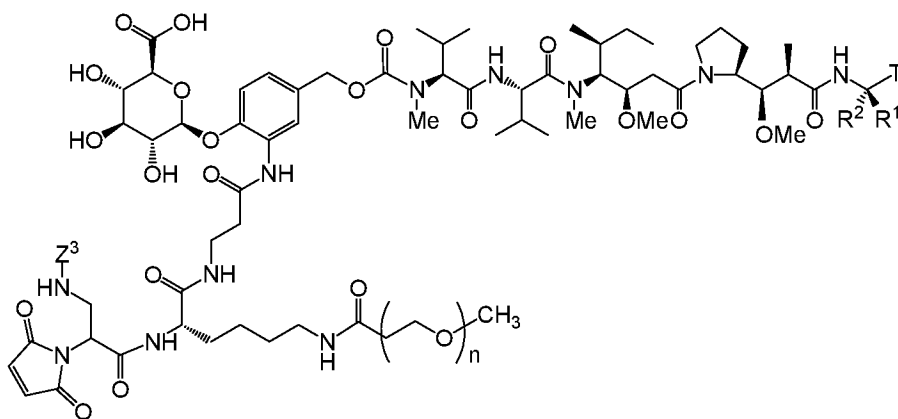


и

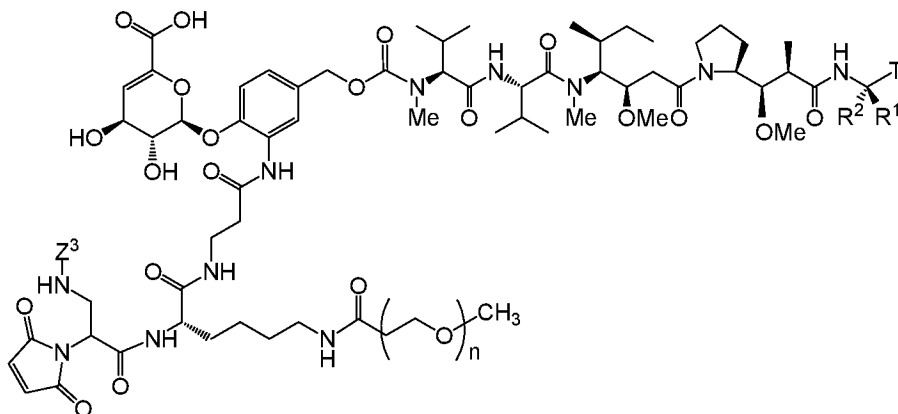


[754] или их соли, где R¹ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; R² представляет собой H, C₁-C₄ алкил или -CH₂-R³; R³ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₈ гетероцикл; и T выбран из группы, состоящей из -CH(OR⁴) R⁵ и -C(=O)-OR⁴, где R⁴ представляет собой H, C₁-C₄ алкил, и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₆ гетероарил.

[755] 121. Композиция по варианту реализации 105, отличающаяся тем, что соединения Формулы 9 и Формулы 9А имеют структуры:



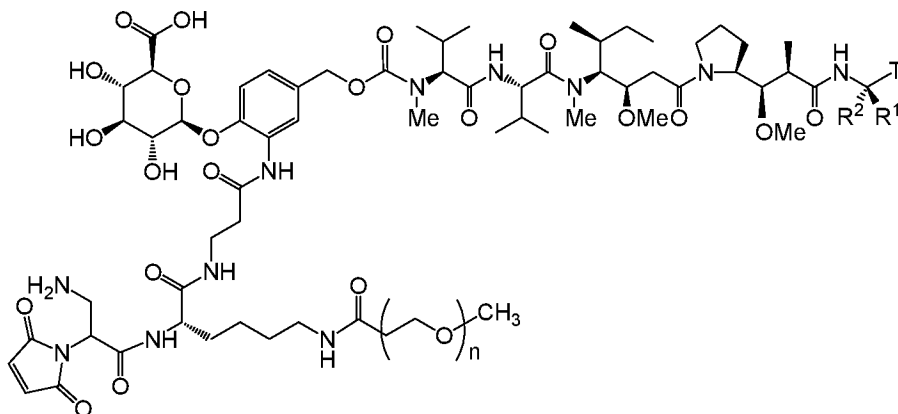
И



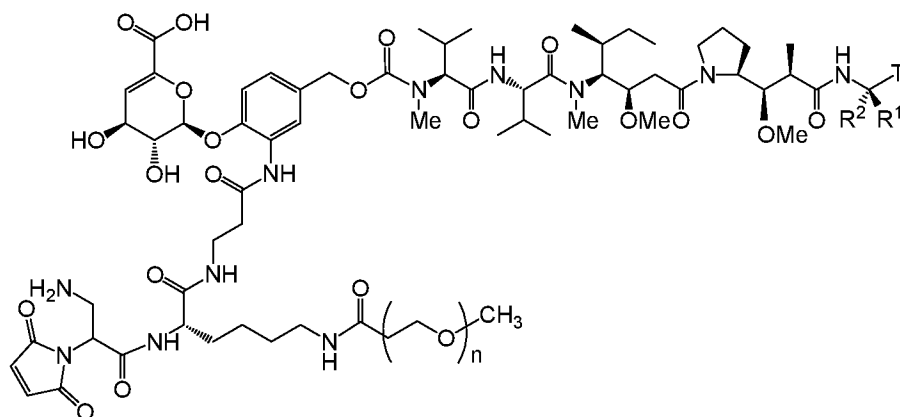
,

[756] или их соли, где Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$; R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил.

[757] 122. Композиция по варианту реализации 107, отличающаяся тем, что соединения Формулы 10 и Формулы 10А имеют структуры:



И



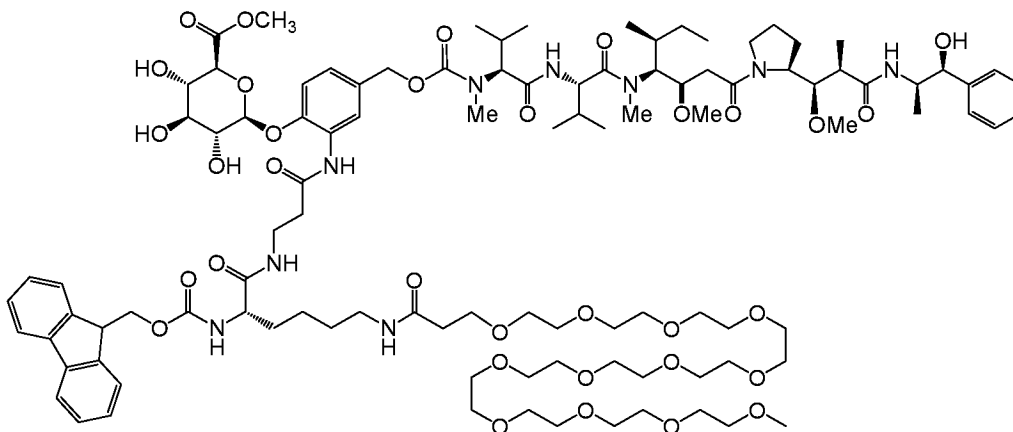
[758] или их соли, где R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклический; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил.

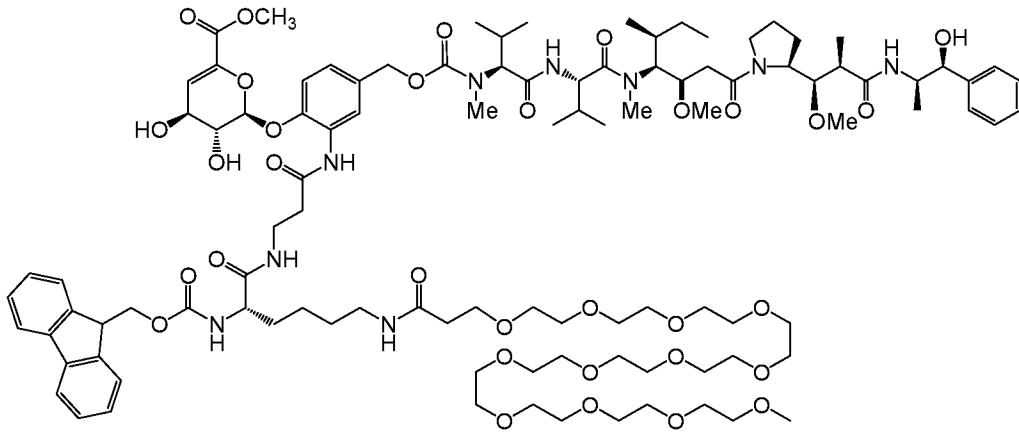
[759] 123. Композиция по варианту реализации 120, 121 или 122, отличающаяся тем, что R^1 представляет собой водород или метил; R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил.

[760] 124. Композиция по варианту реализации 123, отличающаяся тем, что R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)-Ph$.

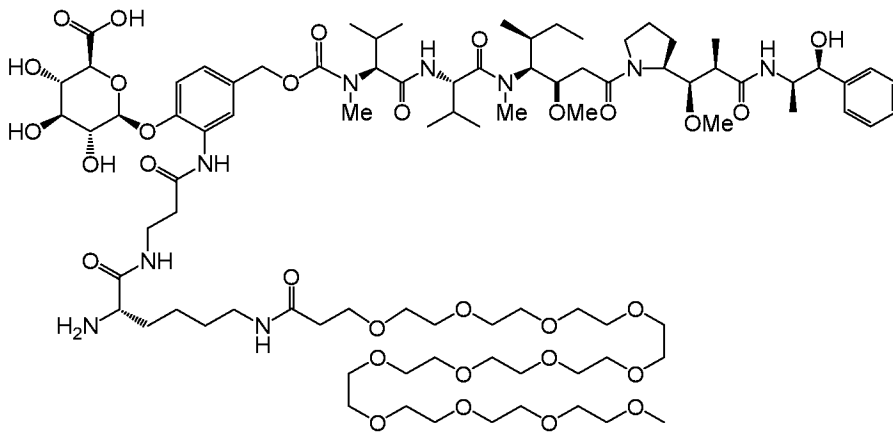
[761] 125. Композиция по любому из вариантов реализации 99-124, отличающаяся тем, что нижний индекс n равен 8 или 12.

[762] 126. Композиция по варианту реализации 99, отличающаяся тем, что соединения Формулы 7 и Формулы 7А имеют структуры:

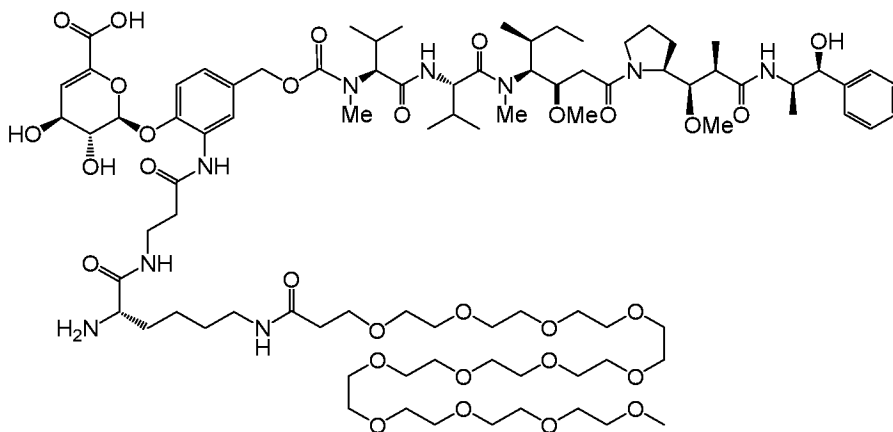




[763] 127. Композиция по варианту реализации 103, отличающаяся тем, что соединения Формулы 8 и Формулы 8А имеют структуры:



И

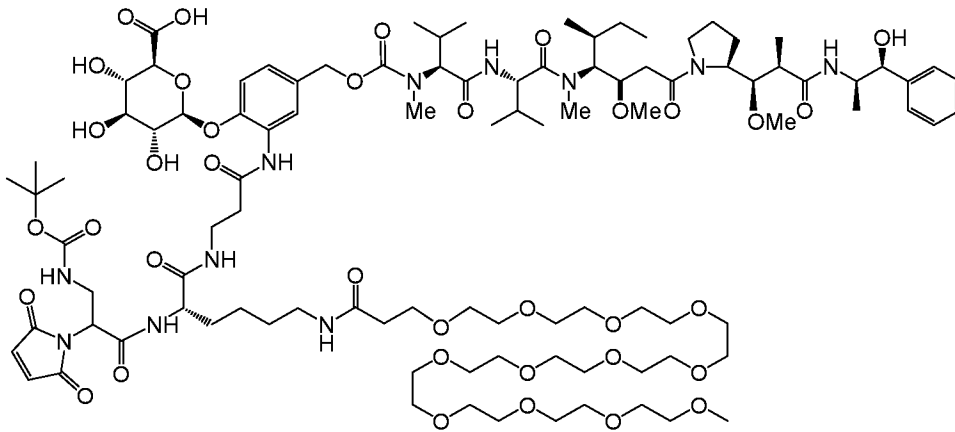


[764] или их соли.

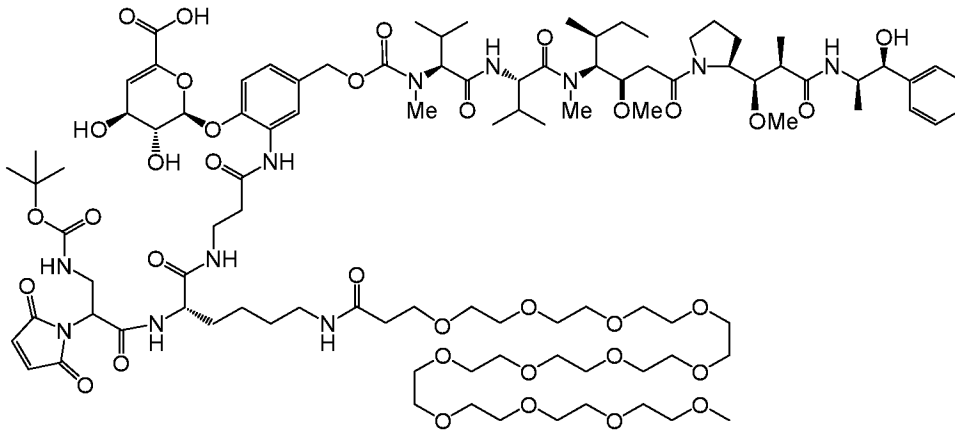
[765] 128. Композиция по варианту реализации 119, содержащая не более чем около 5% мас. соединения Формулы 8А.

[766] 129. Композиция по варианту реализации 119, содержащая от около 3% мас. до около 4% мас. соединения Формулы 8А.

[767] 130. Композиция по варианту реализации 105, отличающаяся тем, что соединения Формулы 9 и Формулы 9А имеют структуры:

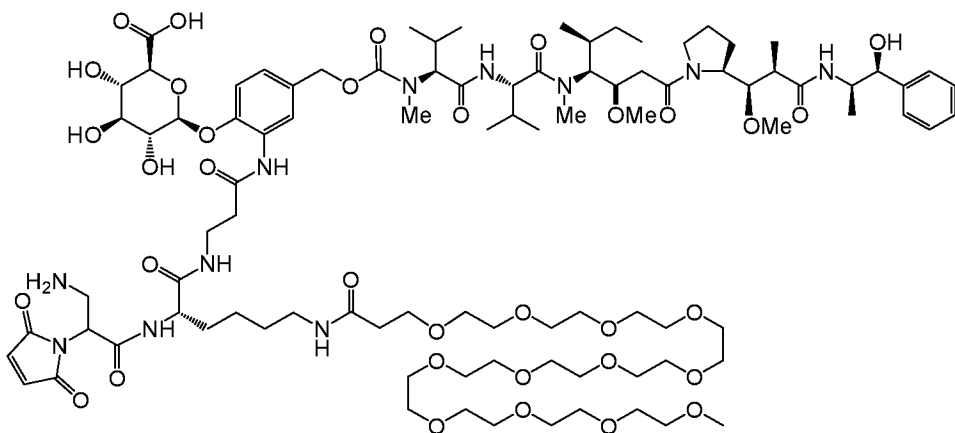


И

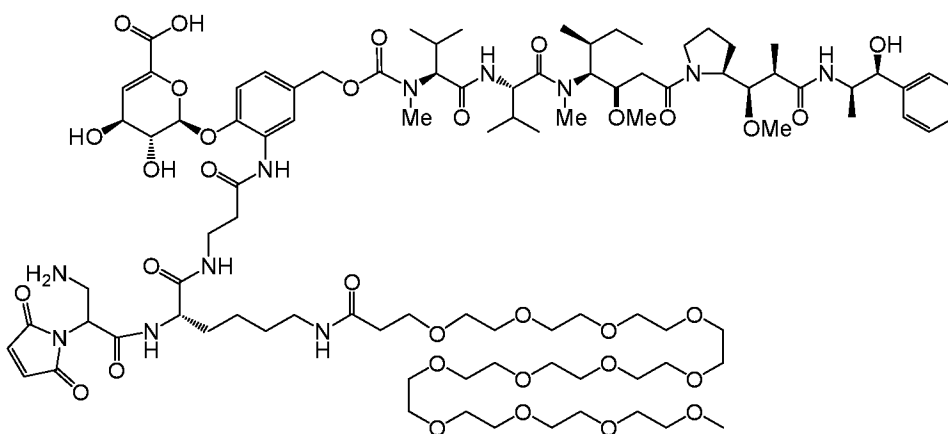


[768] или их соли.

[769] 131. Композиция по варианту реализации 107, отличающаяся тем, что соединения Формулы 10 и Формулы 10А имеют структуры

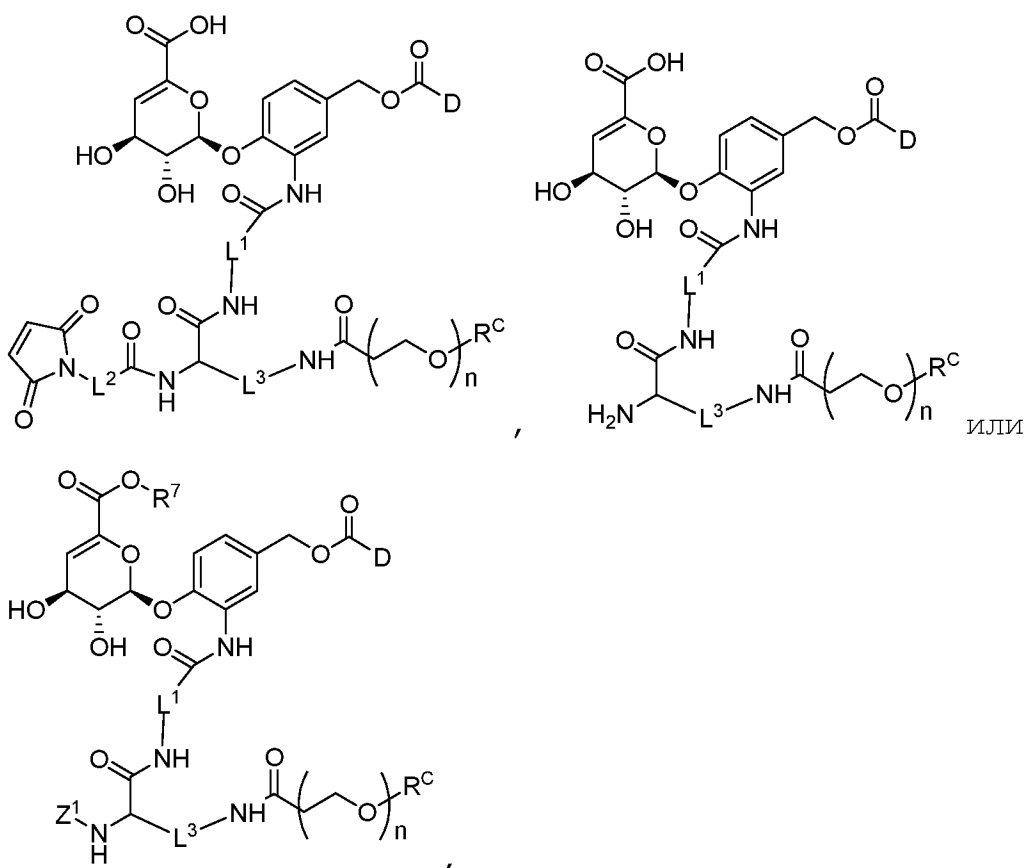


И



[770] или их соли.

[771] 132. Соединение, имеющее структуру:

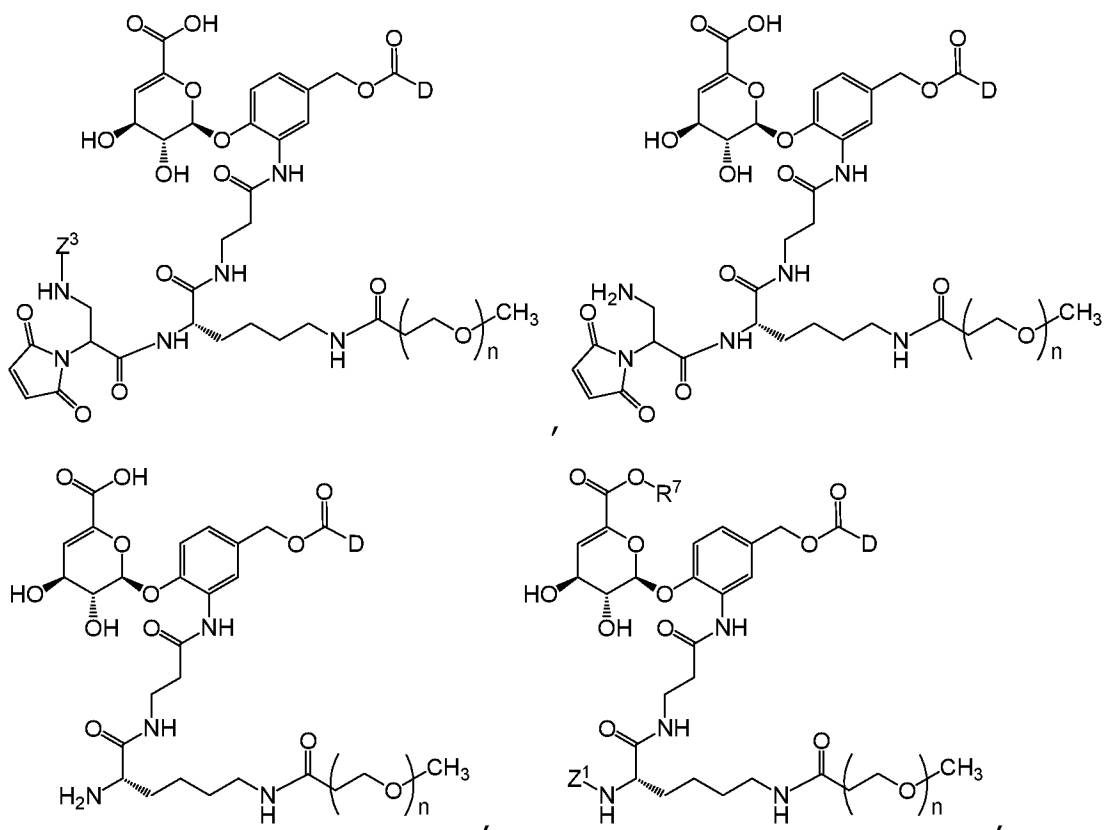


[772] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3 - C_8 гетероцикло; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_8 алкил,

необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен; R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24.

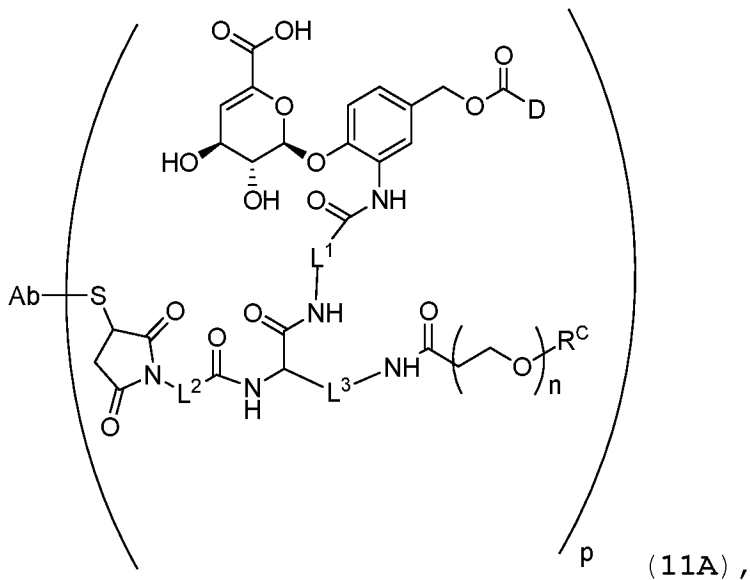
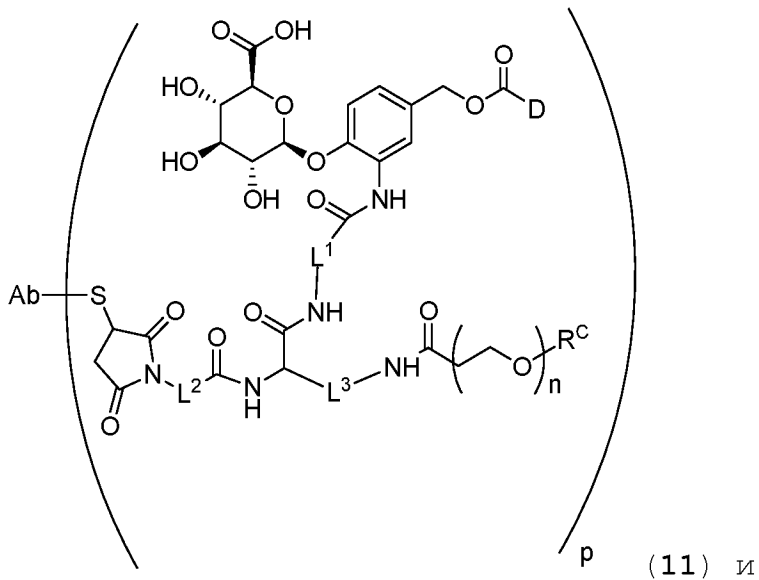
[773] 133. Соединение по варианту реализации 132, отличающееся тем, что L^1 и L^3 независимо представляют собой C_1-C_4 алкил, и L^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкил.

[774] 134. Соединение по варианту реализации 133, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:



[775] и его соли, где Z^3 представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, в частности, карбамат, имеющий структуру $-C(=O)O-R^8$, где R^8 представляет собой C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный фенил; и R^7 представляет собой C_1-C_4 алкил, в частности, метил или этил.

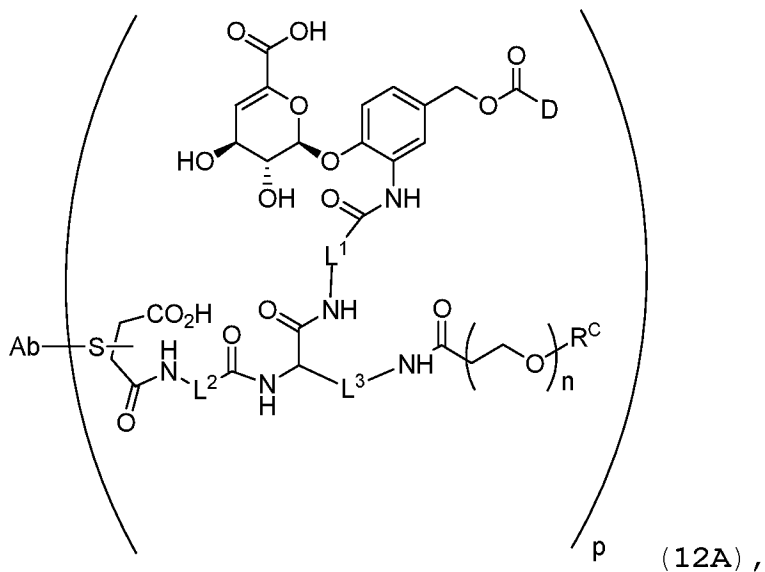
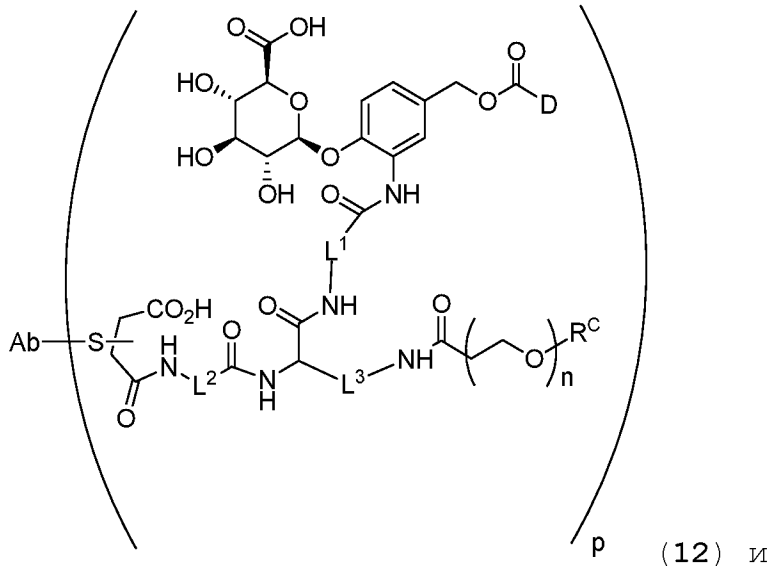
[776] 135. Композиция, содержащая конъюгаты антитела и лекарственного препарата, представленные Формулой 11 и Формулой 11A, имеющими структуры:



[777] или их фармацевтически приемлемые соли, где Ab представляет собой антитело; S представляет собой атом серы от антитела; D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L¹, L² и L³ независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; нижний индекс n составляет от 2 до 24; и нижний индекс p составляет от около 1 до около 16, причем указанная композиция содержит не более 10% мас., в

частности, не более 5% мас. конъюгата антитела и лекарственного препарата Формулы 11А.

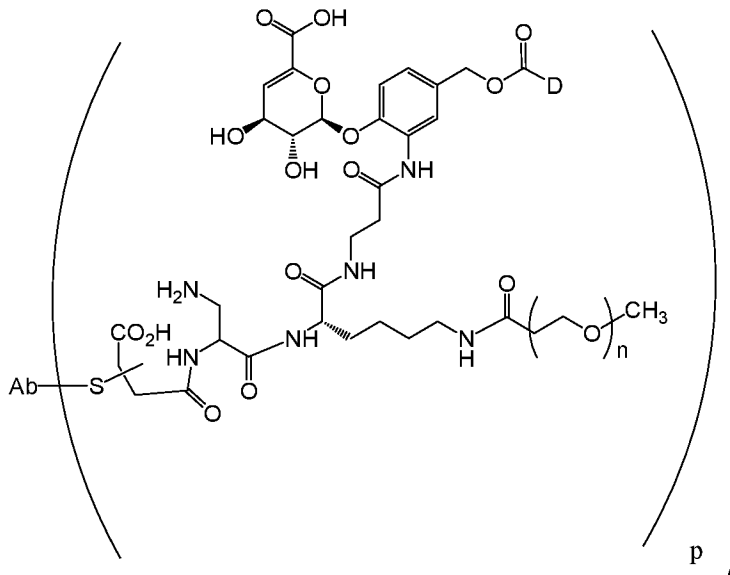
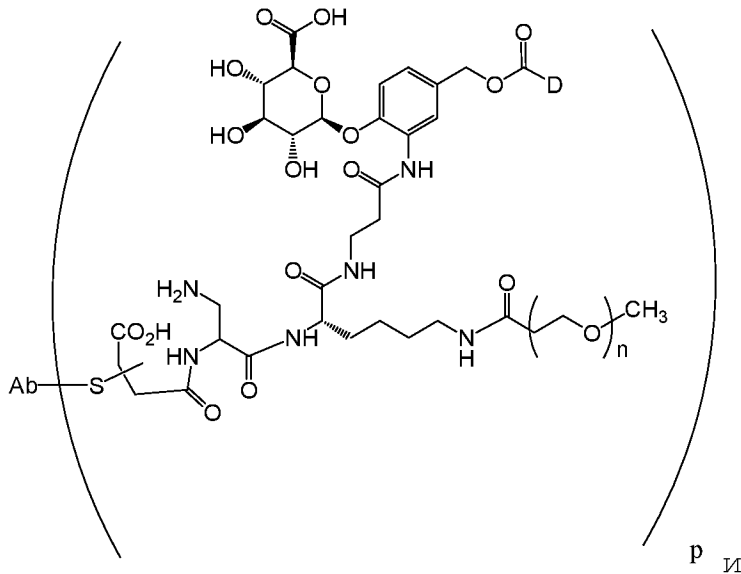
[778] 136. Композиция, содержащая конъюгаты антитела и лекарственного препарата, представленные Формулой 12 и Формулой 12А, имеющими структуры:



[779] или их фармацевтически приемлемые соли, где Ab представляет собой антител; S представляет собой атом серы из антитела; фрагмент Ab-S- присоединен к α или β атому углерода функциональной группы карбоновой кислоты; D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло,

необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; нижний индекс n составляет от 2 до 24; и верхний индекс p составляет от около 1 до около 16, причем указанная композиция содержит не более 10% мас. конъюгата антитела и лекарственного препарата Формулы 12А.

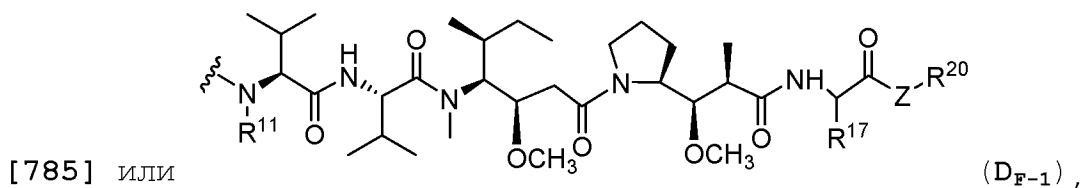
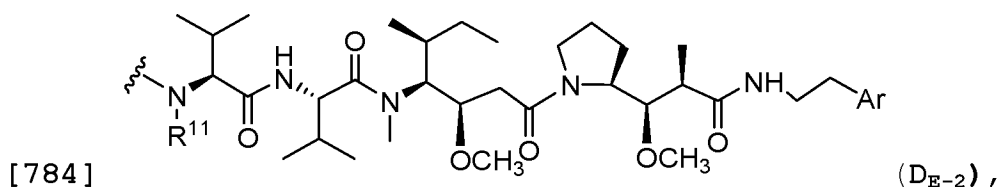
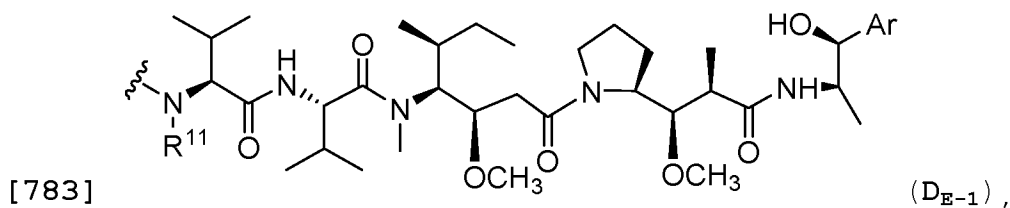
[780] 137. Композиция по варианту реализации 136, отличающаяся тем, что конъюгаты антитела и лекарственного препарата Формулы 12 и Формулы 12А имеют структуры:



[781] или их фармацевтически приемлемые соли.

[782] 138. Композиция или соединение по любому из вариантов реализации 132-137, отличающееся тем, что звено ауристатинового

лекарственного препарата имеет структуру Формулы D_{E-1} , D_{E-2} или D_{F-1} :



[786] где Ar представляет собой необязательно замещенный C_6 - C_{10} арил или необязательно замещенный C_3 - C_8 гетероциклил, и волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры конъюгата.

[787] 139. Композиция или соединение по варианту реализации 138, отличающееся тем, что D имеет структуру Формулы D_{E-1} .

[788] 140. Композиция или соединение по варианту реализации 138, отличающееся тем, что D имеет структуру Формулы D_{E-2} .

[789] 141. Композиция или соединение по варианту реализации 138, отличающееся тем, что D имеет структуру Формулы D_{F-1} .

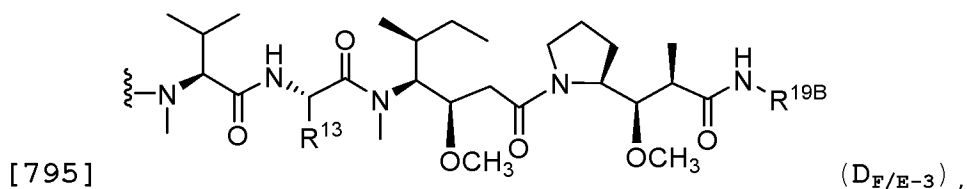
[790] 142. Композиция или соединение по варианту реализации 139 или 140, отличающееся тем, что Ar представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2-пиридил.

[791] 143. Композиция или соединение по варианту реализации 141, отличающееся тем, что -Z- представляет собой -O-, и R^{20} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[792] 144. Композиция или соединение по варианту реализации 141, отличающееся тем, что Z представляет собой -NH-, и R^{20} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C_5 - C_6 гетероарил.

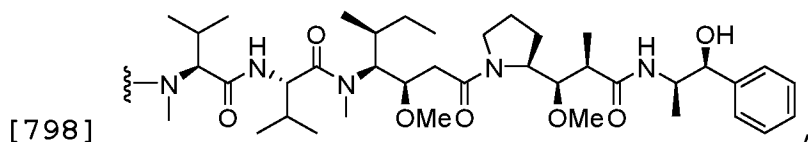
[793] 145. Композиция или соединение по любому из вариантов реализации 138-144, отличающееся тем, что R^{11} представляет собой метил.

[794] 146. Композиция или соединение по любому из вариантов реализации 132-137, отличающееся тем, что D имеет структуру Формулы $D_{F/E-3}$:



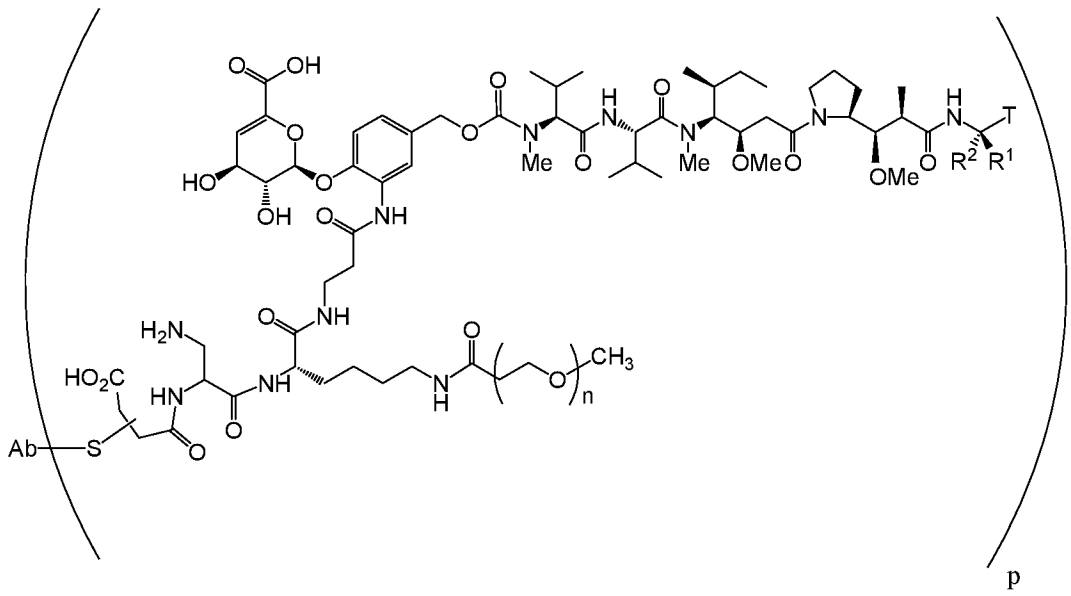
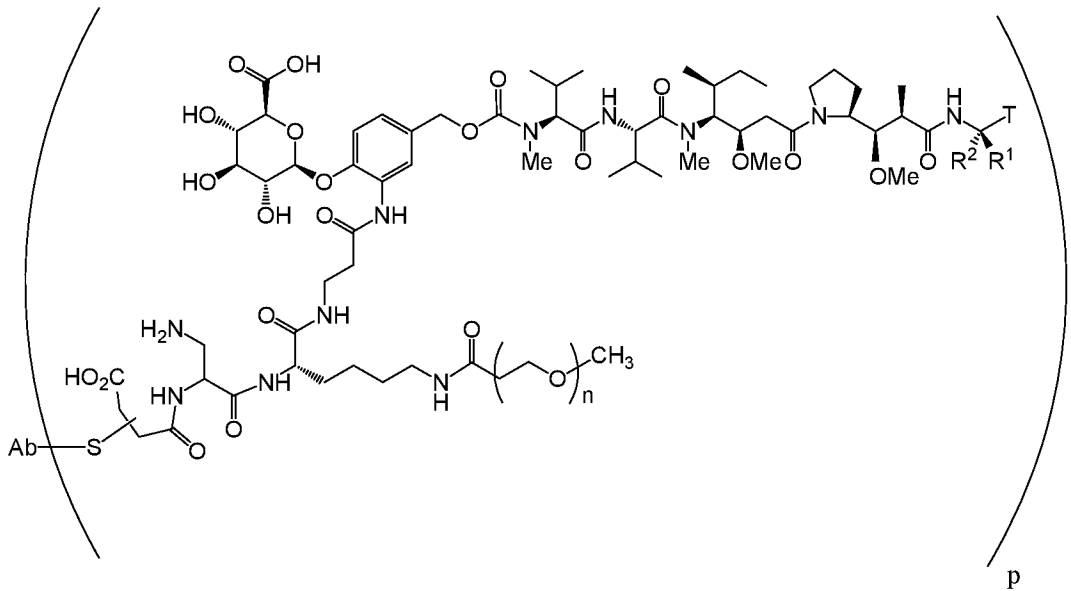
[796] где R^{13} представляет собой изопропилили $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -тиазол, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -хинолилили $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$; и волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры конъюгата.

[797] 147. Композиция или соединение по любому из вариантов реализации 132-137, отличающееся тем, что D имеет структуру:



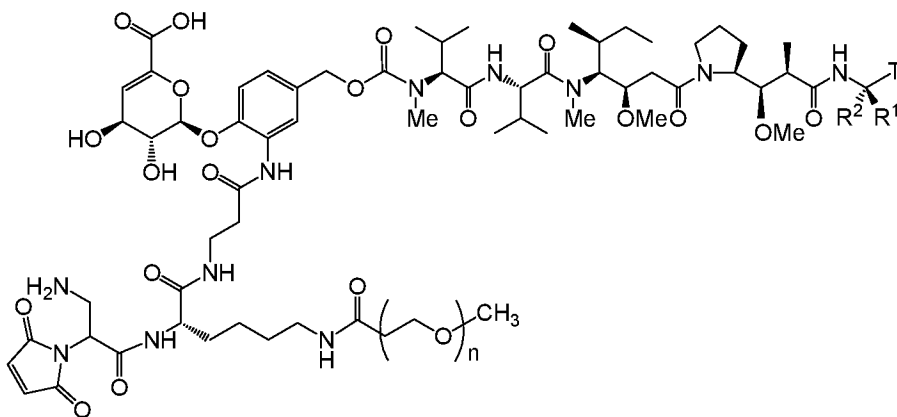
[799] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры конъюгата.

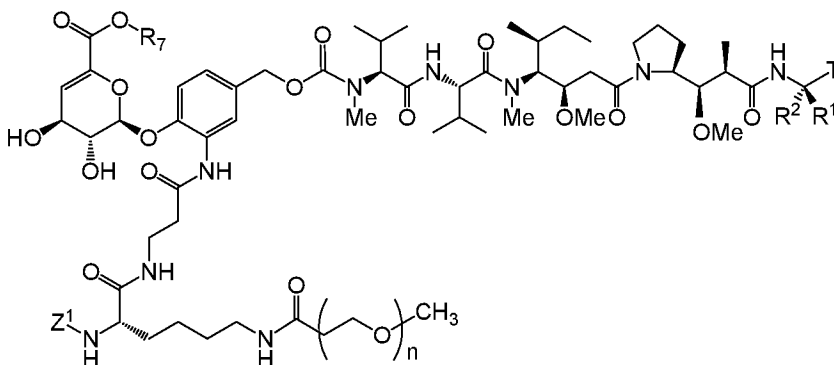
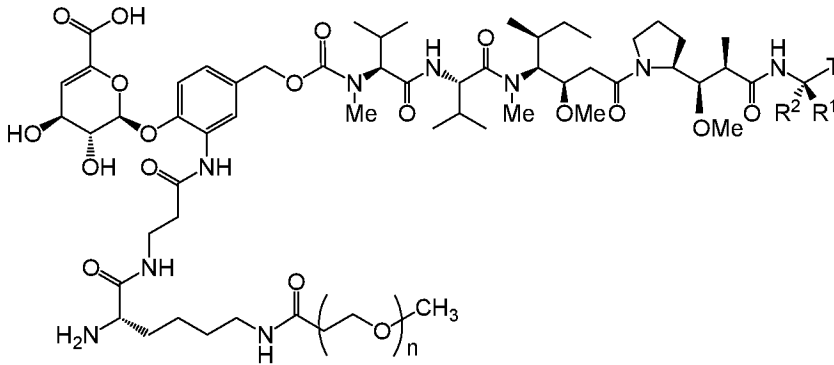
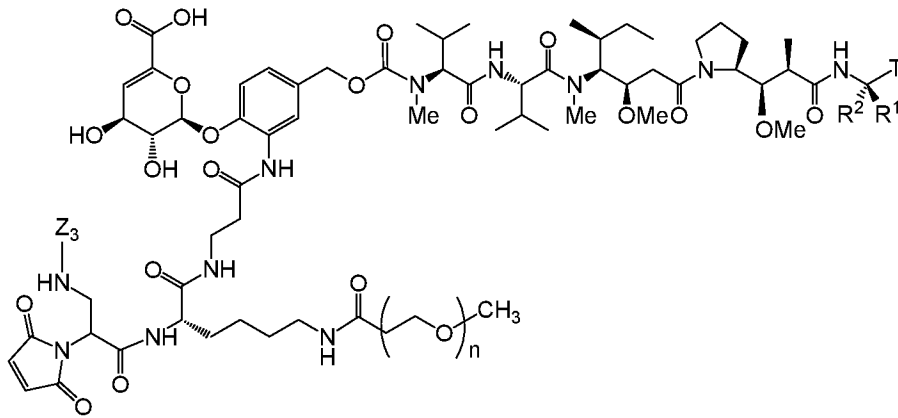
[800] 148. Композиция по варианту реализации 136, отличающаяся тем, что соединения Формулы 12 и Формулы 12А имеют структуры:



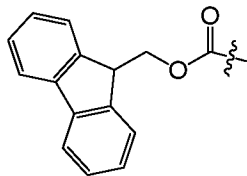
[801] или их фармацевтически приемлемые соли.

[802] 149. Соединение по варианту реализации 132, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:



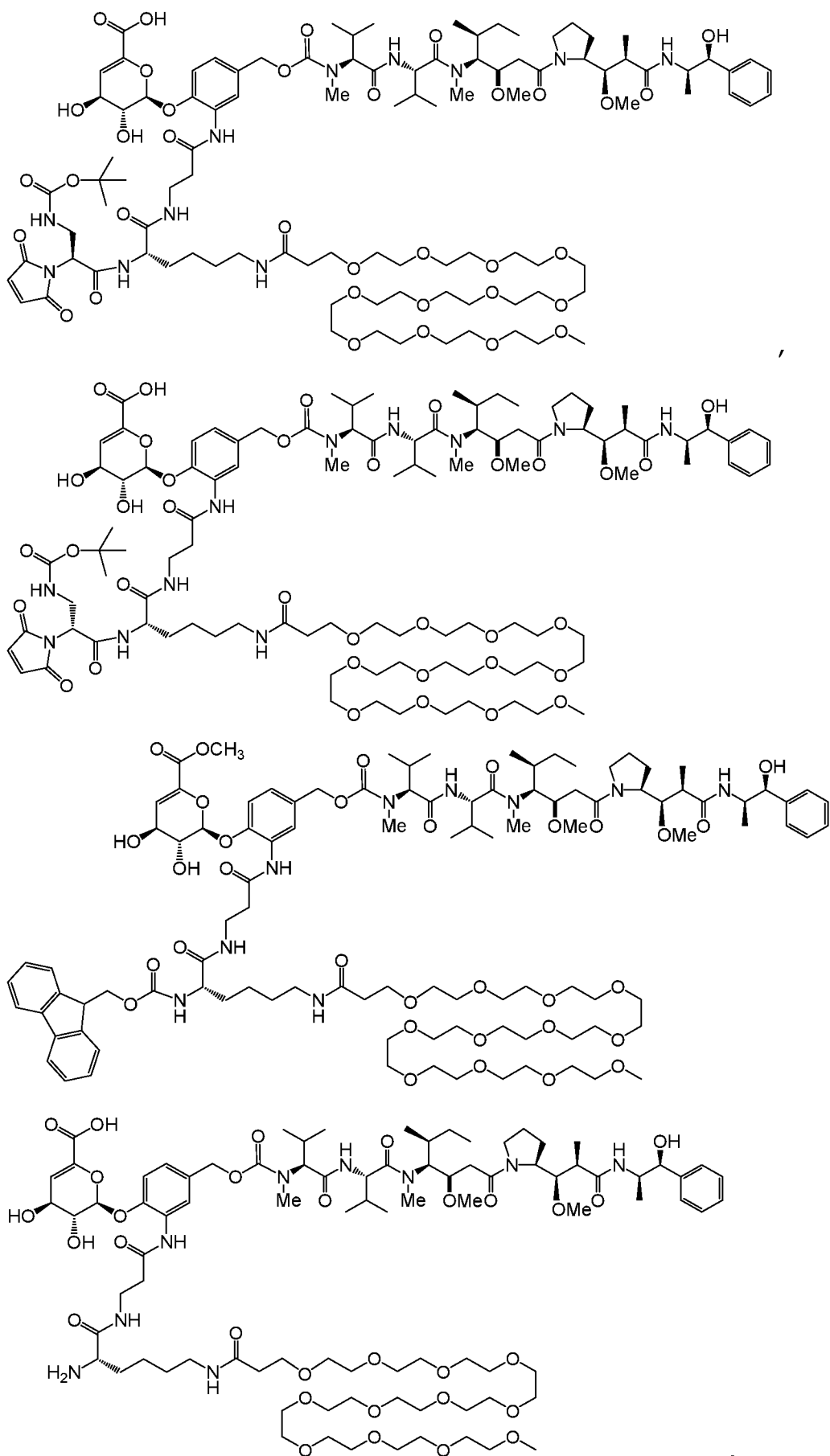


[803] и его соли, где R^7 представляет собой метил; Z^1 имеет структуру:



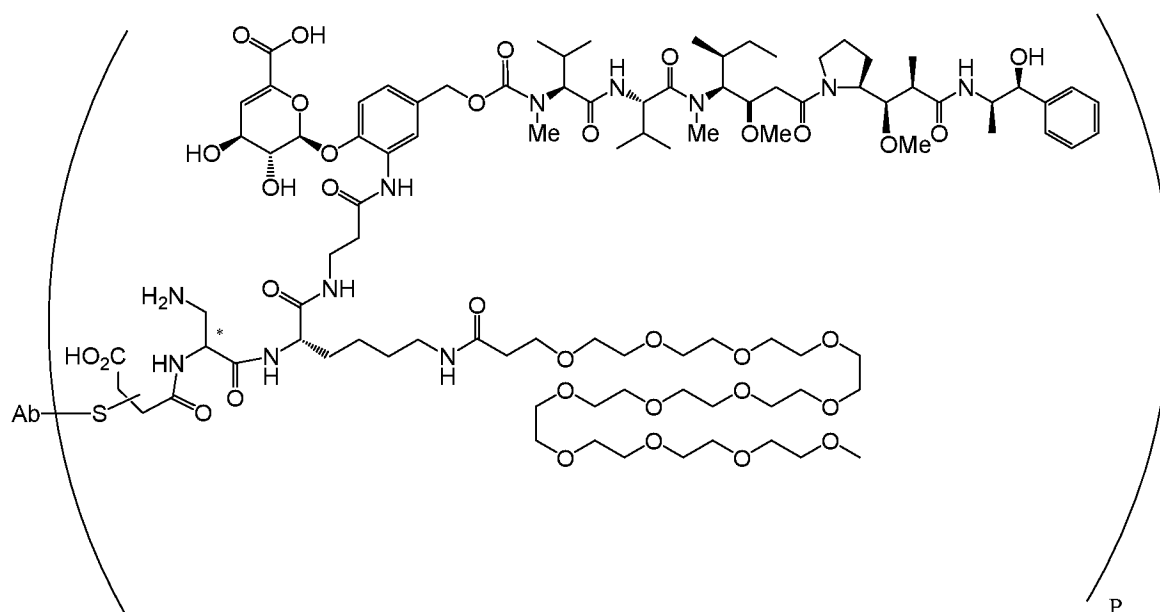
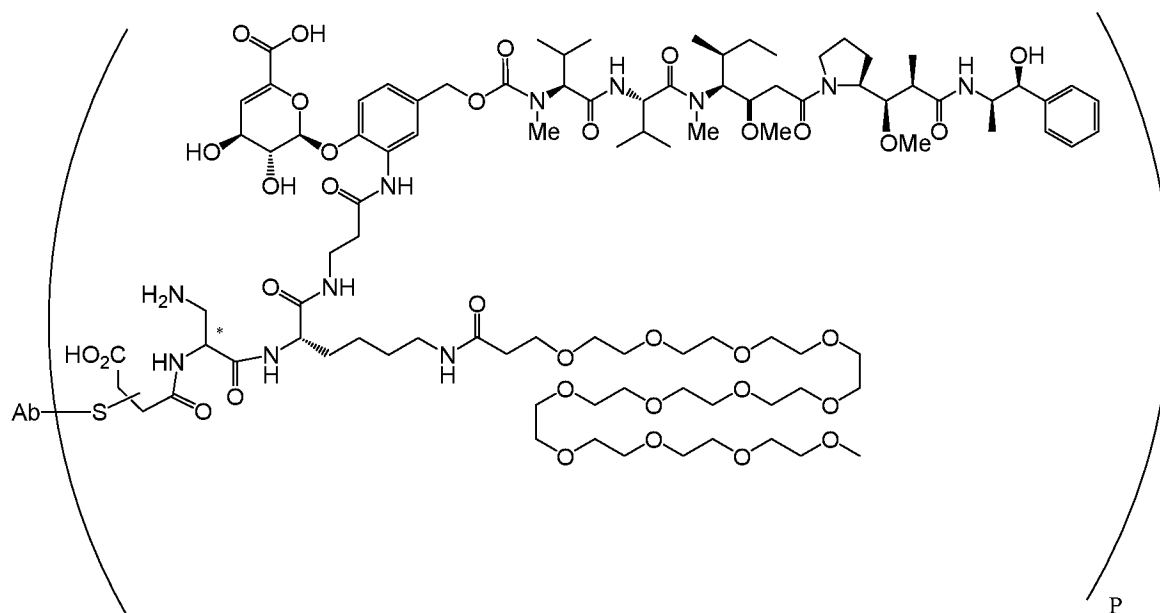
[804]

[805] где волнистая линия означает точку присоединения к остальной части структуры соединения; Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$; R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H , C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$, R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой



[810] и его соли.

[811] 154. Композиция по варианту реализации 137, отличающаяся тем, что конъюгаты антитела и лекарственного препарата Формулы 12 и Формулы 12А имеют структуры:



[812] или их фармацевтически приемлемые соли.

[813] 155. Композиция по варианту реализации 154, отличающаяся тем, что отмеченный атом углерода (*) преимущественно находится в S-конфигурации.

[814] 156. Композиция по любому из вариантов реализации 135-148 и 150-155, отличающаяся тем, что антитело может селективно связываться с опухолеассоциированным антигеном.

[815] 157. Композиция по варианту реализации 156, отличающаяся тем, что опухолеассоциированный антиген состоит из

внеклеточного домена белка или гликопротеина клеточной поверхности, с которым может связываться указанное антитело.

[816] 158. Композиция по варианту реализации 157, отличающаяся тем, что белок или гликопротеин клеточной поверхности является белком или гликопротеином поверхности патологической клетки.

[817] 159. Композиция по варианту реализации 158, отличающаяся тем, что белок или гликопротеин поверхности патологической клетки способен к интернализации при связывании с соединением конъюгата антитела и лекарственного препарата в указанной композиции.

[818] 160. Композиция по любому из вариантов реализации 135-148 и 150-159, отличающаяся тем, что нижний индекс p равен около 8.

[819] 161. Способ лечения рака или приведения в контакт раковых клеток, включающий стадию введения субъекту, страдающему от рака, или приведение в контакт раковых клеток с композицией конъюгата антитела и лекарственного препарата по любому из вариантов реализации 135-148 и 154-160.

[820] 162. Композиция по любому из вариантов реализации 135-148 и 154-160 для лечения рака у субъекта.

[821] 163. Применение композиции по любому из вариантов реализации 135-148 и 154-160 для получения лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

[822] 164. Способ, композиция или применение по варианту реализации 161, 162 или 163, отличающиеся тем, что субъектом является млекопитающее.

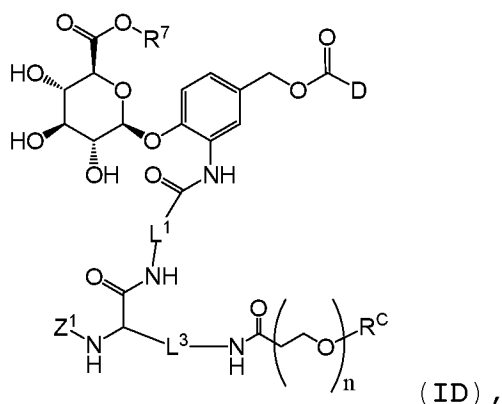
[823] 165. Способ, композиция или применение по варианту реализации 164, отличающиеся тем, что млекопитающее представляет собой человека или другого примата.

[824] 166. Способ, композиция или применение по любому из вариантов реализации 161-165, отличающиеся тем, что рак или раковые клетки представляют собой рак или раковые клетки лейкоза или лимфомы.

[825] 167. Способ, композиция или применение по вариантам реализации 161-165, отличающиеся тем, что рак или раковые клетки

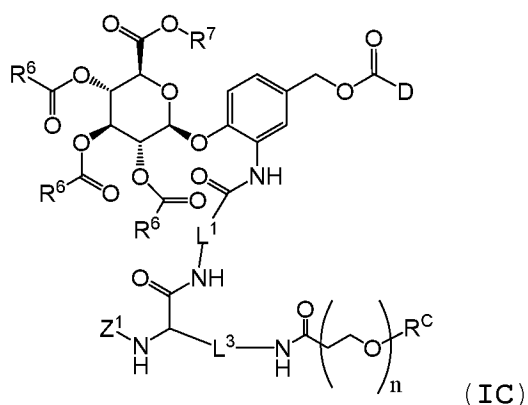
представляют собой рак или раковые клетки злокачественного образования В-клеток.

[826] 1A. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **ID**:



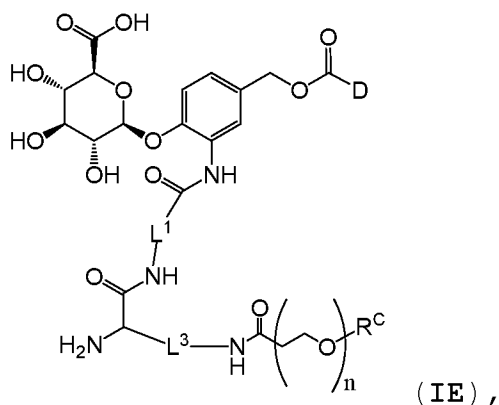
[827] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[828] включающий стадии: (с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе, где указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** имеет структуру:



[829] где каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)$ – образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила; и остальные переменные группы являются такими, как описано ранее; и при этом указанное приведение в контакт реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила с образованием соединения Формулы IC.

[830] 2A. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE:



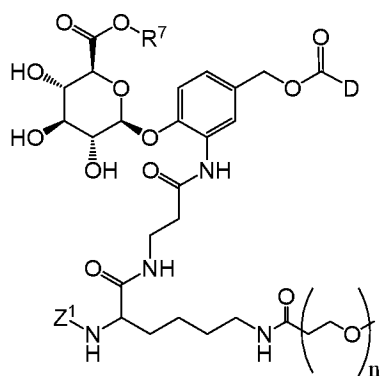
[831] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8

алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[832] включающий стадию (с) по п. 1, дополнительно включающий следующую стадию: (d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, причем приведение в контакт с первым указанным агентом для снятия защиты приводит к удалению защитных групп Z^1 для аминогруппы и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**.

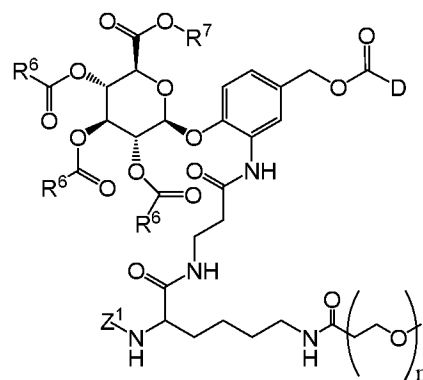
[833] **3A**. Способ по варианту реализации **1A**, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **ID** имеют структуры Формулы **IIC** и Формулы **IID**:

[834]



[835]

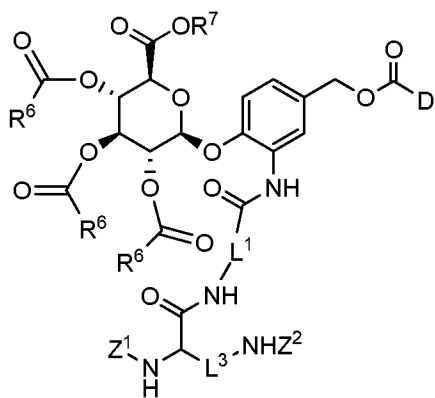
(IIC)



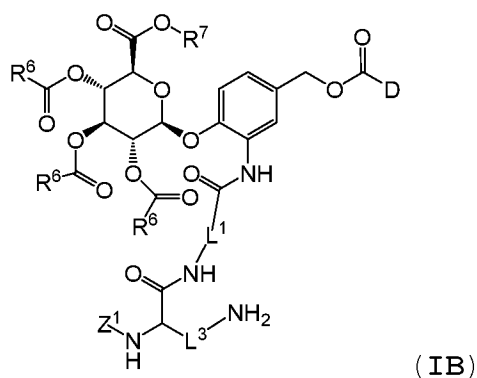
(IID).

[836]

[837] **4A**. Способ по варианту реализации **2A**, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **IE** или их соли имеют структуры Формулы **IIC** и Формулы **IIE**:

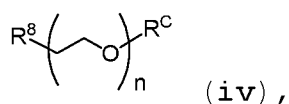


[841] или его соль, где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, причем указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:

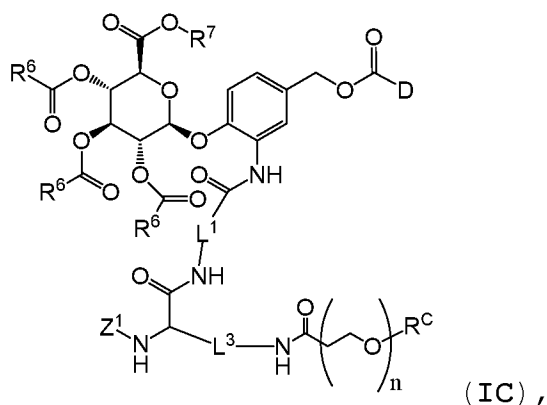


[842] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

[843] (b) приведения в контакт соединения Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:

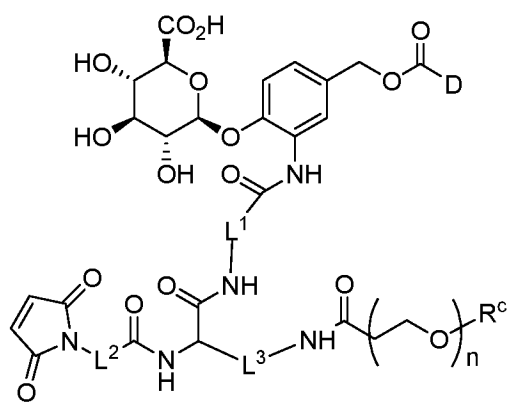


[844] где R^8 представляет собой активированную сложноэфирную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, или (b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, в котором R^8 представляет собой $-\text{COOH}$, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, в присутствии первого активирующего агента, причем указанное приведение в контакт на стадии (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



[845] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

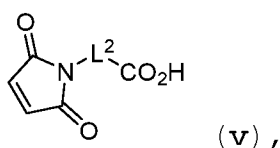
[846] **6A.** Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или его промежуточного соединения:



[847] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно

замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

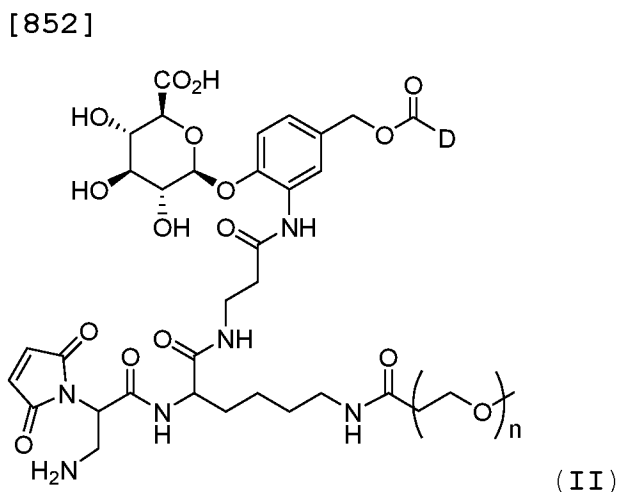
[848] способ, включающий стадии (a)-(d) по п. 6, с последующей стадией: (e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** в пригодном растворителе с соединением Формулы **v**:



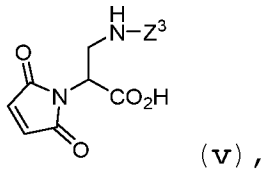
[849] или его соли, где L^2 является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента; и причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I**, или промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер, или его соли.

[850] **7A.** Способ по любому из вариантов реализации **1A-7A**, отличающийся тем, что каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой C_1-C_4 алкилен, и L^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен.

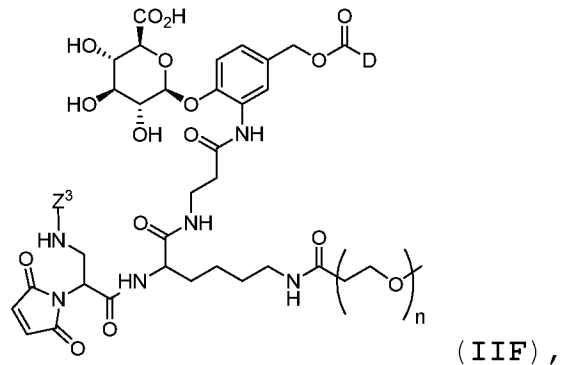
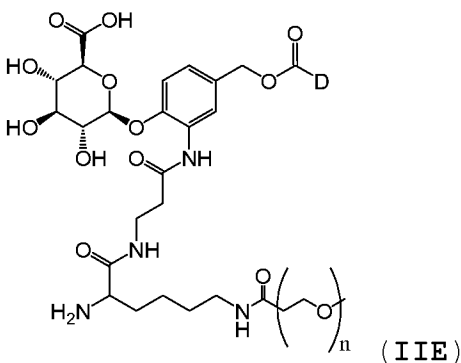
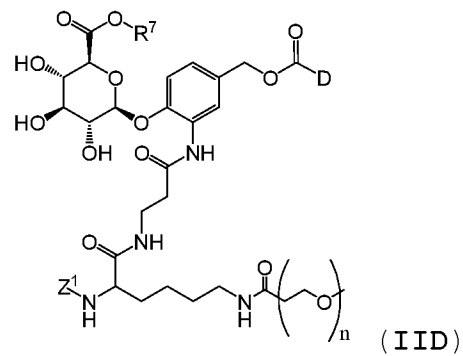
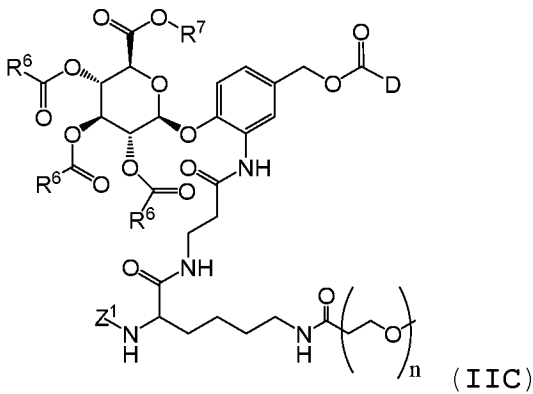
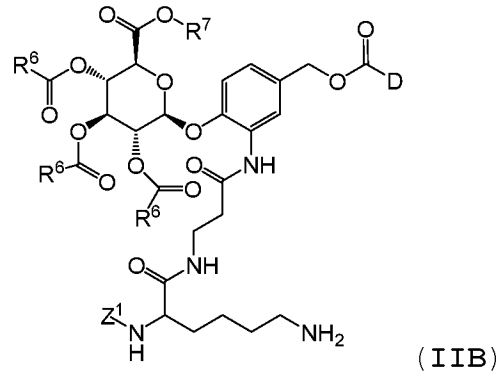
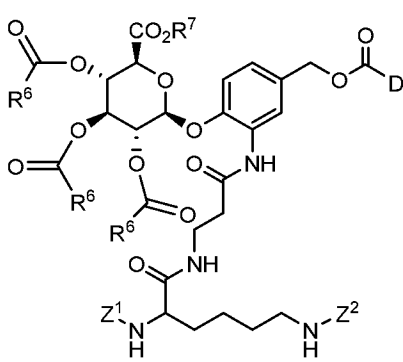
[851] **8A.** Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II**:



[853] или его соли, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, включающий стадии (a)-(e) по п. 7, где соединение Формулы **v** имеет структуру:



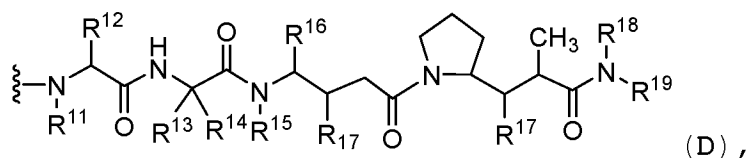
[854] и где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID** и Формулы **IE**, необязательно в солевой форме, имеют структуры Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **IID**, Формулы **IIE**, Формулы **IIF**:



[855] где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; каждый из Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой первую, вторую и третью пригодную аминозащитную группу, соответственно, в частности, Z^3 представляет собой кислотонеустойчивую аминозащитную группу, более конкретно $-C(=O)O-t-Bu$,

[856] указанный способ дополнительно включает стадии: (f) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IF** с третьим агентом для снятия защиты, причем указанное приведение в контакт с третьим агентом для снятия защиты обеспечивает удаление аминозащитной группы Z^3 с образованием соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II** или его соли.

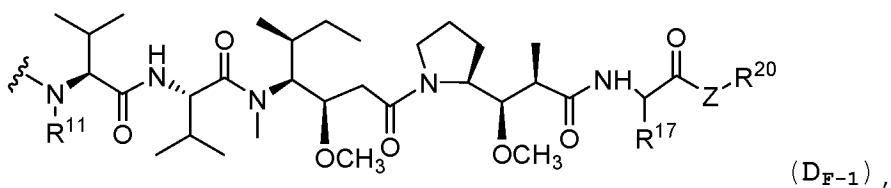
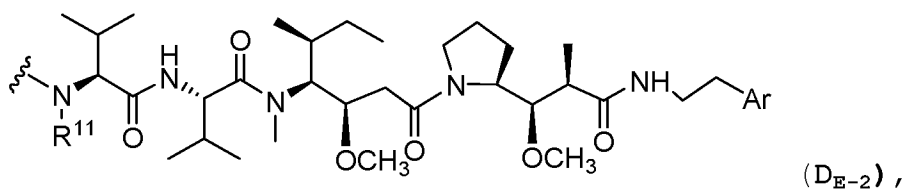
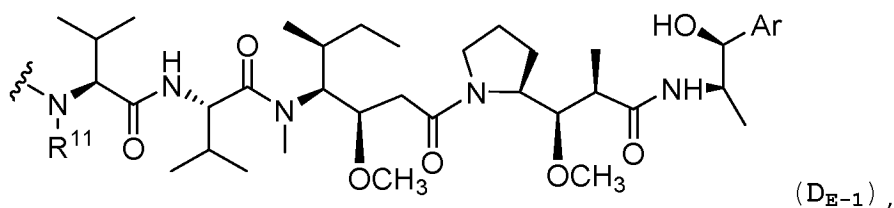
[857] **9A.** Способ по любому из вариантов реализации **1-8**, отличающийся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет структуру:



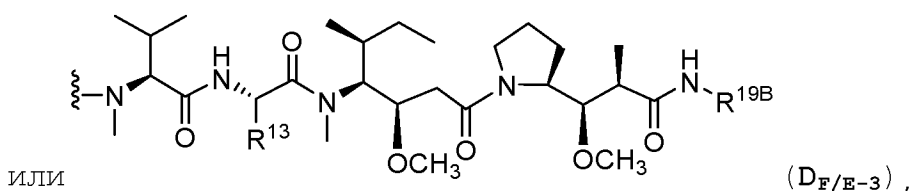
[858] где волнистая линия означает ковалентное связывание D с остальной частью соединения лекарственный препарат-линкер или промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер; R^{11} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила, в частности, метила; R^{12} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла); R^{13} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла); R^{14} выбран из группы, состоящей из H и метила, или R^{13} и R^{14}

вместе образуют карбоциклическое кольцо и имеют формулу $(CR^aR^b)_n$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 карбоцикла, и n выбран из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 и 6; R^{15} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила; R^{16} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла); каждый R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла и O- (C_1-C_8 алкила); R^{18} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила; R^{19} выбран из группы, состоящей из $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2$ -арила, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ гетероцикла), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ и $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ карбоцикла); R^{20} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарила и C_3-C_8 гетероциклила; Z представляет собой -O- или -NH-, или Z- представляет собой -O-, и R^{20} представляет собой C_1-C_4 алкил, или Z представляет собой -NH-, и R^{20} представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C_5-C_6 гетероарил,

[859] в частности, звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет структуру Формулы D_{E-1} , D_{E-2} , D_{F-1} или $D_{F/E-3}$:

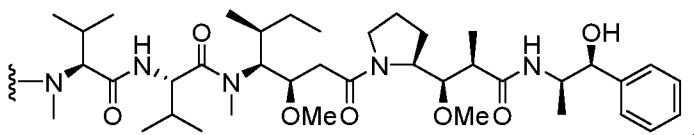


[860]

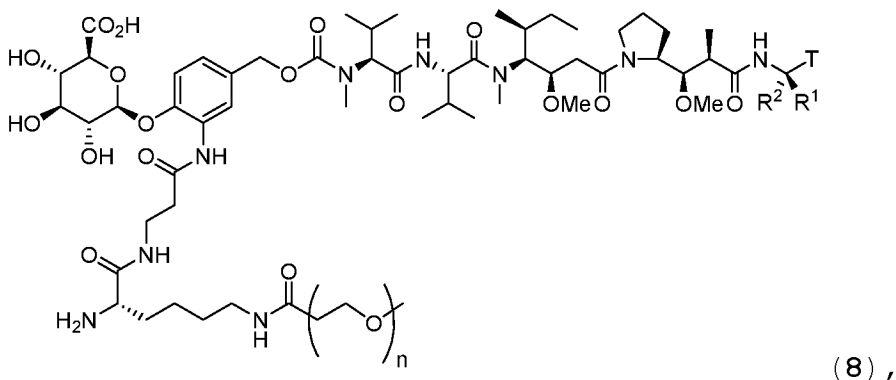


[861] где R¹³ представляет собой изопропилили -CH₂-CH(CH₃)₂, и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолилили -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph; Ar представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилилинеобязательно замещенный C₃-C₈ гетероцикл, в частности, необязательно замещенный фенилилинеобязательно замещенный 2-пиридил;

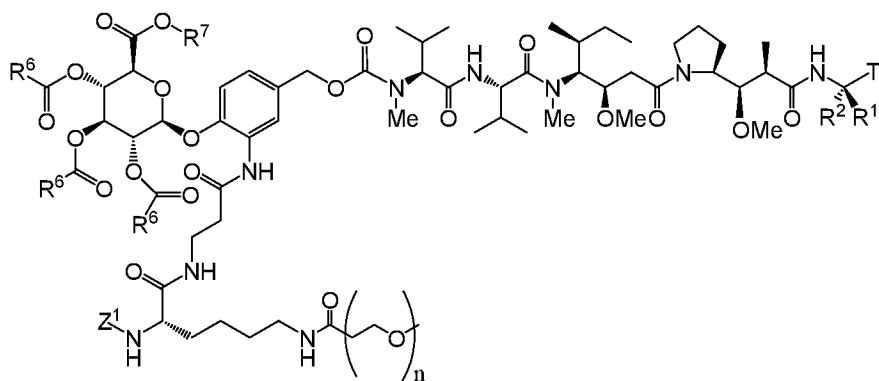
[862] более конкретно, D имеет структуру:



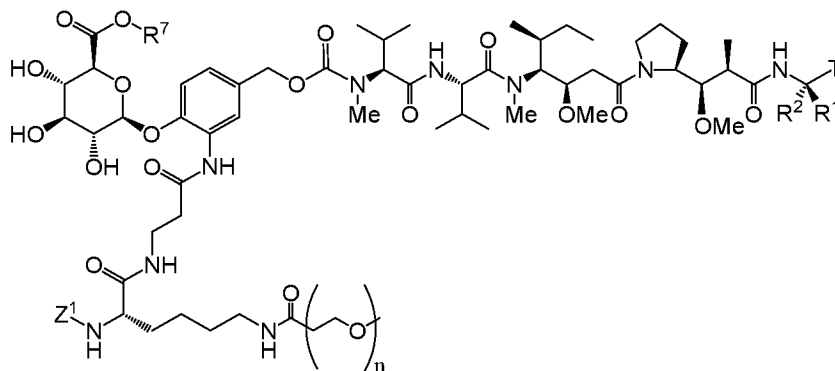
[863] 10A. Способ по варианту реализации 5A, отличающийся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 1E имеет структуру Формулы 8:



[864] или его соли, где нижний индекс n составляет от 2 до 24; R¹ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; R² представляет собой H, C₁-C₄ алкил или -CH₂-R³; R³ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₈ гетероцикл; и T выбран из группы, состоящей из -CH(OR⁴)R⁵ и -C(=O)-OR⁴, где R⁴ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₆ гетероарил, где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 1C и Формулы 1D, необязательно в солевой форме, имеют структуры Формулы 6 и Формулы 7:



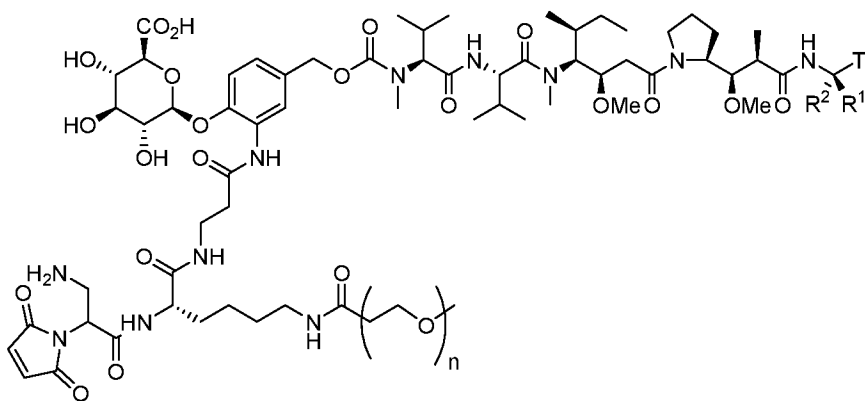
(6),



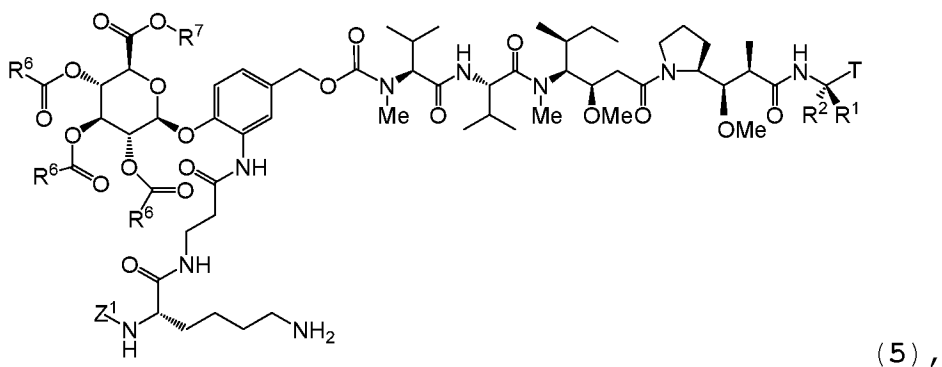
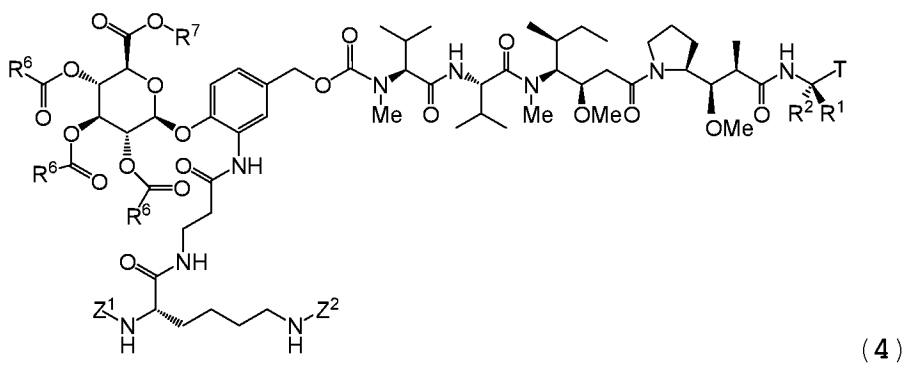
(7),

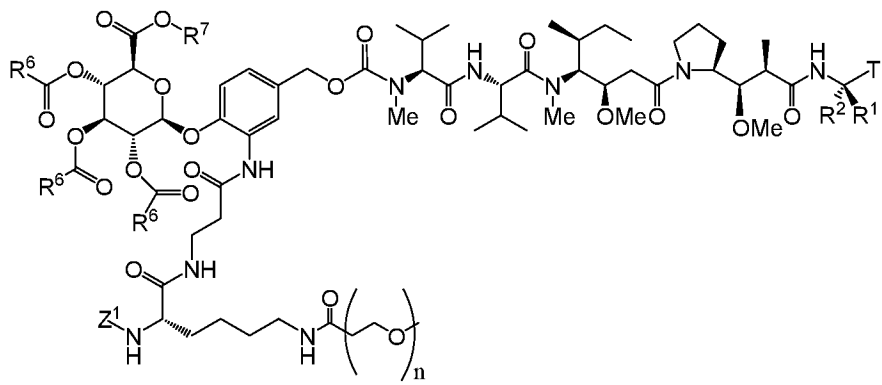
[865] где каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарил, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z¹ представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, в частности, R¹ представляет собой H или метил, R² представляет собой H, и T представляет собой -CH(OR⁴)R⁵, где R⁴ представляет собой H или метил, и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил, более конкретно, R¹ представляет собой метил, R² представляет собой H, и T представляет собой -CH(OH)Ph.

[866] 11A. Способ по варианту реализации 8A, отличающийся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер Формулы II имеет структуру Формулы 10:

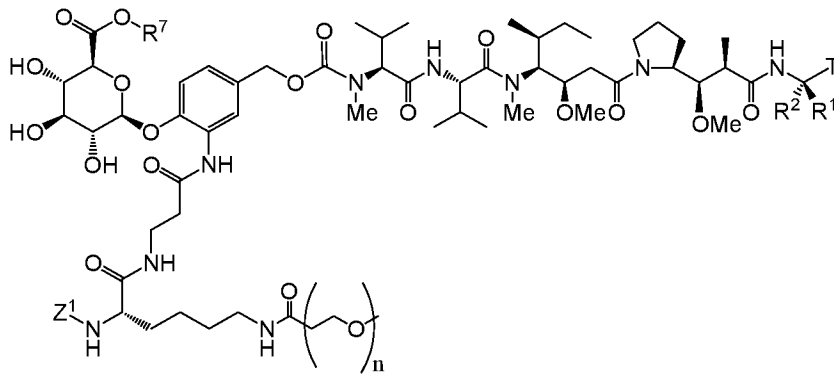


[867] или его соль, где нижний индекс n составляет от 2 до 24; R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$ R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил; и где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID**, Формулы **IE** и Формулы **IF** имеют структуру Формулы 4, Формулы 5, Формулы 6, Формулы 7, Формулы 8 и Формулы 9, соответственно:

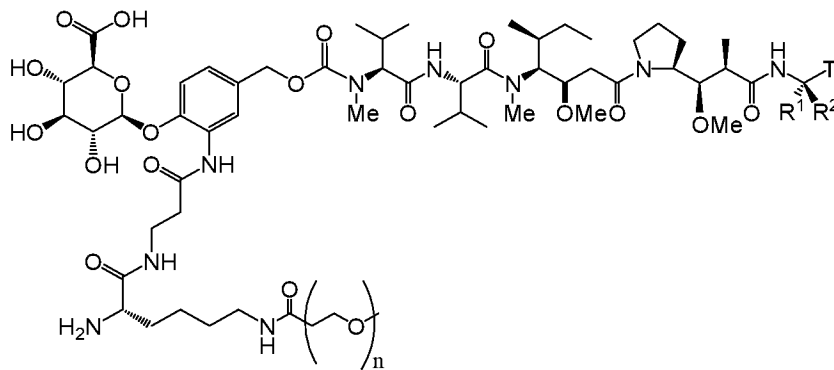




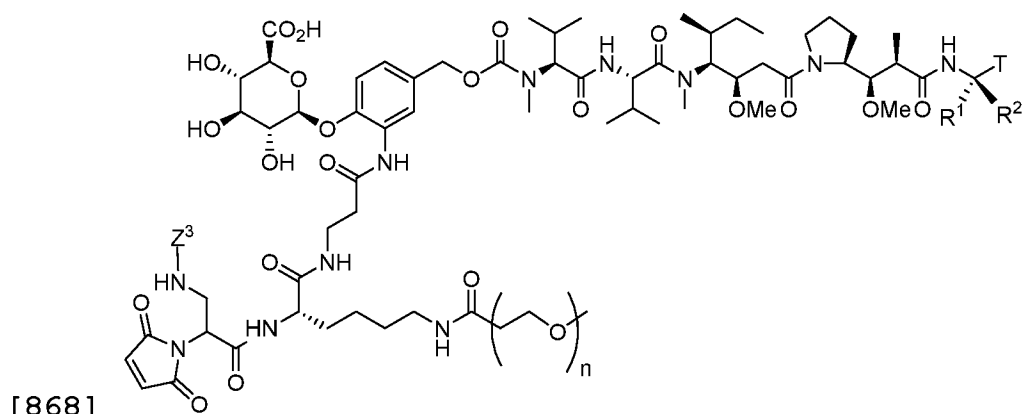
(6),



(7)

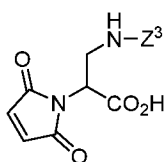


(8),



[868]

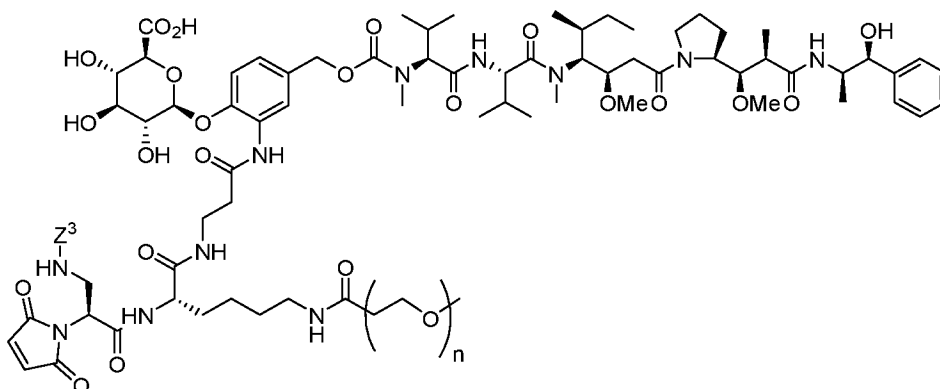
(9),

[869] и соединение Формулы **v** имеет структуру:

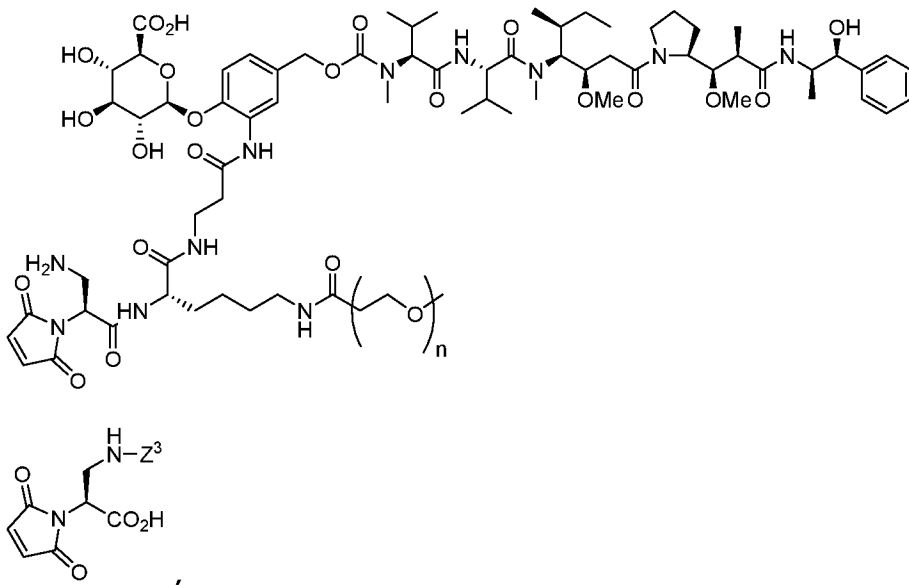
[870] или его соль, где каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарил, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляют собой первую, вторую и третью пригодную аминозащитную группу, соответственно, в частности, R^1 представляет собой H или метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$, где R^4 представляет собой H или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$.

[871] 12A. Способ по любому из вариантов реализации 1A-11A, отличающийся тем, что Z^1 представляет собой FMOC, или способ по любому из вариантов реализации 6A-11A, отличающийся тем, что Z^1 представляет собой FMOC, и/или Z^2 представляет собой необязательно замещенный тритил, в частности, 4-метокситритил (ММТ).

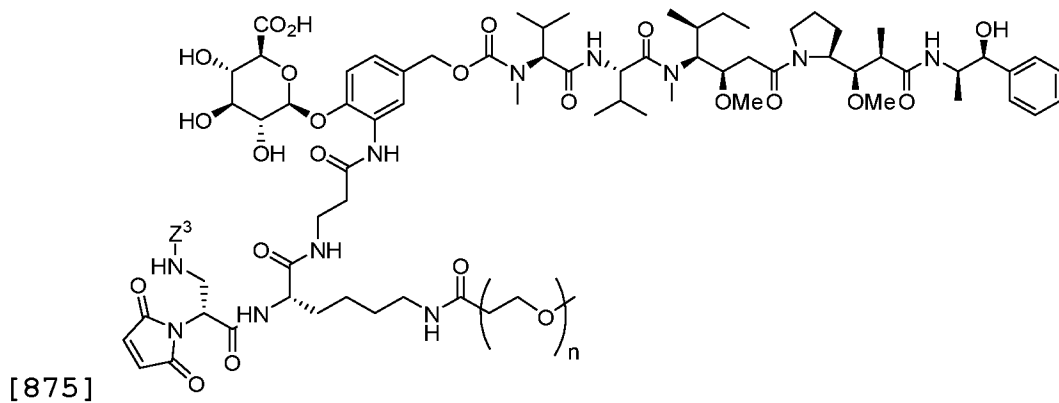
[872] 13A. Способ по варианту реализации 11A, отличающийся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:



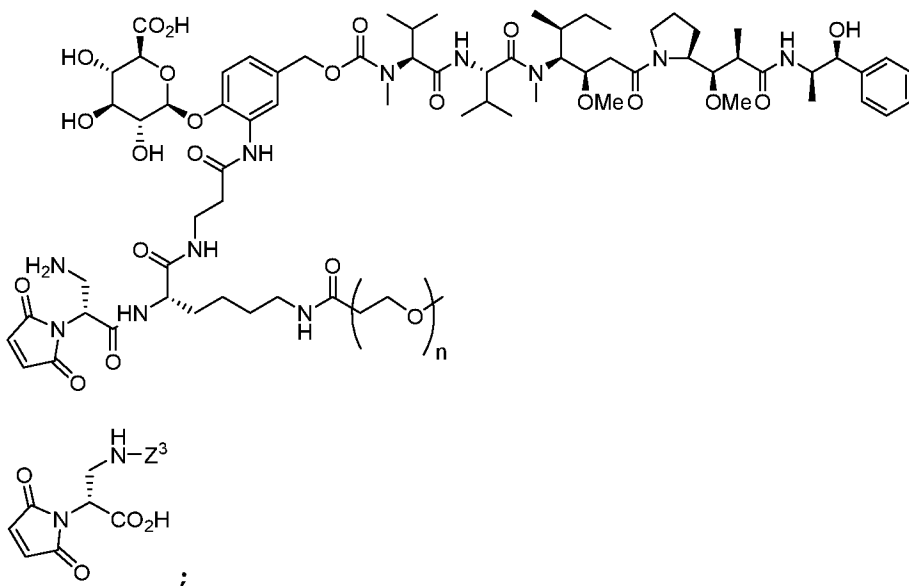
[873] промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и соединения Формулы v или их соли имеют структуры:

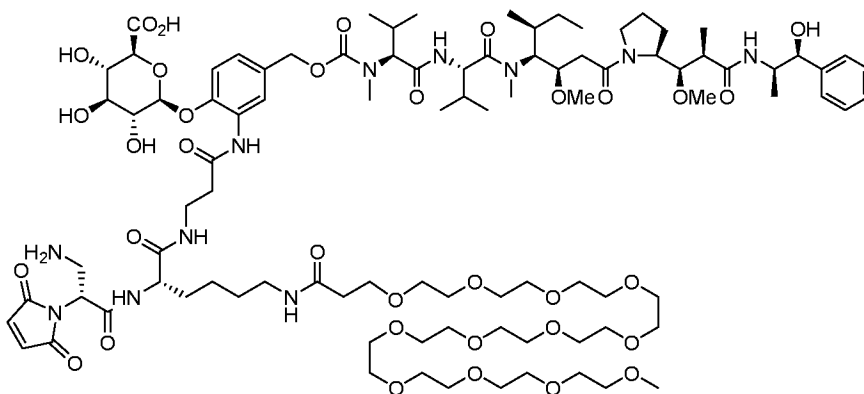


[874] или промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и соединения Формулы v, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



[876] и соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10, необязательно в солевой форме, имеет структуру:

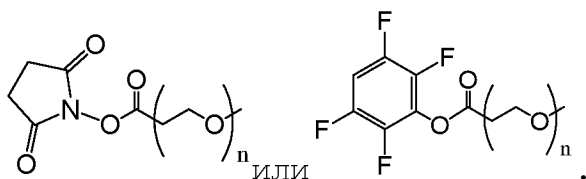




[880]

[881] 14A. Способ по варианту реализации 13A, отличающийся тем, что Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$, и/или каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, в частности, R^6 и R^7 представляют собой метил или этил, более конкретно, оба представляют собой метил.

[882] 15A. Способ по любому из вариантов реализации 6A-14A, отличающийся тем, что соединение Формулы iv имеет структуру:



[883] 16A. Способ по любому из вариантов реализации 1A-14A, отличающийся тем, что нижний индекс n составляет от 8 до 16, в частности, что нижний индекс n равен 12.

[884] 17A. Способ по любому из вариантов реализации 6A-16A, отличающийся тем, что второй или третий агент для снятия защиты Z^2 или Z^3 представляет собой водосодержащий раствор кислоты, имеющей pK_a от 0 до 3, в частности, водосодержащий раствор кислоты, которая представляет собой трифторуксусную кислоту или трихлоруксусную кислоту.

[885] 18A. Способ по любому из вариантов реализации 1A-17A, отличающийся тем, что реактив Гриньяра в пригодном спиртосодержащем растворителе имеет формулу R^9MgX , и галогенид алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе имеет формулу R^9OMgX , где R^9 представляет собой C_1-C_4 алкил или фенил; и X представляет собой I, Br или Cl, в частности, реактив Гриньяра представляет собой $MeMgI$ или $MeMgCl$, галогенид алкоксимагния

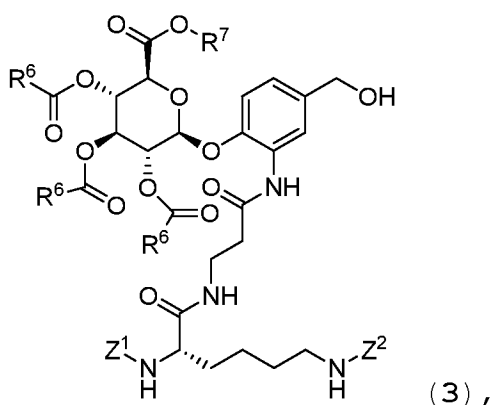
представляет собой MeOMgI или MeOMgCl , и спиртосодержащий растворитель содержит $\text{C}_1\text{-C}_4$ спирт, более конкретно, спиртосодержащий растворитель представляет собой смесь 1:1 (об./об.) метанола и ТГФ.

[886] 19А. Способ по любому из вариантов реализации 1А-18А, отличающийся тем, что первый агент для снятия защиты Z^1 представляет собой водосодержащий раствор LiOH .

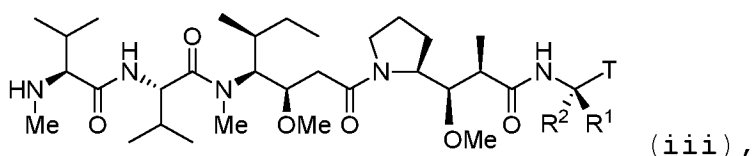
[887] 20А. Способ по любому из вариантов реализации 6А-19А, отличающийся тем, что первый активирующий агент для указанного приведения в контакт соединения Формулы **iv** представляет собой раствор:

N - (3-диметиламинопропил) - N' -этилкарбодиимида гидрохлорида ($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$), 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), N - (3-диметиламинопропил) - N' -этилкарбодиимида гидрохлорида/ N -гидроксисукцинимида, O - (7-азабензотриазол-1-ил) - N , N , N' , N' -тетраметилурония гексафторфосфата (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор- N , N , N' , N' -бис (тетраметилен) формамидиния тетрафторбората, фтор- N , N , N' , N' -бис (тетраметилен) формамидиния гексафторфосфата, N , N' -дициклогексилкарбодиимида, N - (3-диметиламинопропил) - N' -этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O - (7-азабензотриазол-1-ил) - N , N , N' , N' -тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида, в частности, раствор $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$, EEDQ или COMU , более конкретно раствор COMU .

[888] 21А. Способ по варианту реализации 11А, отличающийся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **4** или его соль получают способом, включающим стадию: приведения в контакт соединения Формулы **3**, имеющего структуру:

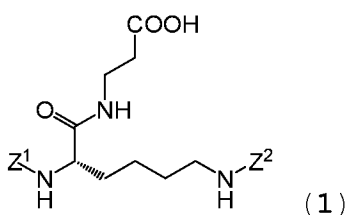


[889] или его соли в пригодном растворителе с ауристатиновым соединением Формулы **iii**, имеющим структуру:

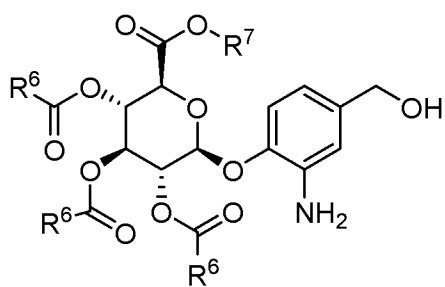


[890] в присутствии карбаматного связующего агента, в частности, карбаматный связующий агент представляет собой раствор фосгена, трихлорметилхлорформиата (дифосгена) и бис (трихлорметил) карбоната (трифосгена), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) или 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT), более конкретно, раствор 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT), причем указанное приведение в контакт соединения Формулы **3** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **4** или его соли.

[891] **22A.** Способ по п. **21**, отличающийся тем, что соединение Формулы **3** получают способом, включающим стадию: приведения в контакт предшественника параллельного соединительного звена (L_p') Формулы **1** или его соли и соединения Формулы **2** в пригодном растворителе в присутствии активирующего агента по п. **32**, где соединение L_p' Формулы **1** имеет структуру:

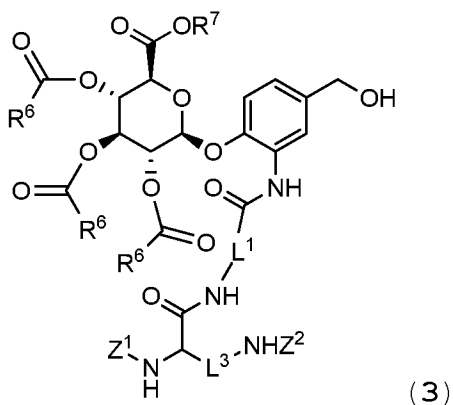


[892] или его соль, где каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и соединение Формулы **2** имеет структуру:



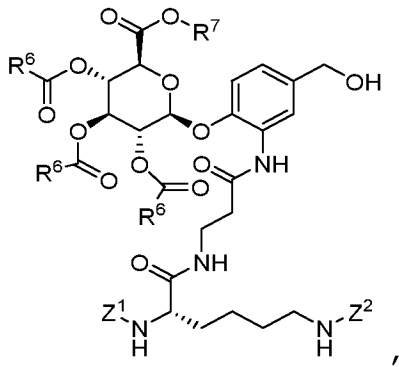
[893] причем указанное приведение в контакт обеспечивает получение соединения Формулы 3 или его соли.

[894] 23A. Соединение Формулы 3, имеющее структуру:

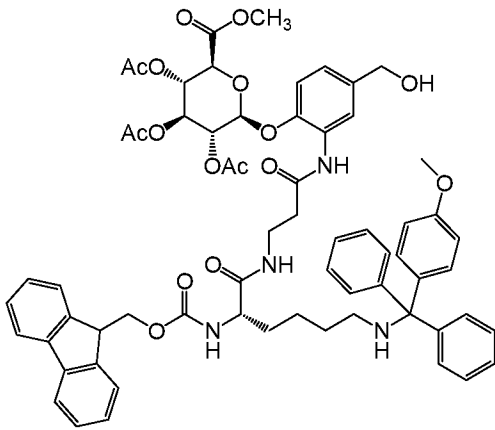


[895] или его соль, где L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло, в частности, L^1 и L^3 независимо представляют собой C_1-C_4 алкилен; каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилена, так что $R^6C(=O)$ — образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты,

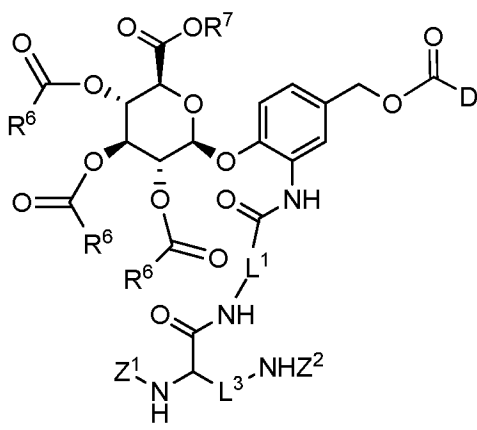
[896] в частности, каждый R^6 представляет собой C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный фенил, и/или R^7 представляет собой метил или этил, более конкретно, каждый R^6 и R^7 представляет собой метил, или Формула 3 имеет структуру:



[897] где Z^1 и Z^2 независимо представляют собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно, в частности, Z^1 и/или Z^2 представляет собой флуоренилметилоксикарбонил (FMOC) и/или 4-метокситритил (MMTr), более конкретно, соединение Формулы 3 имеет структуру:



[898] 24A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 4:

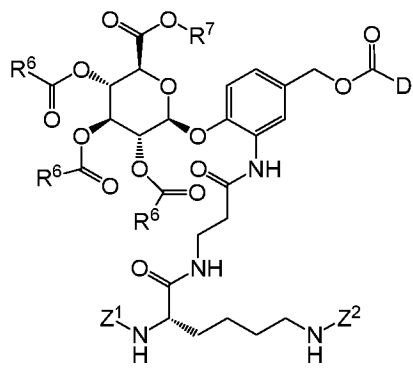


(4),

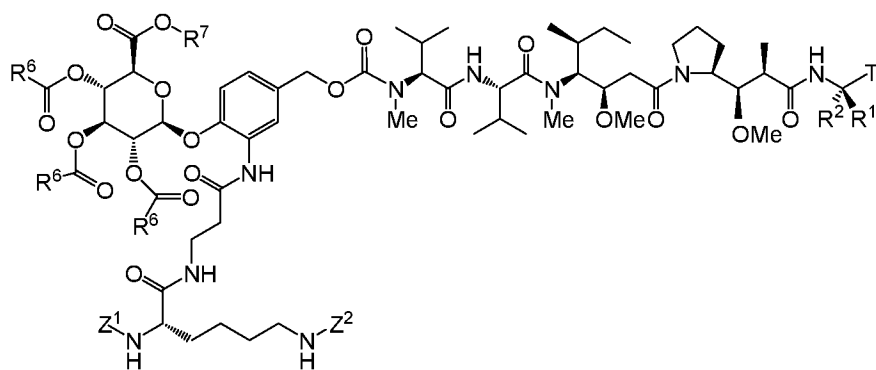
[899] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно

замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и Z¹ и Z² независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно,

[900] в частности, Z² представляет собой MMTr, и/или соединение Формулы 4 или его соль имеет структуру:



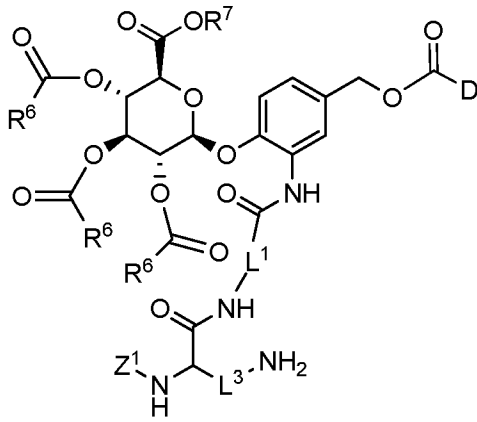
[901] более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



[902] где R¹ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; R² представляет собой H, C₁-C₄ алкил или -CH₂-R³; R³ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₈ гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из -CH(OR⁴) R⁵ и -C(=O)-OR⁴, где R⁴ представляет собой

H, C₁-C₄ алкил, и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₆ гетероарил.

[903] 25A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 5:



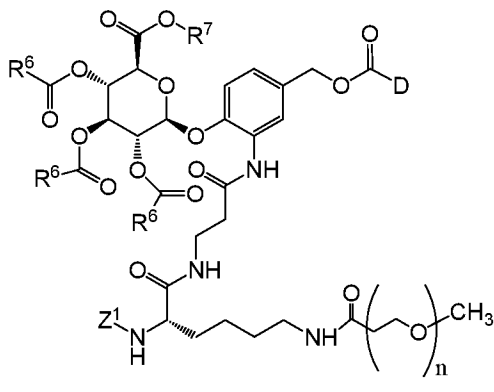
(5),

[904] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L¹ и L³ независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и Z¹ представляет собой первую пригодную аминозащитную группу,

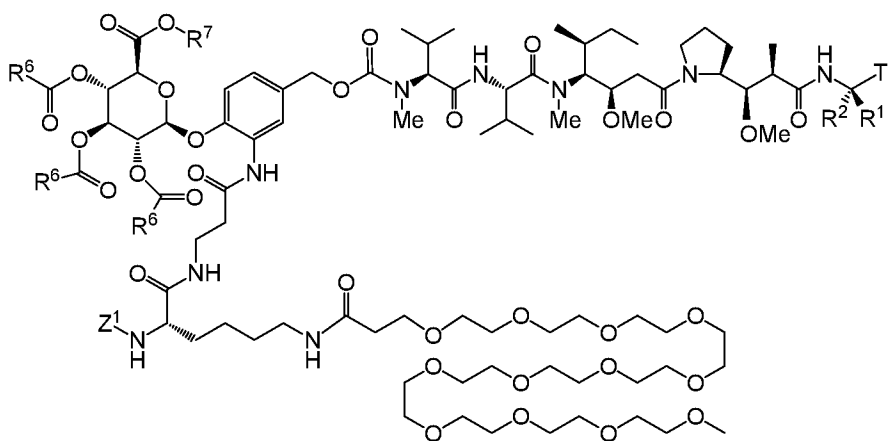
[905] в частности, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 5, необязательно в солевой форме, имеет структуру:

выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло; каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что R⁶C(=O)- образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; Z¹ представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 1 до 24,

[910] в частности, нижний индекс n равен 8 или 12, и/или промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 6, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



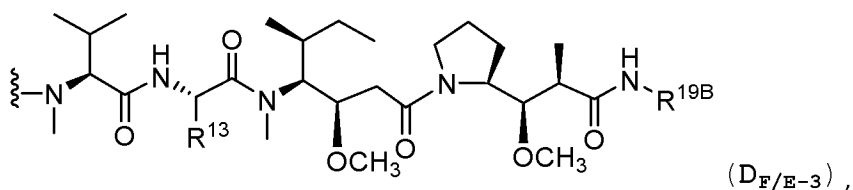
[911] более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 6, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



[912] где R¹ представляет собой H или C₁-C₄ алкил; R² представляет собой H, C₁-C₄ алкил или -CH₂-R³; R³ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₈ гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из -CH(OR⁴) R⁵ и -C(=O)-OR⁴, где R⁴ представляет собой H, C₁-C₄ алкил, и R⁵ представляет собой C₆-C₁₀ арил или C₃-C₆ гетероарил.

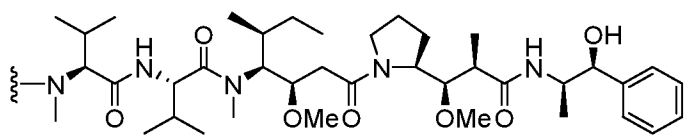
[913] 27A. Соединение по любому из вариантов реализации 23A-26A, отличающееся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет любую из структур по п. 9,

[914] в частности, Формулы D_{F/E-3}:



[915] где R¹³ представляет собой изопропилили -CH₂-CH(CH₃)₂, и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолилили -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph,

[916] более конкретно,

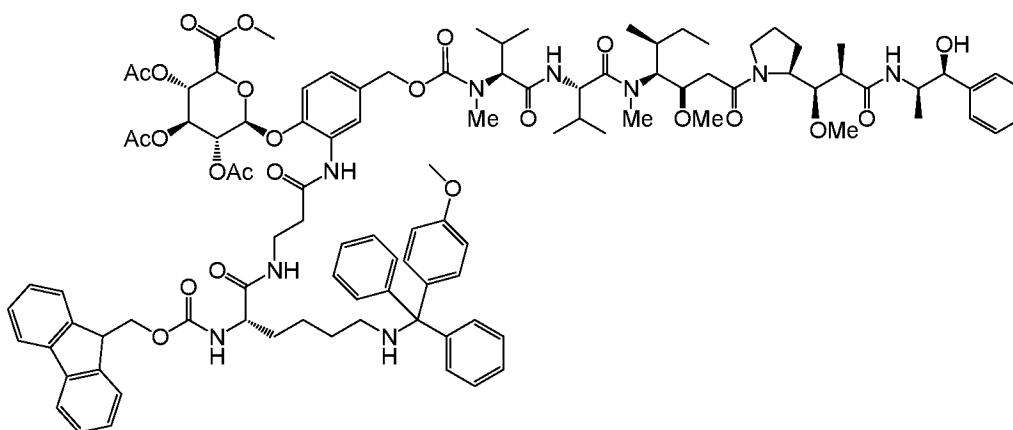


[917] 28A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по любому из вариантов реализации 24A-27A, отличающееся тем, что каждый из R⁶ и R⁷ независимо представляет собой C₁-C₄

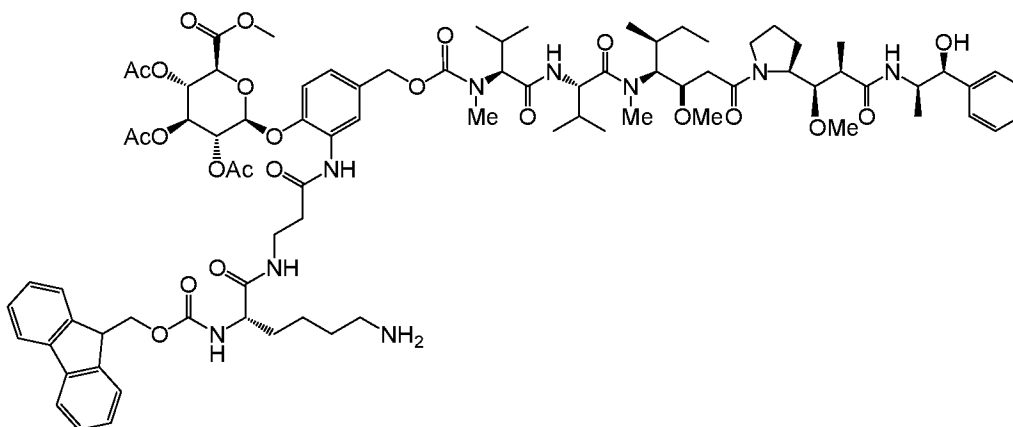
алкил, в частности, каждый из R^6 и R^7 представляет собой метил, или каждый из R^6 и R^7 представляет собой этил.

[918] 29A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 24A, 25A или 26A, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или метил; R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, в частности, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или Z^1 представляет собой FMOC.

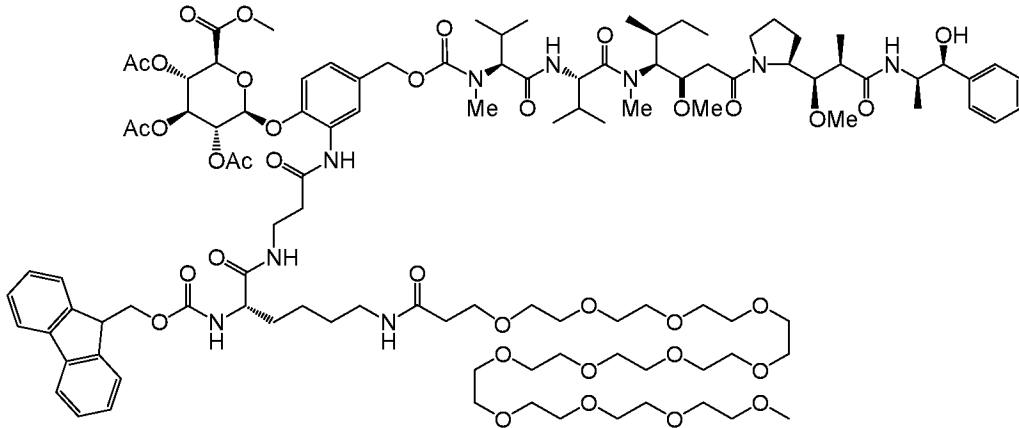
[919] 30A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 24A, отличающееся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4 имеет структуру:



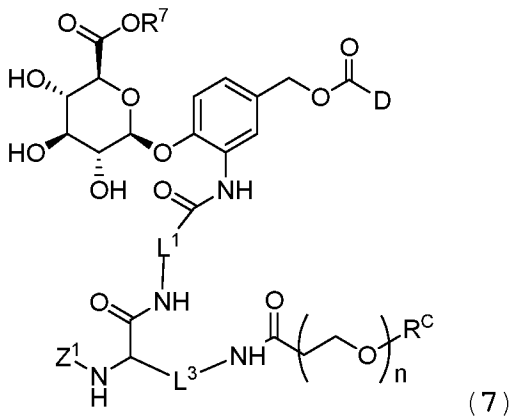
[920] 31A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации 25A, отличающееся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 5, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



[921] **32A.** Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по варианту реализации **26A**, отличающееся тем, что соединение Формулы **6** имеет структуру:



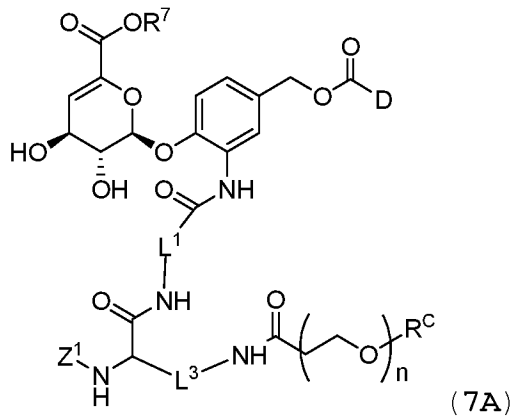
[922] **33A.** Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **7**, необязательно в солевой форме, имеющее структуру:



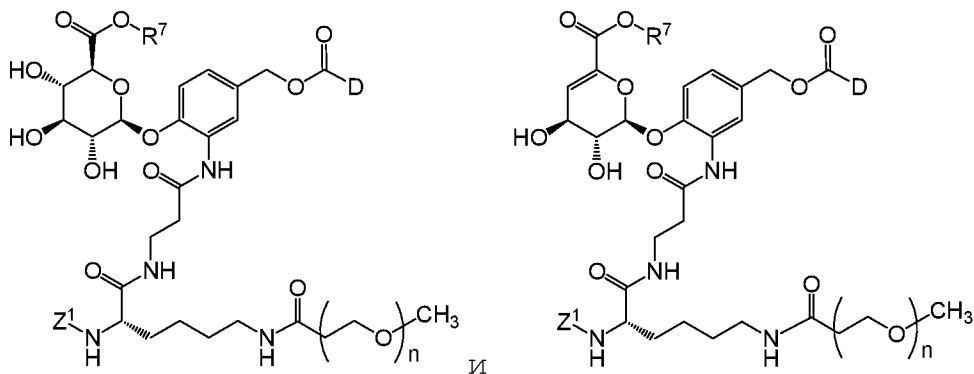
[923] где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^7 представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты, в частности, R^7 представляет собой метил; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^c

представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

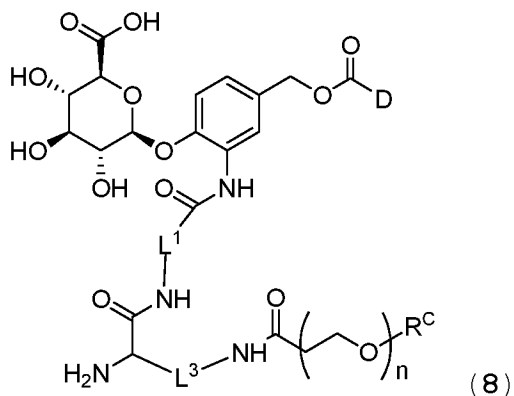
[924] причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 7A, имеющего структуру:



[925] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее, в частности, Z¹ представляет собой FMOC, и/или промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 7 и Формулы 7A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

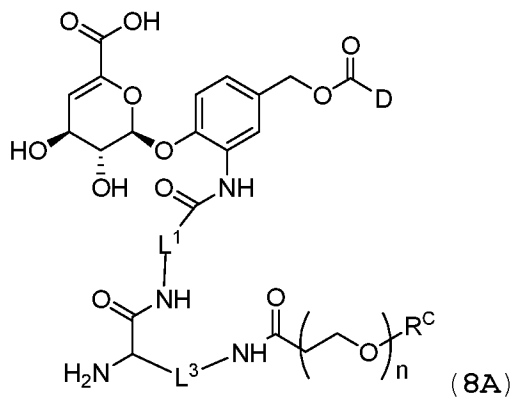


[926] 34A. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 8, имеющее структуру:



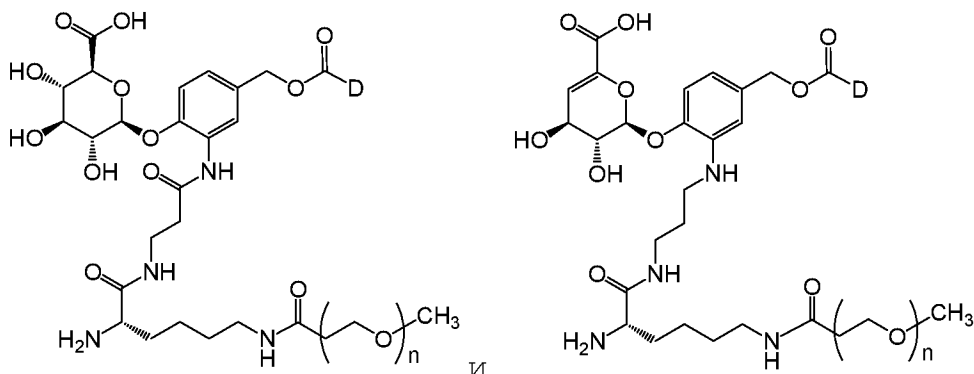
[927] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^c представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[928] причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас., не более чем от около 3% мас. до 4% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8А, имеющего структуру:

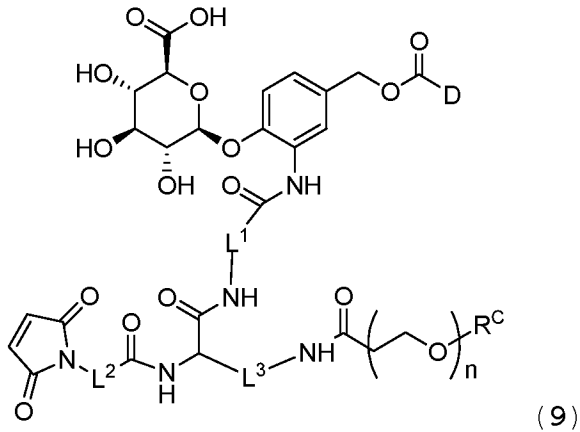


[929] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее,

[930] в частности, промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8 и Формулы 8А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

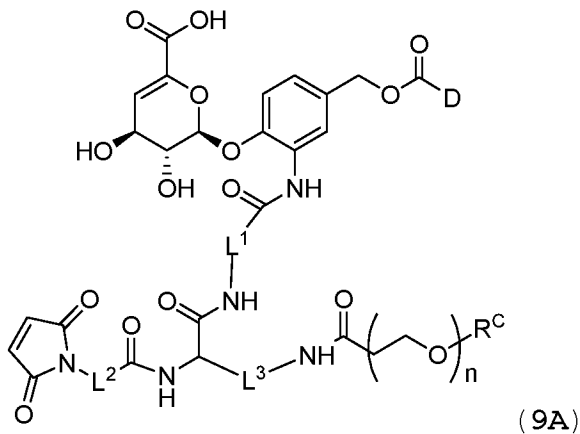


[931] **35A.** Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **9**, имеющее структуру:

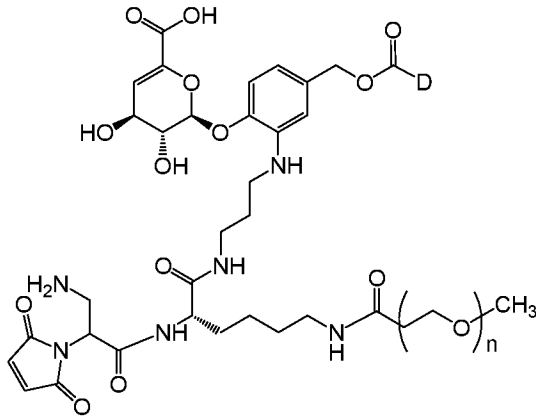


[932] или его соль, где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3 - C_8 гетероцикло; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24,

[933] причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более 5% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер или соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **9A**, имеющего структуру:

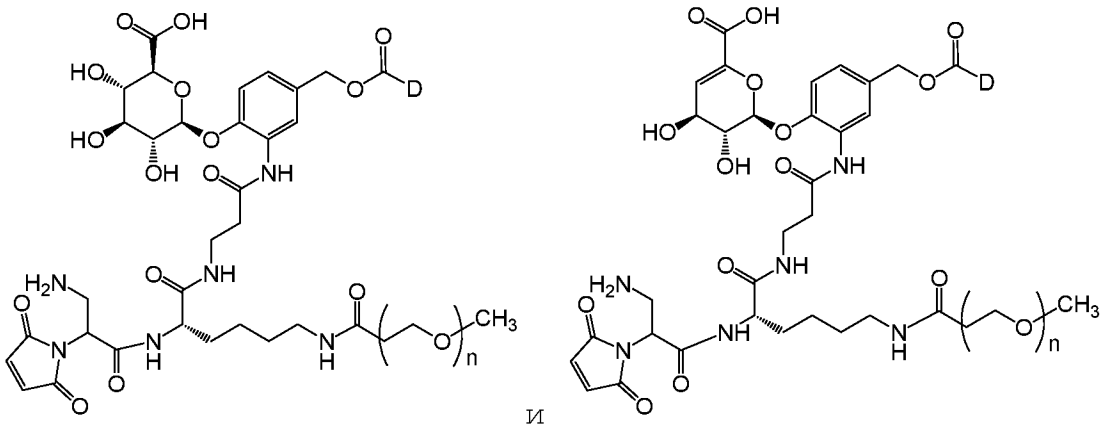


[934] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее,

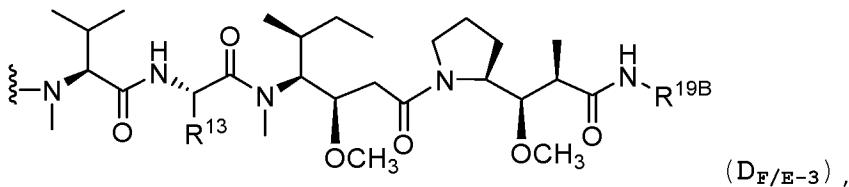


[940] или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее,

[941] в частности, соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10 и Формулы 10А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

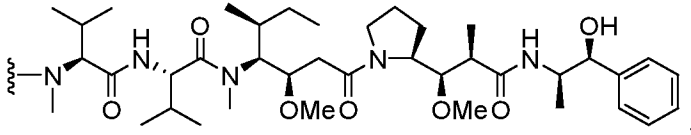


[942] 37А. Композиция по любому из вариантов реализации 33А-36А, отличающаяся тем, что звено ауристатинового лекарственного препарата (D) имеет любую из структур по п. 9, в частности, Формулы D_{F/E-3}:

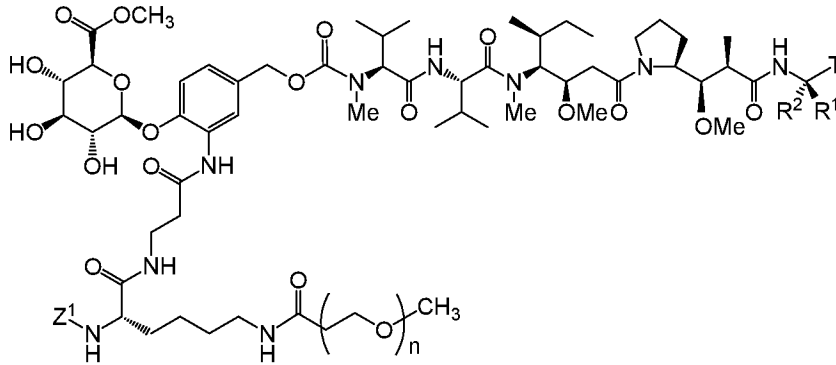


[943] где R¹³ представляет собой изопропилили -CH₂-CH(CH₃)₂, и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолинилили -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph,

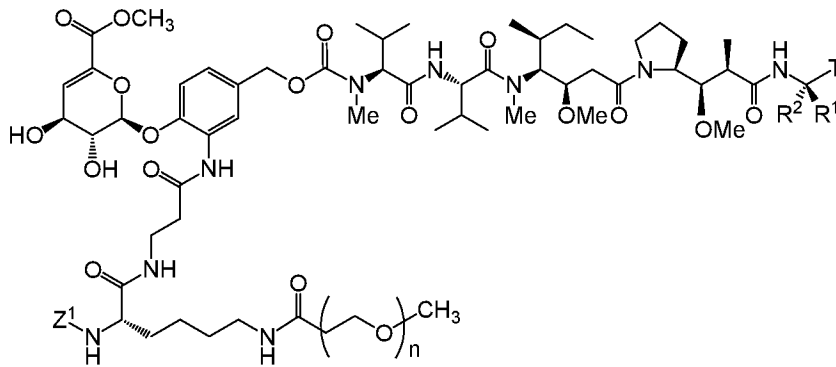
[944] более конкретно,



[945] **38A.** Композиция по варианту реализации **33A**, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **7** и Формулы **7A**, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

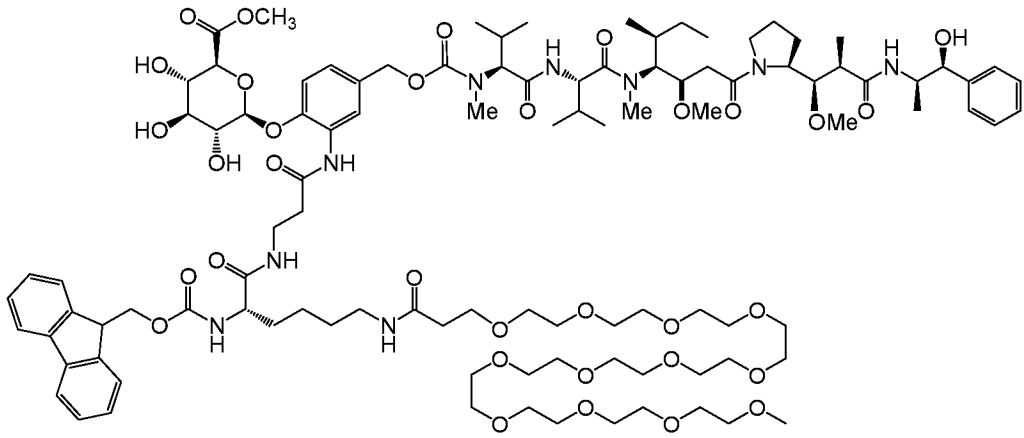


и

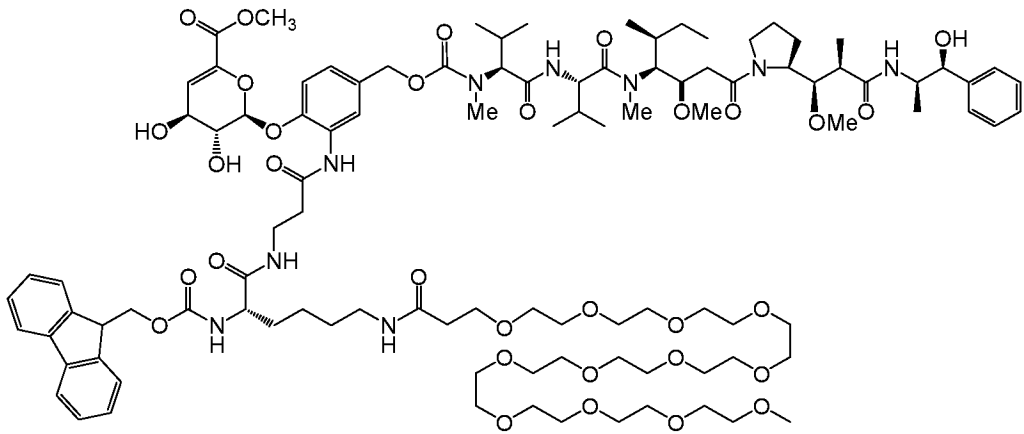


[946] где Z^1 представляет собой FMOC; R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероцикл; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил, в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12; и

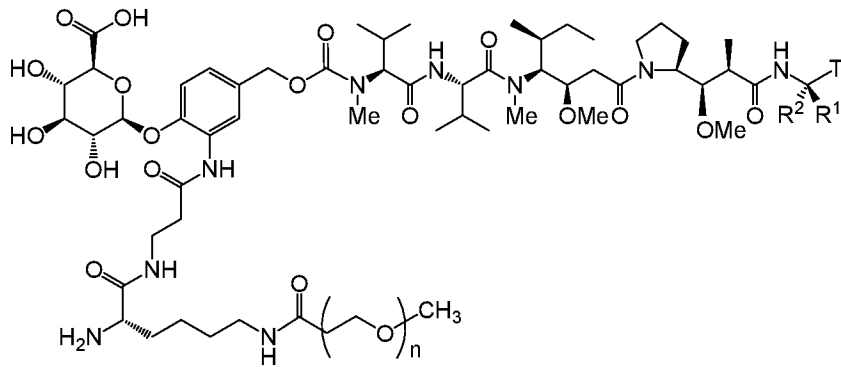
[947] более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **7** и Формулы **7A**, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



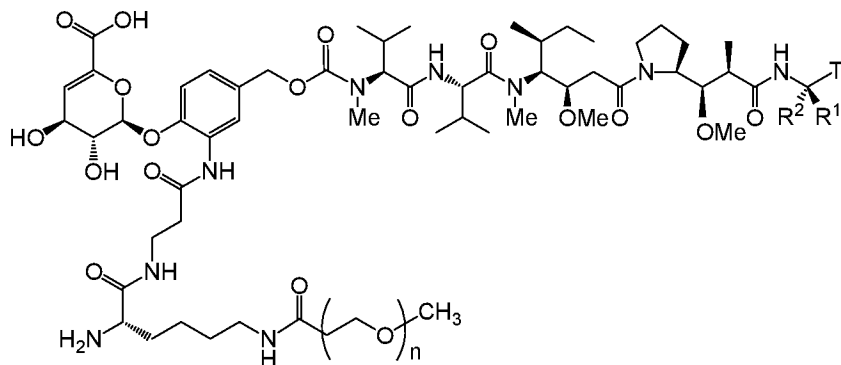
И



[948] **39A.** Композиция по варианту реализации **34A**, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **8** и Формулы **8A**, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

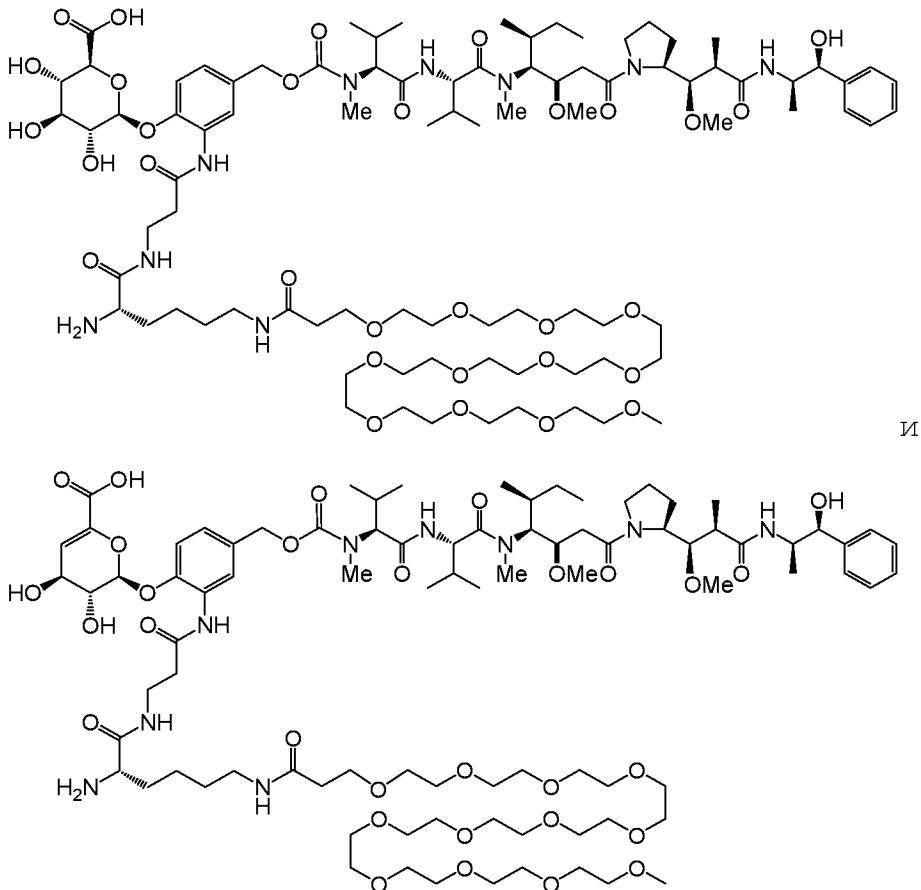


И

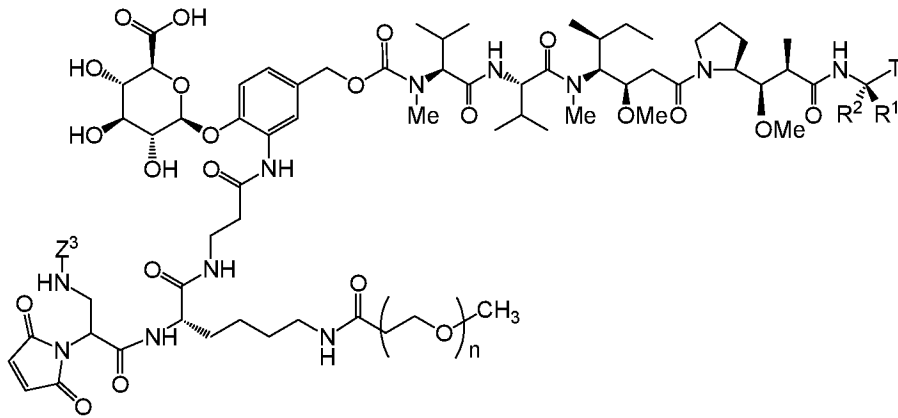


[949] где R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил, в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

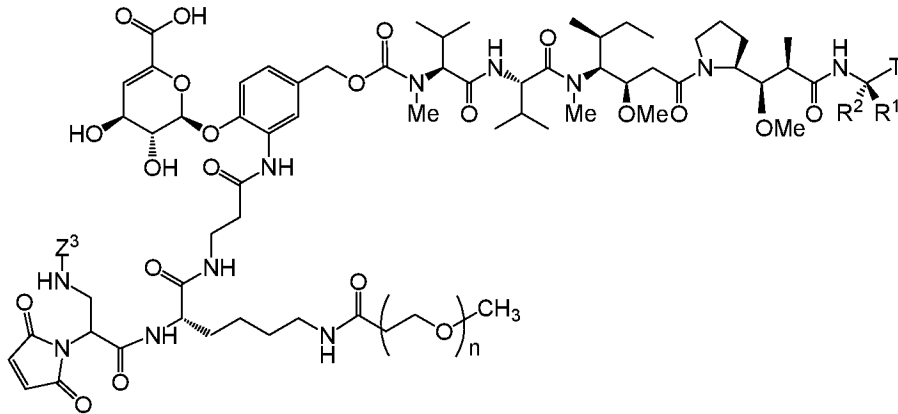
[950] более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 8 и Формулы 8A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



[951] 40A. Композиция по варианту реализации 35A, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и Формулы 9A, или соединения лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

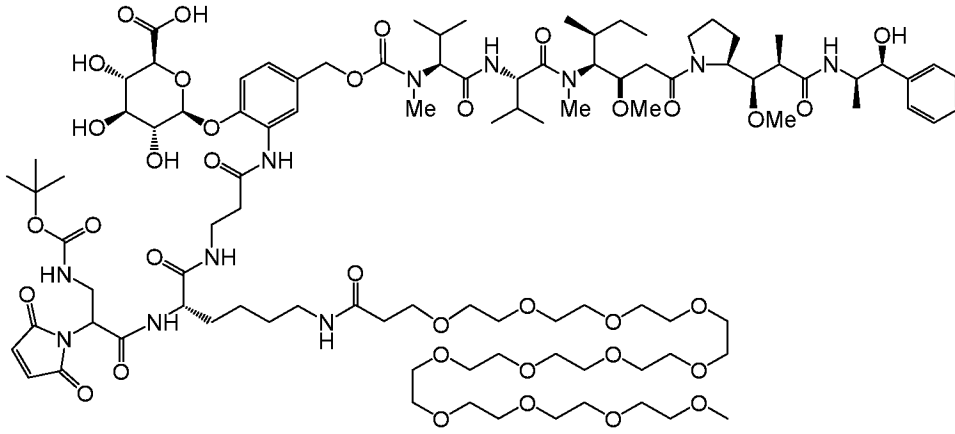


и

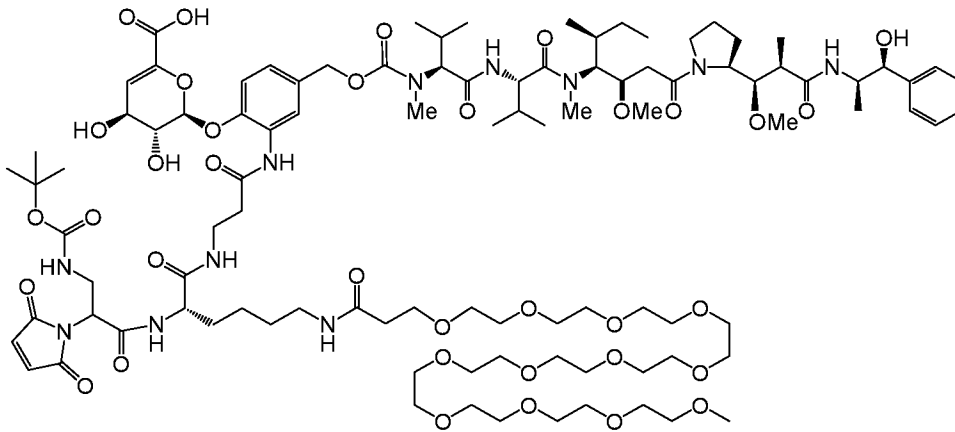


[952] где Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$; R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил, в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

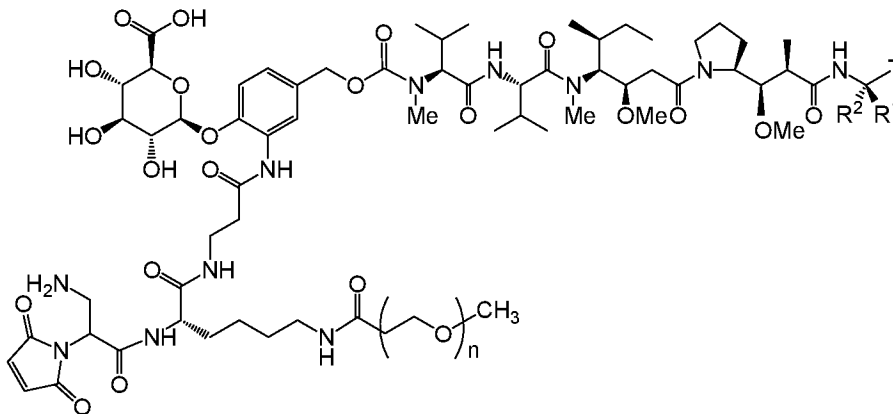
[953] более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и Формулы 9A или соединения лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



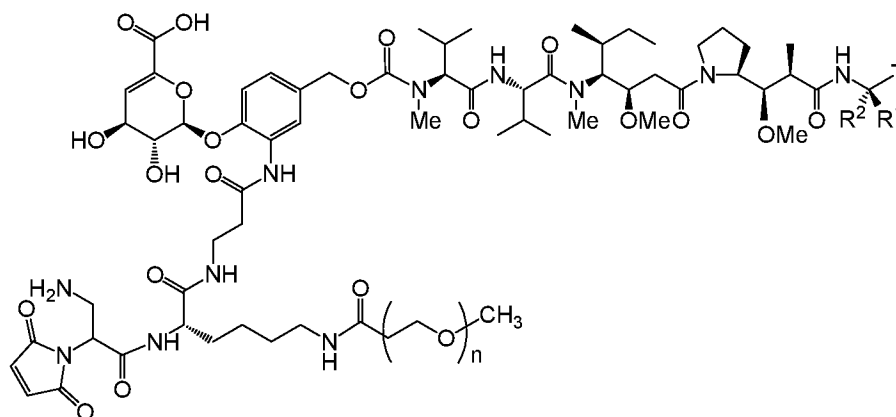
И



[954] 41A. Композиция по варианту реализации 36A, отличающаяся тем, что соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10 и Формулы 10A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

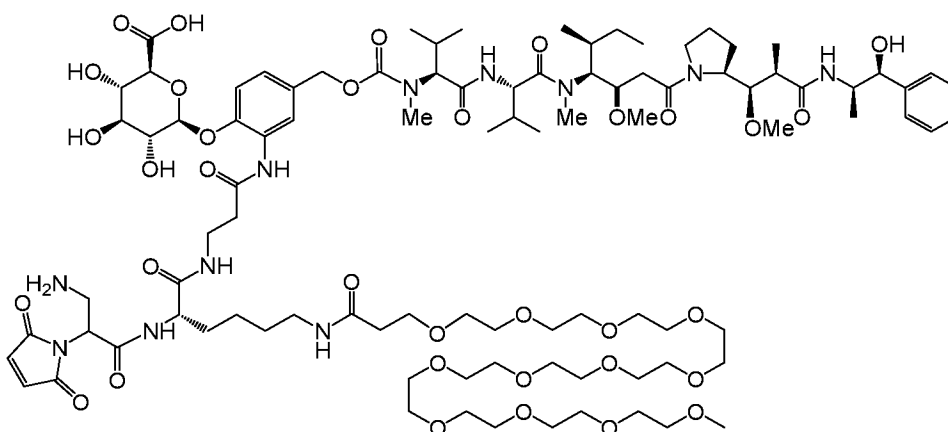


И

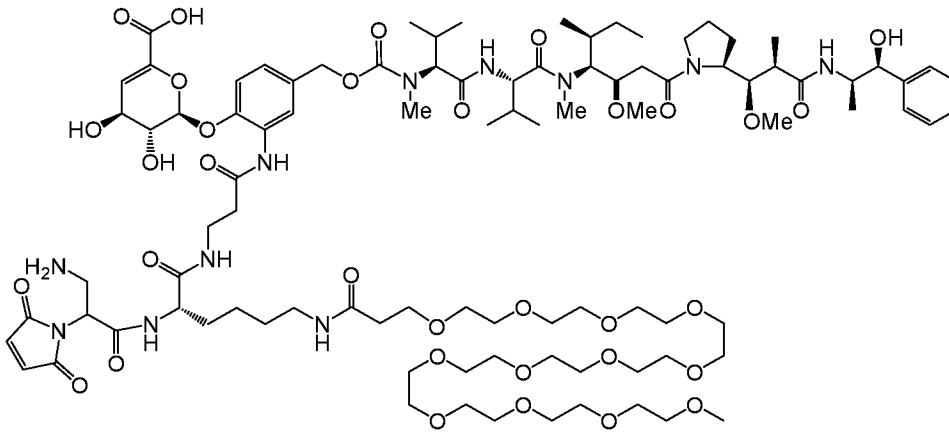


[955] где R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил, в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

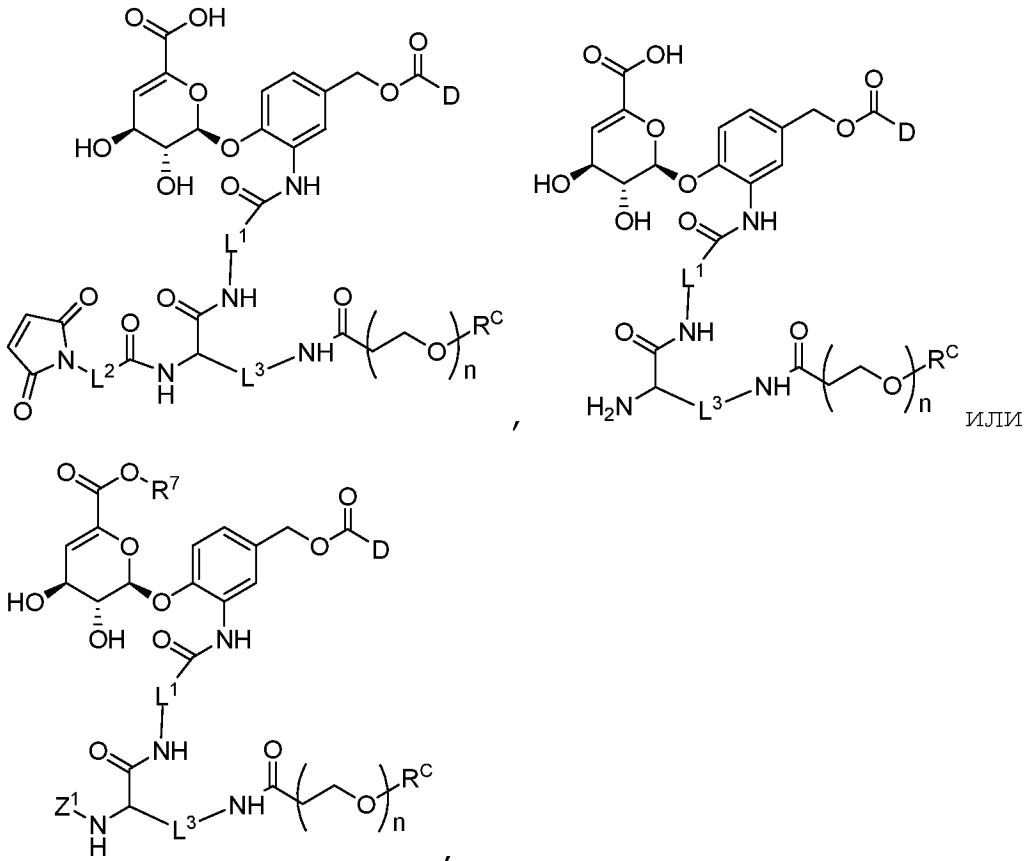
[956] более конкретно, соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 10 и Формулы 10А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



И

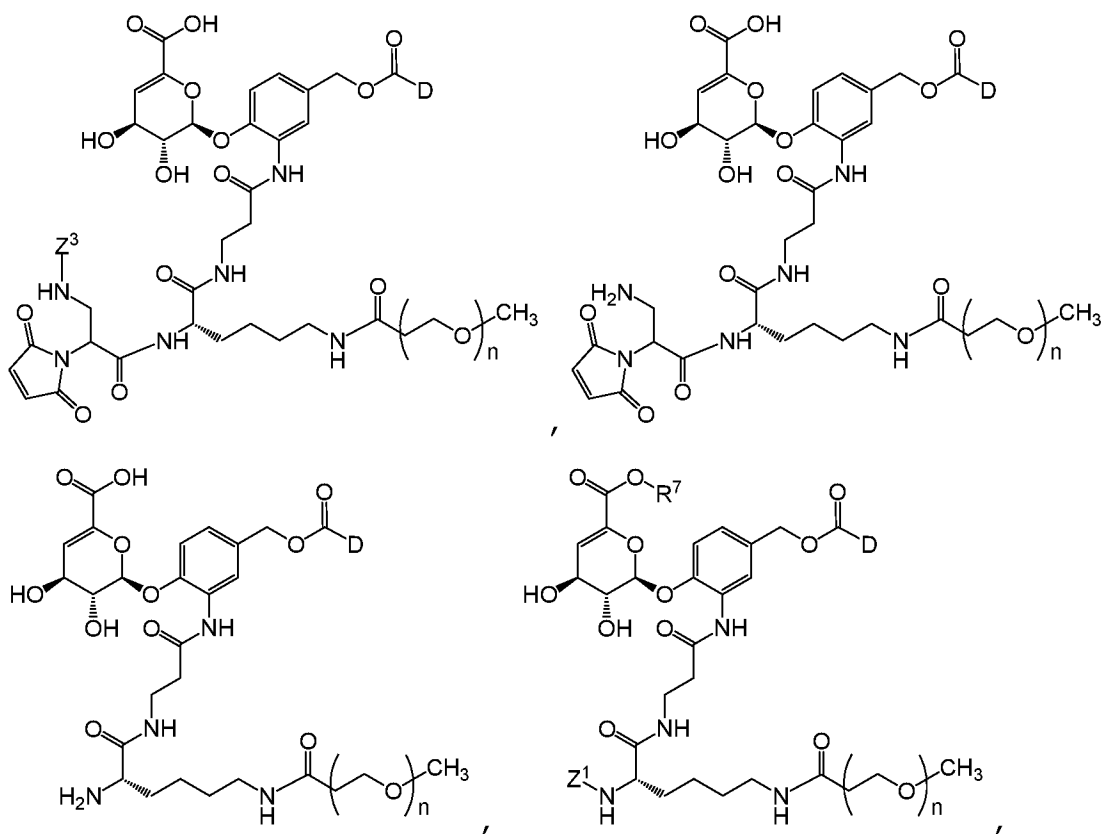


[957] 42A. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер, отличающееся тем, что указанное промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



[958] где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и

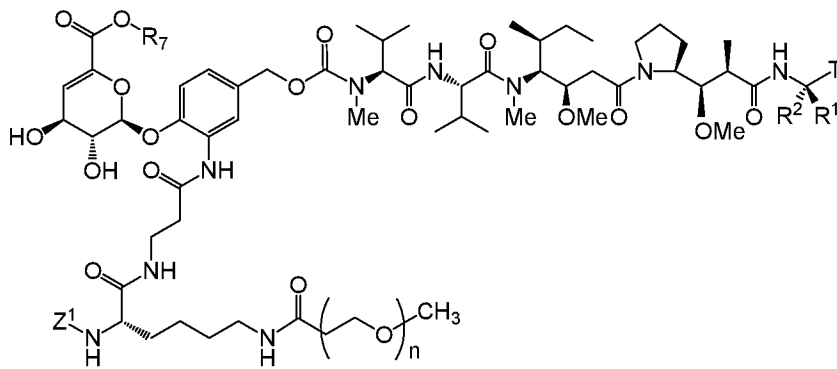
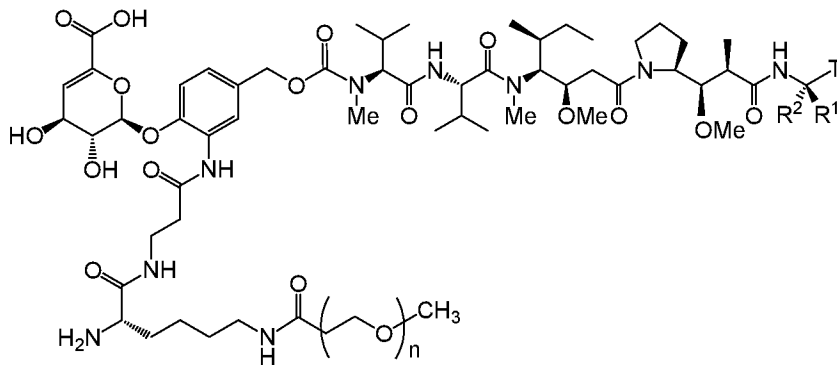
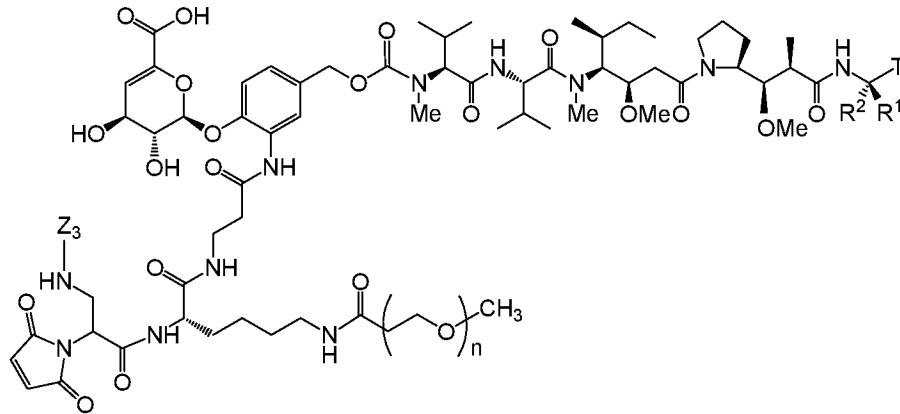
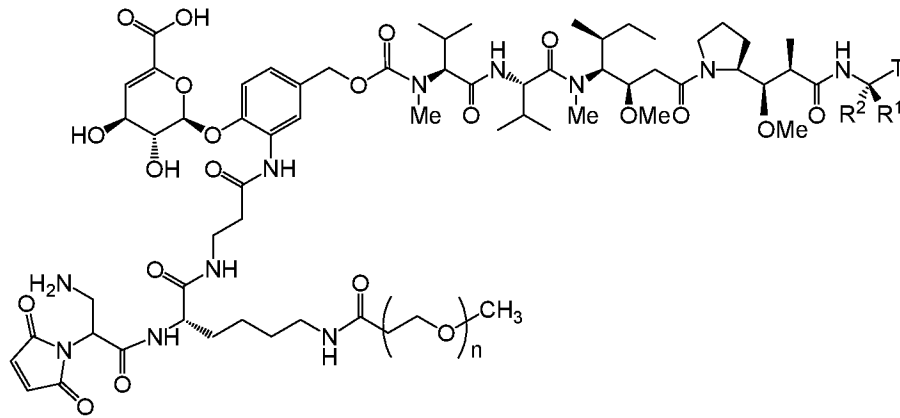
необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло, в частности, L^1 , L^2 и L^3 независимо представляют собой C_1-C_4 алкил, и L^2 независимо представляет собой обязательно замещенный C_1-C_4 алкил; Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; R^7 представляет собой обязательно замещенный C_1-C_8 алкил, обязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или обязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарил; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, в частности, n равен 8 или 12, и/или промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



[959] и их соли, где

[960] Z^3 представляет собой третью пригодную аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, в частности, карбамат, имеющий структуру $-C(=O)O-R^8$, где R^8 представляет собой C_1-C_4 алкил или обязательно замещенный фенил; и R_7 представляет собой C_1-C_4 алкил, в частности, метил или этил.

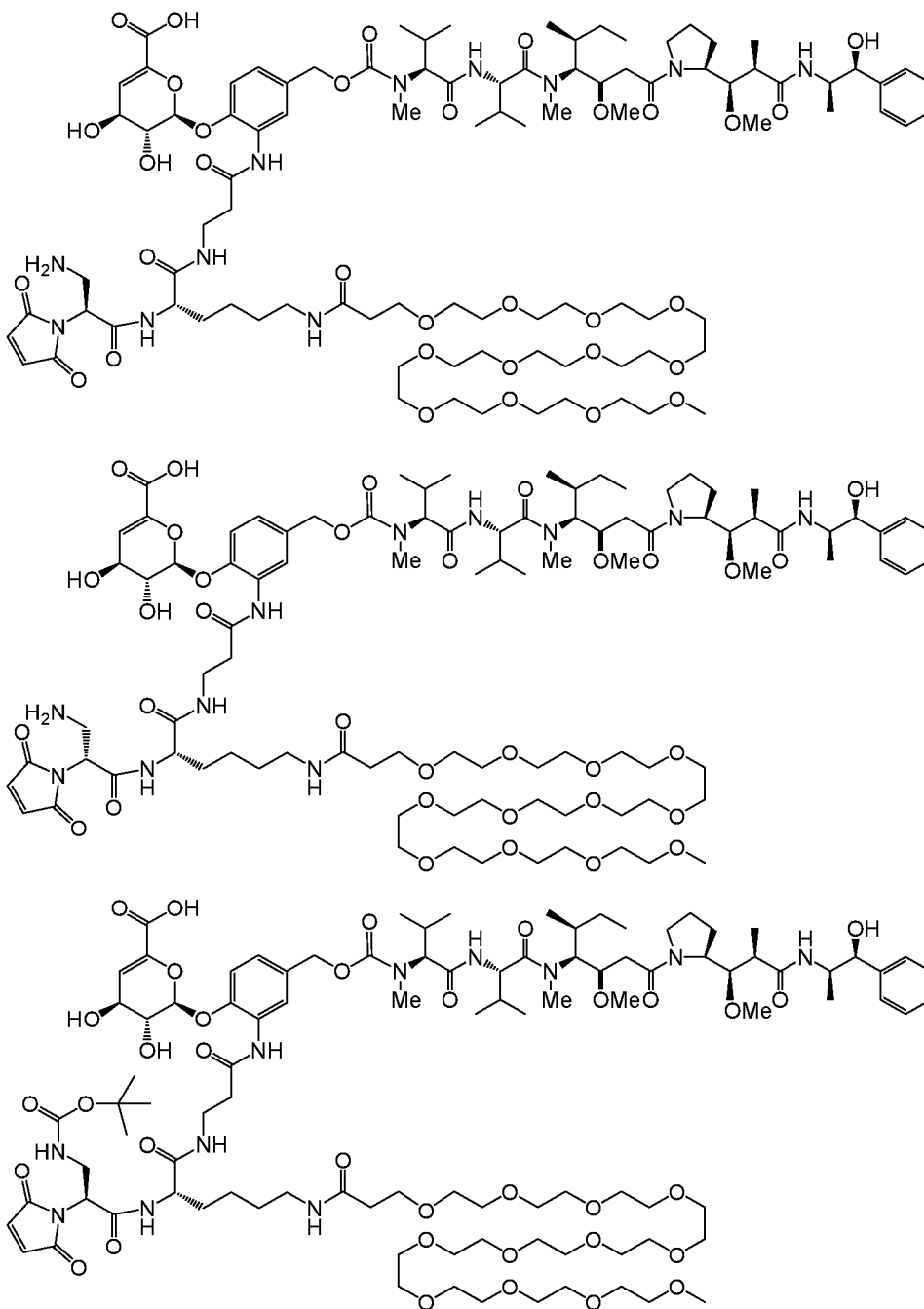
[961] **43A**. Соединение по варианту реализации **42A**, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:

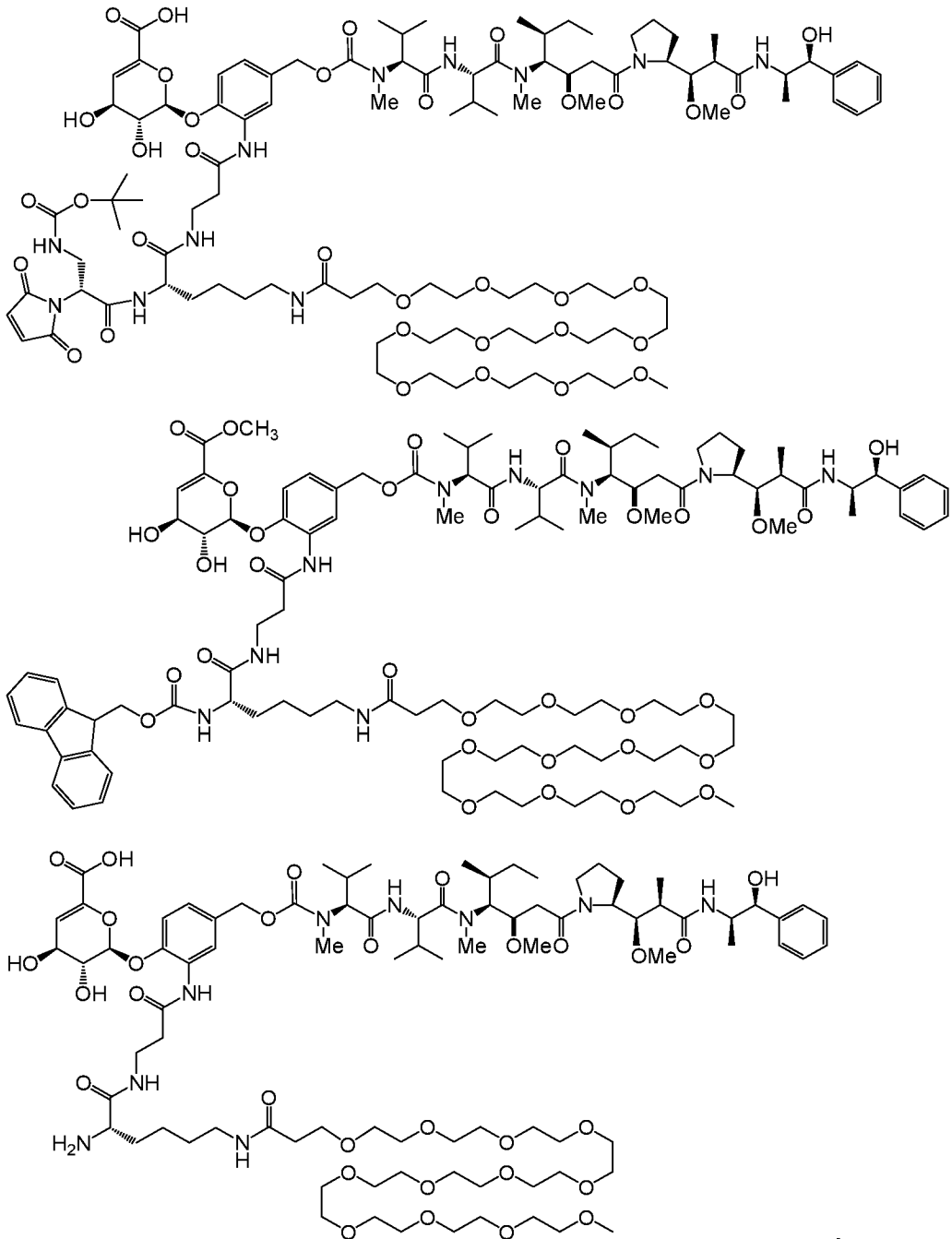


[962] и его соли, где R^7 представляет собой метил; Z^1 представляет собой FMOC; Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$; R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$; R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8

гетероциклил; и Т выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{OR}^4)$ R^5 и $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^4$, где R^4 представляет собой H , C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил, в частности, нижний индекс n равен 8 или 12, и/или R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H , и Т представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$,

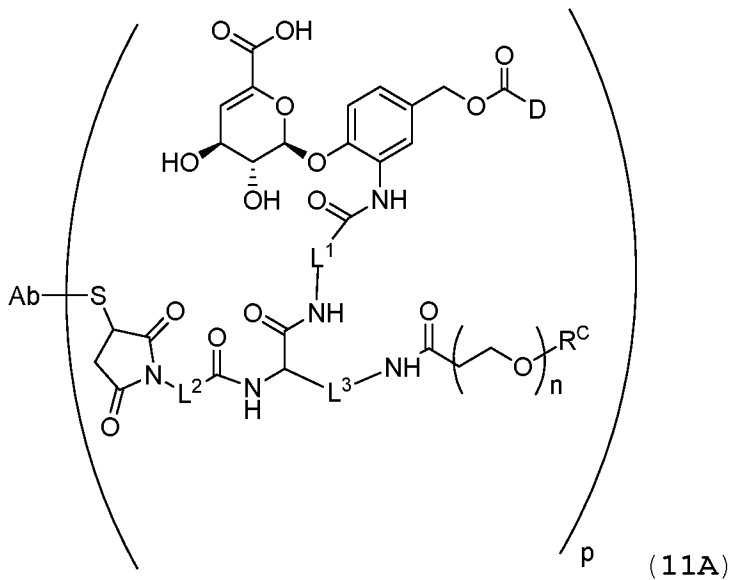
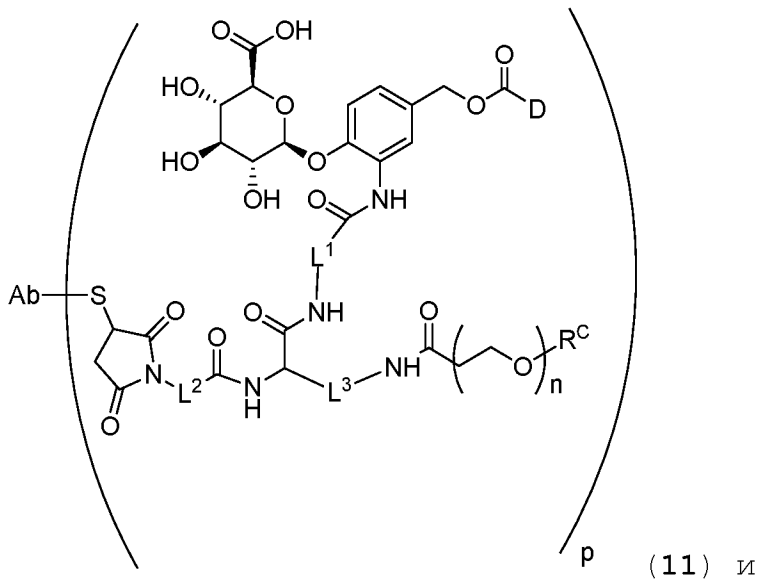
[963] более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер или соединение лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:





[964]

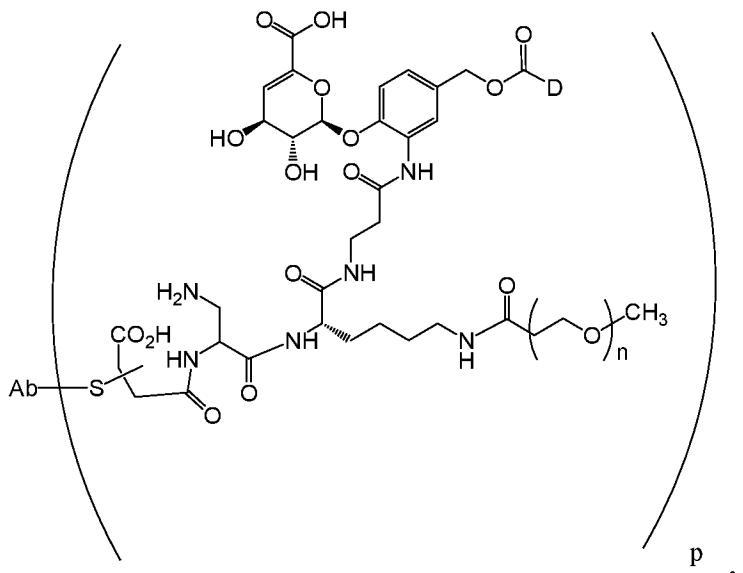
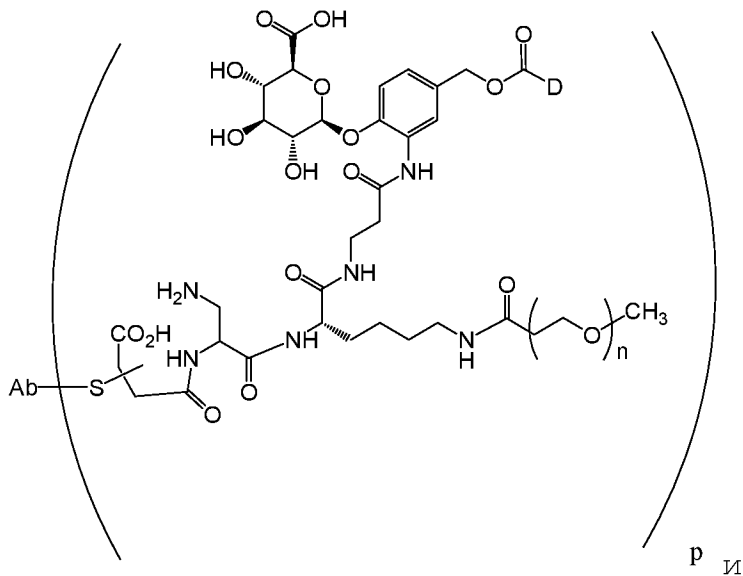
[965] **44A.** Композиция, содержащая конъюгаты антитела и лекарственного препарата, представленные Формулой 11 и Формулой 11A, имеющими структуры:



[966] или их фармацевтически приемлемые соли, где Ab представляет собой антитело; S представляет собой атом серы от антитела; D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3 - C_8 гетероцикло; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; нижний индекс n составляет от 2 до 24; и нижний индекс p составляет от около 1 до около 16, причем указанная композиция содержит не более 10% мас., в

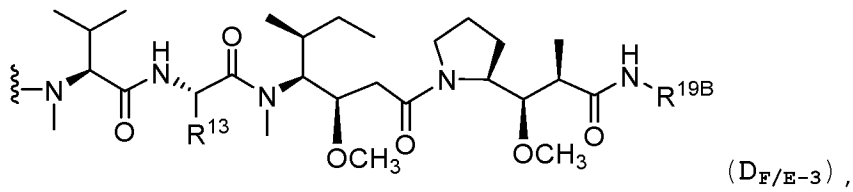
карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло; R^C представляет собой водород или кэп-звено ПЭГ; нижний индекс n составляет от 2 до 24; и верхний индекс p составляет от около 1 до около 16, причем указанная композиция содержит не более 10% мас. конъюгата антитела и лекарственного препарата Формулы **12A**,

[969] в частности, конъюгаты антитела и лекарственного препарата Формулы **12** и Формулы **12A**, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:



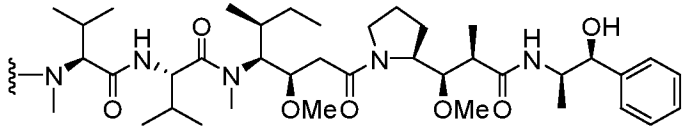
[970] **46A**. Композиция или соединение по варианту реализации **44A** или **45A**, отличающееся тем, что звено ауристатинового

лекарственного препарата имеет любую из структур по п. 9, в частности, D имеет структуру Формулы $D_{F/E-3}$:

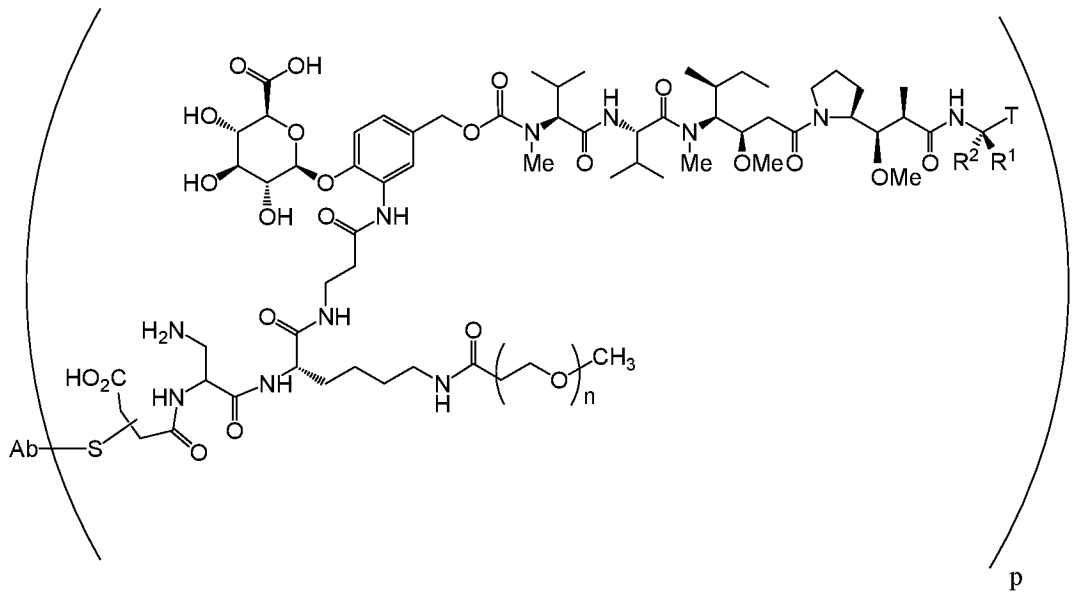


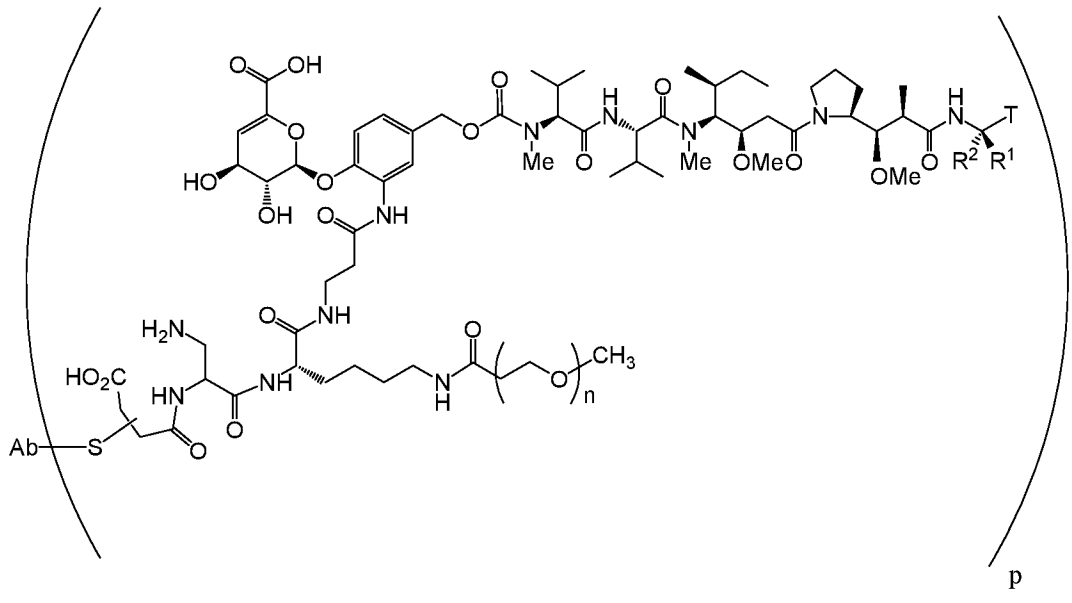
[971] где R^{13} представляет собой изопропилили $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, и R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -тиазол, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -хинолилили $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$,

[972] более конкретно, D имеет структуру:

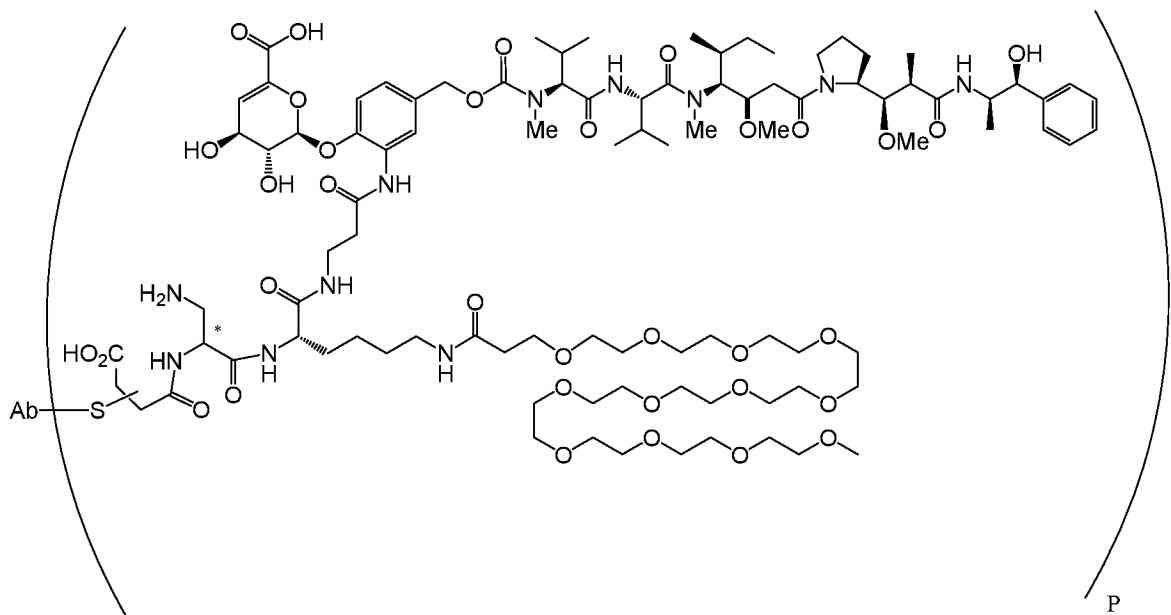


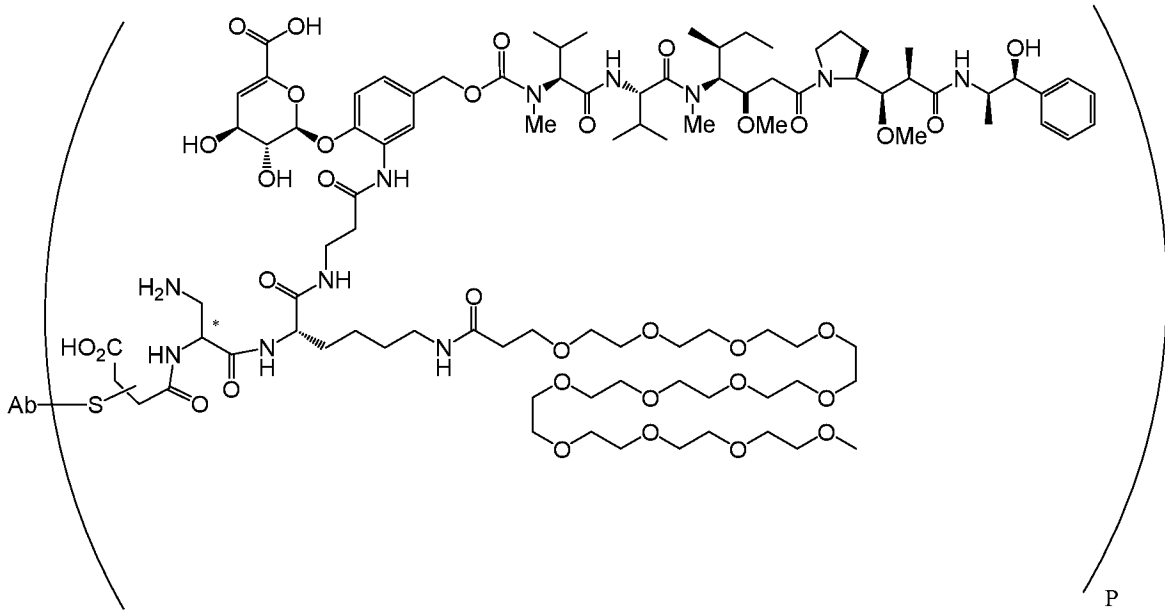
[973] 47A. Композиция по варианту реализации 45A, отличающаяся тем, что конъюгаты антитела и лекарственного препарата Формулы 12 и Формулы 12A, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:





[974] в частности, конъюгаты антитела и лекарственного препарата Формулы 12 и Формулы 12А, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:





[975] более конкретно, указанный атом углерода (*) находится преимущественно в S-конфигурации, и/или нижний индекс р составляет около 8.

[976] 48A. Композиция по любому из вариантов реализации 44A-47A, отличающаяся тем, что антитело может селективно связываться с опухолеассоциированным антигеном.

[977] 49A. Композиция по варианту реализации 48A, отличающаяся тем, что опухолеассоциированный антиген состоит из внеклеточного домена белка или гликопротеина клеточной поверхности, с которым может связываться указанное антитела, в частности, что указанный белок или гликопротеин клеточной поверхности представляет собой белок или гликопротеин патологической клетки, более конкретно, способный к интернализации при связывании с соединением или композицией конъюгата антитела и лекарственного препарата.

[978] 50A. Способ лечения субъекта, страдающего от гематологического злокачественного заболевания, в частности, лейкоза или лимфомы, более конкретно, В-клеточного злокачественного заболевания, включающий введение эффективного количества композиции по любому из вариантов реализации 44A-49A.

ПРИМЕРЫ

[979] **Общая информация.** Все доступные в продаже безводные растворители использовали без дополнительной очистки. Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на

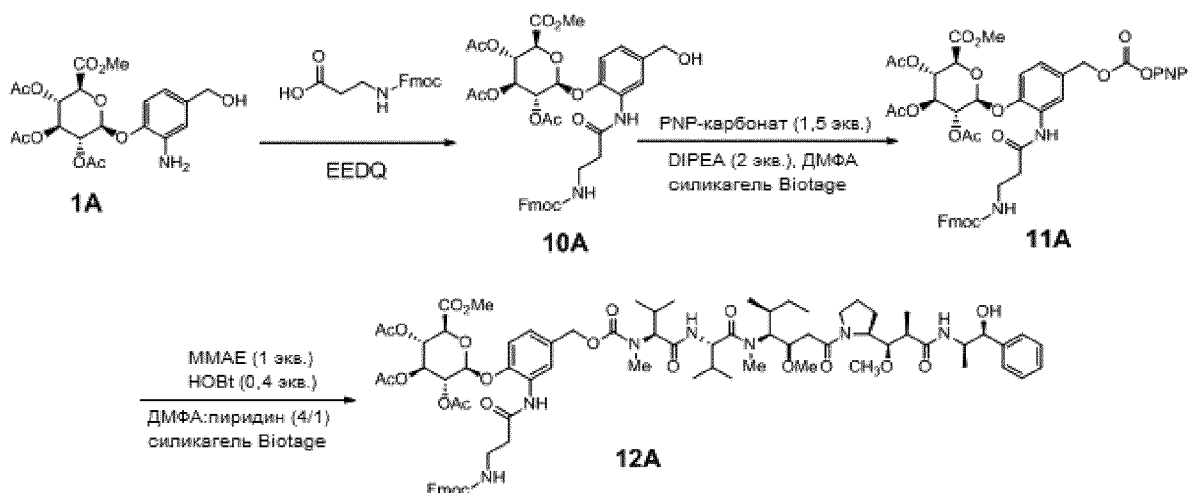
силикагеле MF254 (Agela Technologies). Колоночную хроматографию проводили на картридже Biotage SNAP™, упакованном 340 граммами частиц HP-Sphere размером 25 мкм. Аналитическую ВЭЖХ проводили на системе доставки растворителя Varian ProStar 210™, оснащенную детектором с фотодиодной матрицей Varian ProStar 330™. Образцы элюировали через обращенно-фазовую колонку C12 Phenomenex Synergi™, 2,0×150 мм, 4 мкм, 80 Å. Кислотная подвижная фаза состояла из ацетонитрила и воды, и каждый из них содержал либо 0,05% трифторуксусной кислоты, либо 0,1% муравьиной кислоты (указано для каждого соединения). Соединения элюировали линейным градиентом кислотного ацетонитрила от 5% через 1 минуту после ввода пробы до 95% через 11 минут, с последующим изократическим элюированием 95% ацетонитрилом до 15 минут (скорость потока=1,0 мл/мин.). ЖХ-МС проводили на двух различных системах. Система 1 ЖХ-МС состояла из масс-спектрометра ZMD Micromass™, подключенного к ВЭЖХ прибору HP Agilent 1100™, оснащенному обращенно-фазовой колонкой C12 Phenomenex Synergi, 2,0×150 мм, 4 мкм, 80 Å. Кислотный элюент состоял из линейного градиента ацетонитрила от 5% до 95% в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты за 10 минут, с последующим изократическим элюированием 95% ацетонитрилом в течение 5 минут (скорость потока=0,4 мл/мин.). Система 2 ЖХ-МС состояла из времяпролетного масс-спектрометра Waters Xevo G2™, подключенного к прибору Waters 2695 Separations Module™ с фотодиодным матричным детектором Waters 2996™; колонки, подвижные фазы, градиент и скорость потока были такими же, как для системы 1 ЖХ-МС. СВЭЖХ-МС проводили на времяпролетном масс-спектрометре Waters Xevo G2, подключенном к сверхэффективному жидкостному хроматографу Waters Acquity™ класса H, оснащенному обращенно-фазовой колонкой Acquity UPLC BEH™ C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм (Милфорд, штат Массачусетс). Кислотная подвижная фаза (0,1% муравьиной кислоты) состояла из градиента 3% ацетонитрила/97% воды до 100% ацетонитрила (скорость потока=0,7 мл/мин.). Препаративную ВЭЖХ проводили на бинарном градиентном модуле Waters 2545 с фотодиодным матричным детектором Waters 2998. Продукты очищали на

обращенно-фазовой колонке C12 Phenomenex Synergi, 250×10,0 мм, 4 мкм, 80 Å (колонка 1) или на обращенно-фазовой колонке C12 Phenomenex Synergi, 250×50 мм, 10 мкм, 80 Å (колонка 2), элюируя 0,1% раствором трифторуксусной кислоты в воде (растворитель А) и 0,1% раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле (растворитель В). Методы очистки, в общем, состояли из линейных градиентов от растворителя А до растворителя В, с изменением от 90% водного растворителя А до 10% растворителя А. Скорость потока составляла 4,6 мл/мин. с контролем при 254 нм.

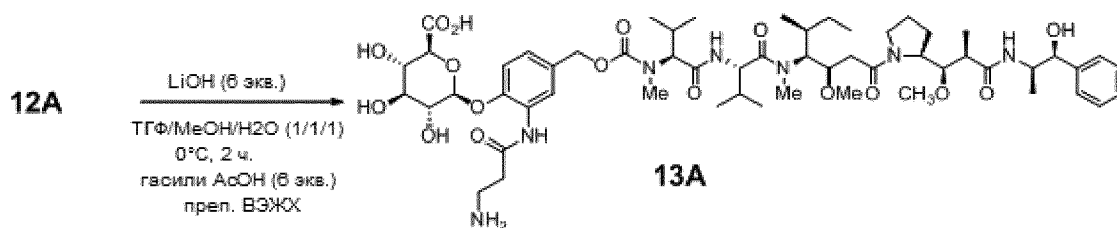
[980] **Способ 1: Получение ПЭГилированных соединений линкеров с ауристатиновым лекарством: Неконвергентный синтез MDP_r-PEG₁₂-GlucC-MMAE с общим снятием защиты глюкуронидного звена.**

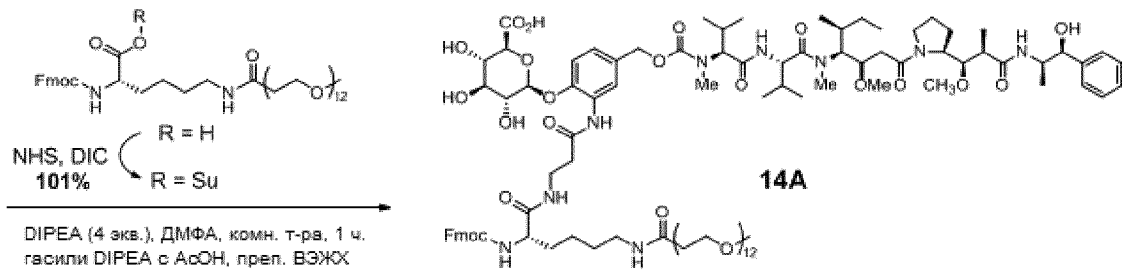
[981] Синтез ПЭГилированных соединений глюкуронид-ауристатиновое лекарство-линкер, а также их промежуточных соединений, содержащих 15-20% или более примесей в результате β-элиминирования в глюкуронидом звене, представлен на примере следующих реакционных схем, которые содержат MMAE в качестве модели звена ауристатинового лекарственного препарата.

[982] Схема 1.

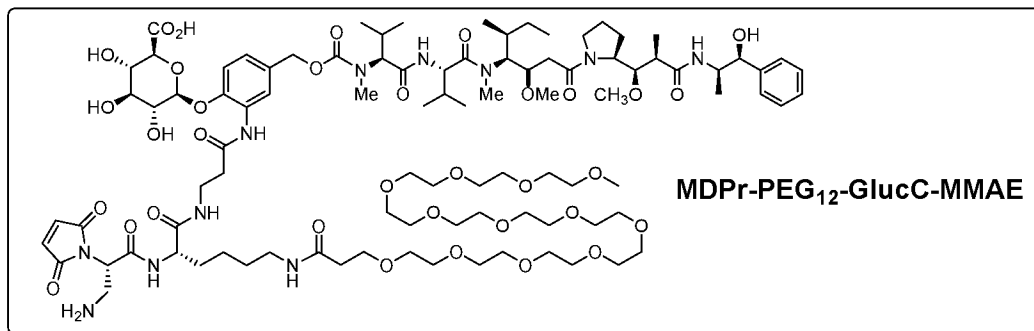
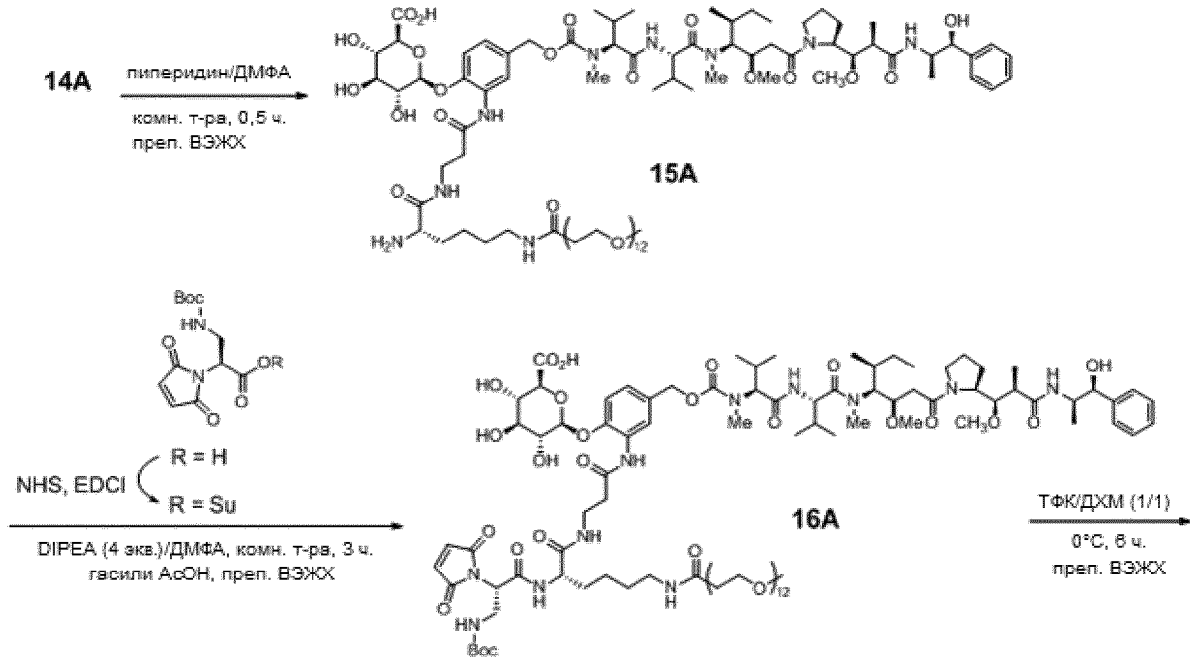


[983] Схема 2.





[984] Схема 3.

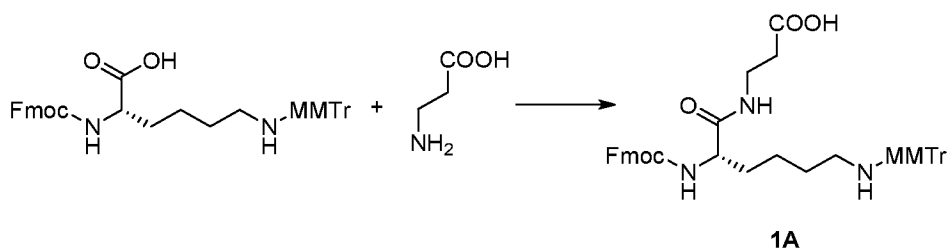


[985] **Способ 2: Получение ПЭГилированных соединений линкеров с ауристатиновым лекарством: Конвергентный синтез MDPPr-PEG₁₂-GlucC-MMAE с двухстадийным снятием защиты глюкуронидного звена.**

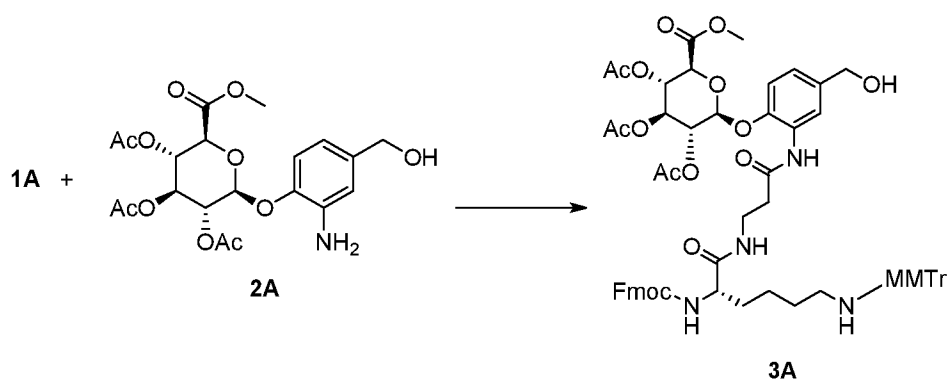
[986] Синтез ПЭГилированных соединений глюкуронид-ауристатиновое лекарство-линкер, а также их производных, обеспечивающий существенное снижение примесей β-элиминирования, в соответствии с данным изобретением, описан на примере следующих реакционных схем, которые содержат MMAE в качестве модели звена ауристатинового лекарственного препарата (Соединение **10A**,

иллюстративное соединение Формулы 10, Формулы I и/или Формулы IIF).

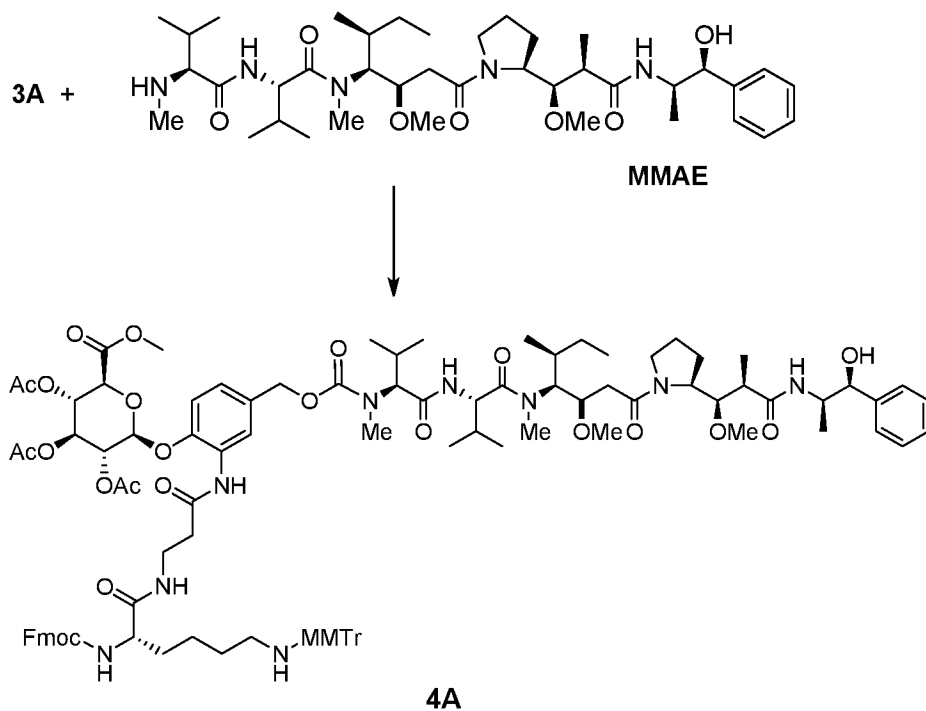
[987] Схема 1.



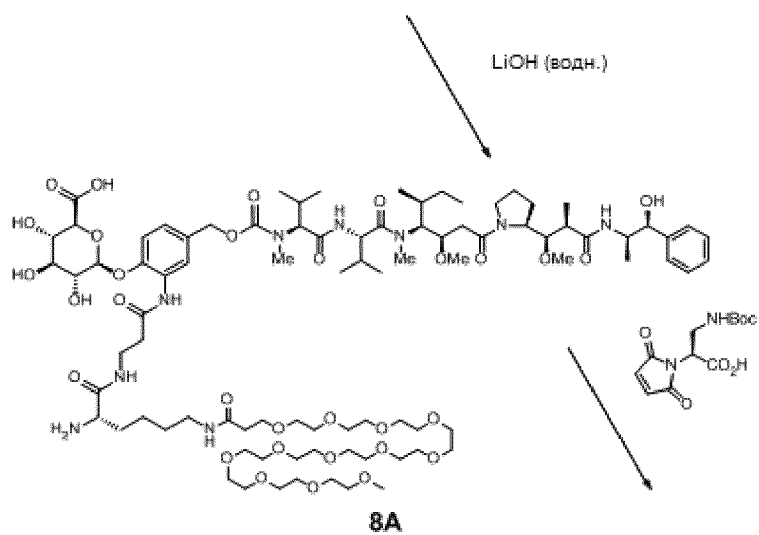
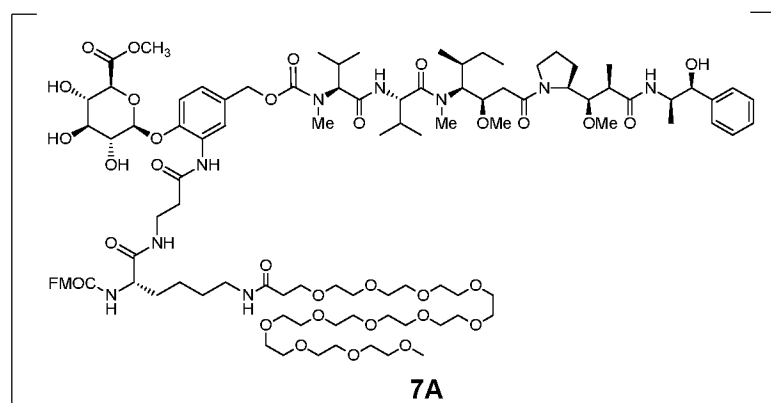
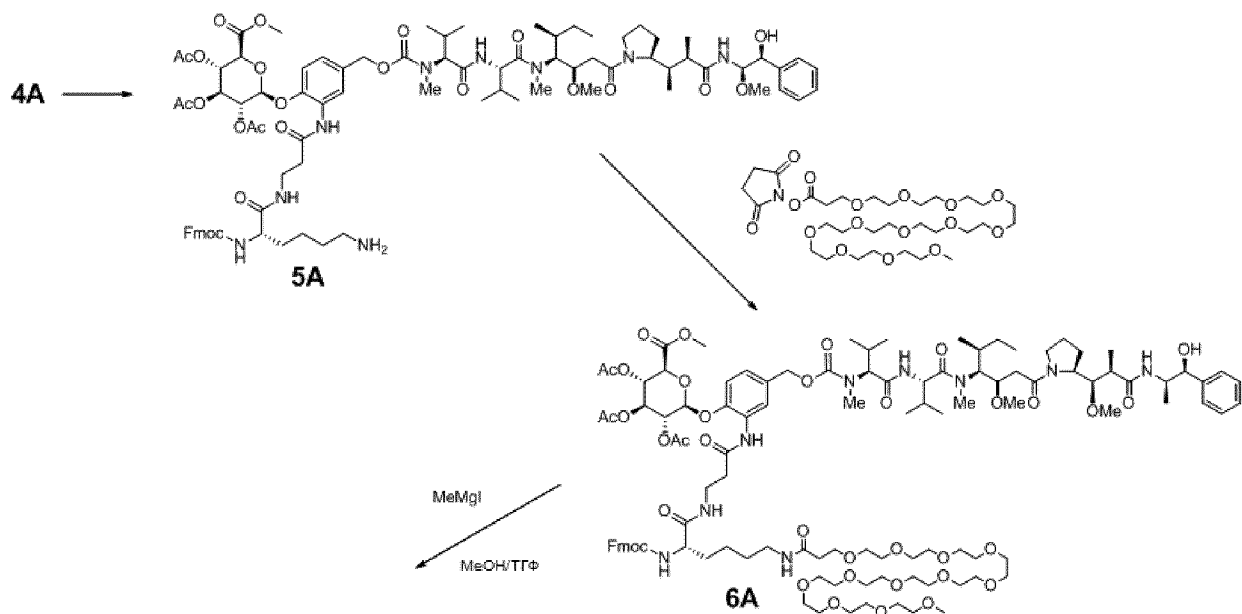
[988] Схема 2.

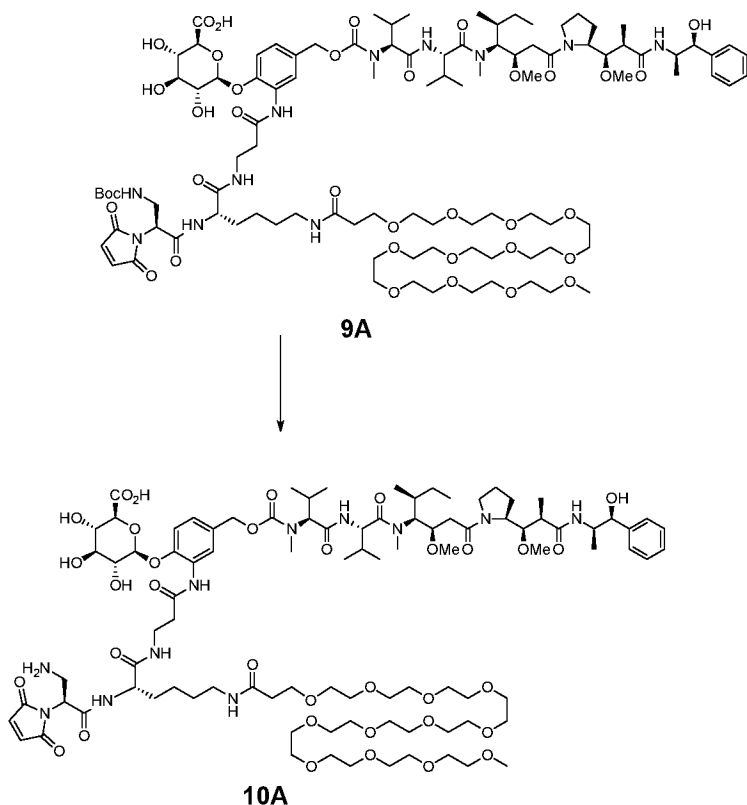


[989] Схема 3.



[990] Схема 4.





[991] Пример 1: Получение Соединения 1A (Схема 1)

[992] Флуоренилметилоксикарбонил- (FMOC) и монометокситритил- (MMTr) защищенный L-лизин (15 г), N-гидроксисукцинимид (3,23 г, 1,2 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 130672) и гидрат 1-гидроксибензотриазола (HOBT) (~0,19 г, 0,05 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 711489) добавляли к ДХМ (75 мл) при комнатной температуре (комн. т-ра). Затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане до ~5 °С, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,30 мл, 0,075 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 387649) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (5,83 г, 1,3 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 03450), затем перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой (45 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали *in vacuo*. Затем к полученному остатку добавляли диоксан (45 мл), β-аланин (2,29 г, 1,1 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 146064), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (4,5 мл, 1,1 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 387649) и деионизированную воду (22,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ДХМ (225 мл), а затем промывали раствором

НС1 в воде (0,4%, 225 мл) и затем водой (225 мл). Органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного Соединения **1А**. Аналитическая ЖХ-МС: $t_R=1,93$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 712,5.

[993] Пример 2: Получение Соединения 3А (Схема 2)

[994] Синтез пролекарств на основе глюкуронида, включая синтез Соединения **2А**, описан, например, в публикации *Anticancer Drug Design (1998)*, 13(8), 955-68, и указанный способ синтеза специально включен в данный документ посредством ссылки.

[995] Неочищенное Соединение **1А** (1,05 экв.) растворяли в ДХМ (75 мл), затем к нему добавляли 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин (EEDQ) (Sigma-Aldrich, кат. № 149837) (2,84 г, 1,30 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 минут к реакционной смеси добавляли Соединение **2А** (10,15 г, 1,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь загружали на 150 г силикагеля в фильтровальной воронке. Использовали смесь EtOAc/гептан=1/1 для элюирования менее полярных примесей, и использовали чистый EtOAc для сбора требуемого продукта. После концентрирования и замены растворителя на гептан получали белое твердое вещество. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и сушили *in vacuo* в течение 1 дня при комнатной температуре с получением 21,68 г Соединения **3А** (общий выход из лизина 84,6%). Аналитическая ЖХ-МС: $t_R=1,95$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 1149,3.

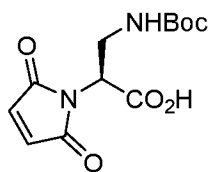
[996] Пример 3: Получение Соединения 4А (Схема 3).

[997] К соединению **3А** (4,86 г) в 2-МеТНФ (194 мл) добавляли 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазол) (CDT) (Sigma-Aldrich, кат. № 21861) (2,084 г, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, когда ЖХ-МС показала завершение реакции. Затем реакционную смесь промывали водой (49 мл x 3) (для разделения фаз необходимо немного NaCl) (примечание: влажный раствор стабилен в течение ночи), сушили над безводным сульфатом натрия. Выпаривали растворитель с получением твердого вещества (5,833 г). Полученное твердое вещество и MMAE (3,646 г, 1,3 экв.) растворяли в 2-МеТНФ (29

мл). Гидрат 1-гидроксибензотриазола (HOBt) (0,15 г, 0,2 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 711489) в 4 мл 2-МеТНФ выпаривали до уменьшения объема примерно на 1/2. Затем концентрированный раствор HOBt добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали при 55 °С в течение 60 часов. Реакционную смесь промывали водой (29 мл x 4) для удаления избытка MMAE и HOBt. MMAE также можно удалять суспендированием с полимер-связывающим N-карбоксиянтралиловым ангидридом (Aldrich, продукт № 514373) в растворе 2-МеТНФ при комнатной температуре в течение ночи. MMAE взаимодействует с полимер-связывающим N-карбоксиянтралиловым ангидридом, который затем отфильтровывали.

[998] Реакционную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и заменяли растворитель на EtOAc, и загружали полученный раствор на колонку Biotage. Использовали 5% MeOH в EtOAc для элюирования продукта с получением 4,914 г (выход 62%) Соединения **4A**. Аналитическая ЖХ-МС: tr=2,22 мин., m/z (ИЭР+) найдено 1894,1.

[999] **Пример 4: Получение Соединения 5A (Схема 4).**



[1000]

[1001] Boc-защищенный малеимид (см. выше) получали так, как описано в публикации РСТ № WO2015057699, и указанный способ получения специально включен в данный документ посредством ссылки.

[1002] Соединение **4A** (4,40 г) растворяли в 44 мл ДХМ; и трихлоруксусную кислоту (ТСА) (8,8 г) (Sigma-Aldrich, кат. № T6399) растворяли в 440 мл ДХМ. Раствор ТСА охлаждали на ледяной бане до ~5 °С, а затем добавляли раствор Соединения **4A** за 5 минут. При добавлении реакционная смесь сразу становилась оранжевой. Ледяную баню убирали и медленно повышали температуру до 15 °С. Через 1 час реакция была завершена, и затем реакционную смесь снова охлаждали на ледяной бане до ~10 °С, после чего добавляли 6,0 г КНСО₃ в 100 мл воды за 5 минут, чтобы погасить реакционную смесь, в результате чего окрашивание исчезало.

Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали с добавлением гептана с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением неочищенного Соединения **5A**. Аналитическая ЖХ-МС: $t_R=1,94$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 1621,0.

[1003] Пример 5: Получение Соединения 6A (Схема 4).

[1004] Затем неочищенное Соединение **5A** растворяли в ДХМ (17,6 мл), и затем последовательно добавляли ПЭГ₁₂-OSu (1,756 г, 1,1 экв.) (Quanta BioDesign, кат. № 10262) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,24 мл, 0,60 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 387649). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем загружали на силикагель (88 г) и элюировали 1) 5% MeOH/EtOAc для удаления избытка ПЭГ-OSu, MMTr-родственного побочного продукта и N-гидроксисукцинимиды, затем элюировали 2) 5% MeOH/ДХМ с получением Соединения **6A** (3,335 г, выход 66%). Аналитическая СВЭЖХ-МС: $t_R=1,53$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 2191,3.

[1005] Пример 6: Получение Соединения 8A (Схема 4).

[1006] Соединение **6A** (2,73 г) добавляли в круглодонную колбу, а затем добавляли 9 мл ТГФ и 9 мл MeOH. Растворяли твердое вещество и охлаждали полученный раствор на ледяной бане. По каплям добавляли раствор йодида метилмагния (3 M в Et₂O) (2,08 мл, 5 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 254363), контролируя внутреннюю температуру на уровне ниже 5 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи для протекания реакции транс-эстерификации для селективного удаления ацетатных защитных групп под действием (MeO)MgI, образующимся *in situ*, с получением промежуточного Соединения **7A**, с которого затем дополнительно снимали защиту с помощью LiOH (водн.), как описано ниже, без необходимости в его очистке.

[1007] Реакционную смесь снова охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли гидроксид лития (358 мг, 12 экв.) (Sigma-Aldrich, кат. № 545856) в воде (9 мл). Температуру медленно повышали до комнатной температуры. Через 3 часа удаление

защитной группы FMOC было завершено. Затем реакционную смесь фильтровали через целит для удаления FMOC-родственного побочного продукта. pH фильтрата, который содержал требуемый продукт, доводили до 7 с помощью уксусной кислоты. Очищенное Соединение **8A** (~1,8 г, выход 78%), анализированное с помощью аналитической ВЭЖХ, получали обращенно-фазовой хроматографии фильтрата. Аналитическая ЖХ-МС: $t_R=1,53$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 1828,8.

[1008] Пример 7: Получение Соединения 9A (Схема 4).

[1009] В пробирку объемом 4 мл помещали Вос-защищенный малеимид (46,6 мг, 0,16 ммоль), COMU (46,8 мг, 0,11 ммоль) (Sigma-Aldrich, кат. № 712191) и ДМФА (0,5 мл). Смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли 2,6-лутидин (38,2 мкл, 0,33 ммоль) (Sigma-Aldrich, кат. № 336106), и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. В отдельной пробирке растворяли Соединение **7A** (100,0 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) и охлаждали до 0 °С. К раствору Соединения **7A** добавляли раствор Вос-защищенного малеимида и перемешивали в течение 30 минут.

[1010] К реакционной смеси добавляли ДМСО (0,5 мл), затем к реакционной смеси медленно добавляли 0,1% ТФК в воде (2,0 мл), поддерживая температуру при 0 °С. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали фракции с получением Соединения **8A** (28,0 мг, выход 24%). Аналитическая СВЭЖХ-МС: $t_R=1,32$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 2096,44.

[1011] Пример 8: Получение Соединения 10A (Схема 4).

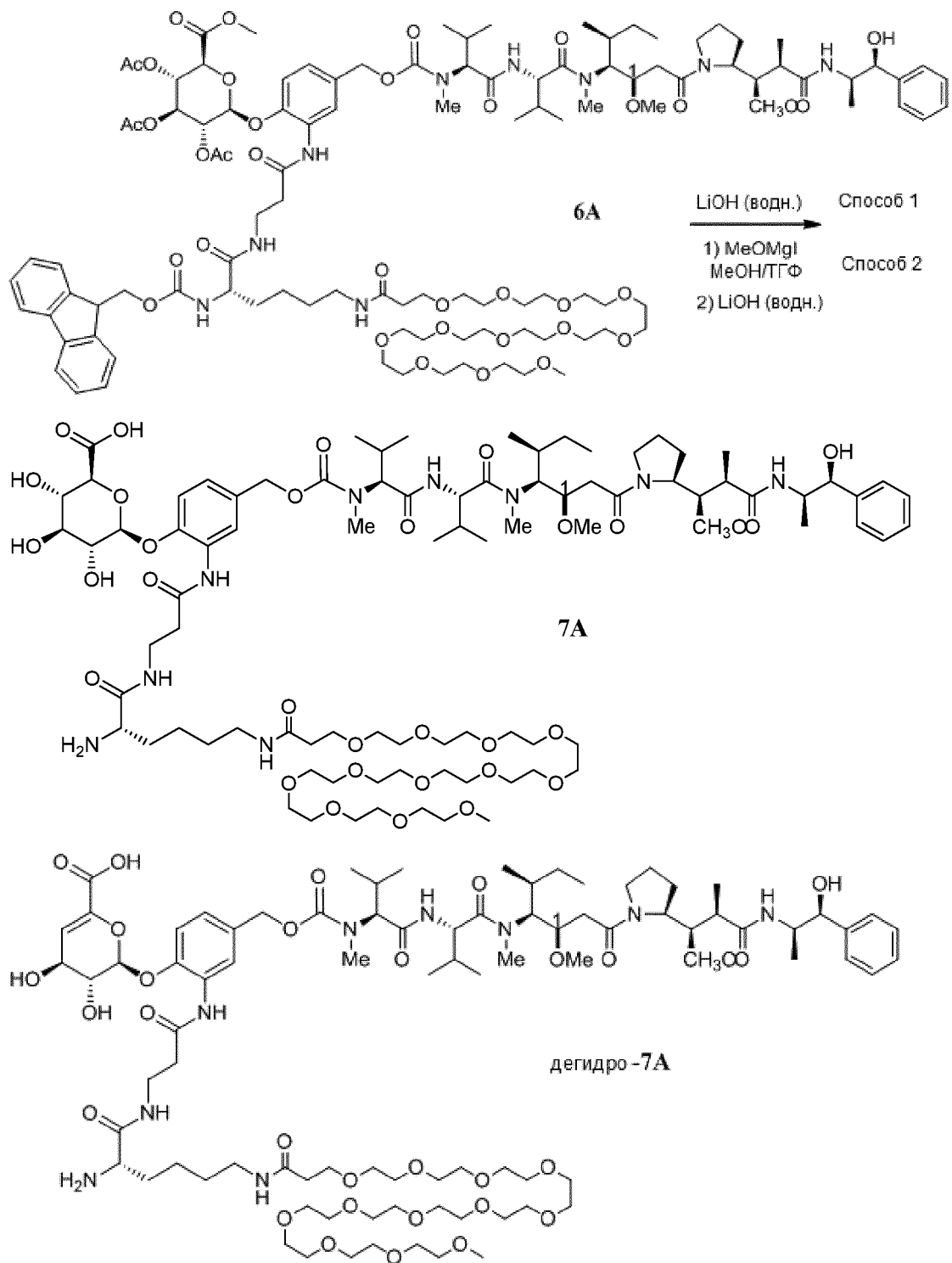
[1012] В пробирку объемом 4 мл помещали Соединение **9A** (28 мг, 0,013 ммоль) и 20% раствор трифторуксусной кислоты (ТФК) (Sigma-Aldrich, кат. № T6508) в ДХМ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем удаляли растворитель *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО (1,0 мл) и 0,1% ТФК в воде (3 мл). Вещество оставляли стоять в течение 3 часов, затем очищали продукт с помощью ВЭЖХ. Фракции продукта собирали и лиофилизировали с получением Соединения **9A** (24 мг, выход 90%). Аналитическая СВЭЖХ-МС: $t_R=1,17$ мин., m/z (ИЭР+) найдено 1996,42.

[1013] Пример 9: Сравнение различных условий для снятия защиты с Соединения 6A

[1014] Как показано в Таблице 1, традиционные способы удаления ацильных защитных групп из углеводного фрагмента, как в случае ацетат-защищенного глюкуронидного звена, с применением водного основания (Способ 1) для общего снятия защиты с промежуточного соединения ауристатинового лекарственного препарата-линкера, приводит к получению продукта со снятой защитой, содержащего 15-20% мас. или более примесей, примером которых является структура дегидро-7А (см. ниже Схему 5):

[1015] Примесь дегидро-7А образуется в результате конкурирующего процесса β -элиминирования в глюкуронидном звене, который существенно снижает выход требуемого продукта Соединения 7А. Указанная проблема была неожиданно решена посредством приведения в контакт Соединения 6А, которое является предшественником Соединения 7А, в смеси 1:1 (об./об.) метанола и ТГФ с раствором MeMgI (Способ 2). Реагент MeOMgI, образующийся *in situ*, неожиданно обеспечивает удаление ацетатных защитных групп посредством транс-эстерификации, не затрагивая другую защитную группу FMOC, чувствительную к основаниям. Защитная группа сложного метилового эфира также остается без изменений, поскольку транс-эстерификация с применением метанольного растворителя приводит к повторному образованию указанной сложноэфирной группы. Как и в Способе 1, в Способе 2 осуществляют удаление FMOC и групп метилового сложного эфира с помощью водного LiOH. Количество примеси дегидро-7А в результате такого двухстадийного процесса, который можно удобно проводить в одном реакторе, существенно снижено до значения менее чем около 4%.

[1016] Схема 5. Способы снятия защиты с глюкуронида



[1017] Таблица 1. Снятие защиты с соединения **6A** с применением традиционного способа с помощью основания (5 мг в 300 мкл растворителя, перемешивание при комнатной температуре в течение 2 часов).

Основание	Растворитель	Продукт/примесь
LiOH	ТГФ/MeOH/вода=1/1/1	3,5/1
CsOH	ТГФ/MeOH/вода=1/1/1	3,5/1

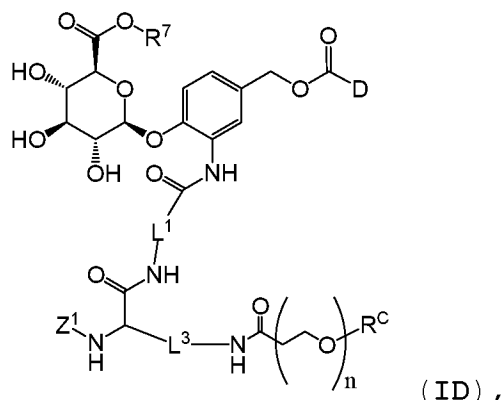
Li_2CO_3	ТГФ/МеОН/вода=1/1/1	3,2/1
K_2CO_3	ТГФ/МеОН/вода=1/1/1	2,7/1
Cs_2CO_3	ТГФ/МеОН/вода=1/1/1	2,6/1
LiOH	ТГФ/вода=1/1	4,9/1
KOH	ТГФ/вода=1/1	1,8/1
CsOH	ТГФ/вода=1/1	4,3/1
KHCO_3	ТГФ/вода=1/1	Нет реакции
CsHCO_3	ТГФ/вода=1/1	Нет реакции

[1018] Таблица 2. Снятие защиты с соединения **6A** с применением реактива Гриньяра или галогенида алкоксимагния в спиртосодержащем растворителе (общее время реакции 2,5 часа).

Основание	Растворитель	Продукт/примесь (после обработки водным LiOH)
LiOMe	ТГФ/МеОН=1/1	3,2/1
NaOMe	ТГФ/МеОН=1/1	1,6/1
$\text{Mg}(\text{OMe})_2$	ТГФ/МеОН=1/1	2,9/1
MeMgI	ТГФ/МеОН=1/1	21/1
MeMgCl	ТГФ/МеОН=1/1	21/1
MeMgI	ТГФ/ EtOH =1/1	7,9/1 (транс-эстерификация с этанолом)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат -линкер Формулы **ID**:



или его соли,

где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина,

каждый из L¹ и L² независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₁-C₂₀ алкилена, необязательно замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилена, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

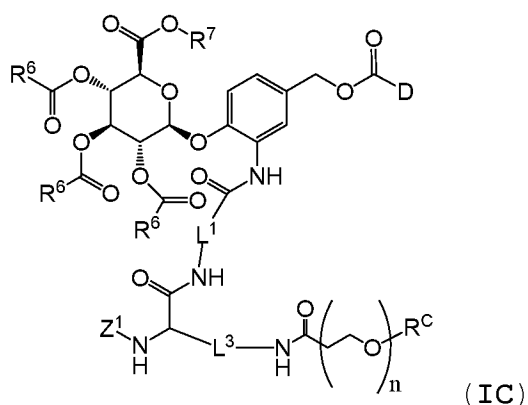
R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

способ, включающий стадии:

(с) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе,

где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** имеет структуру:

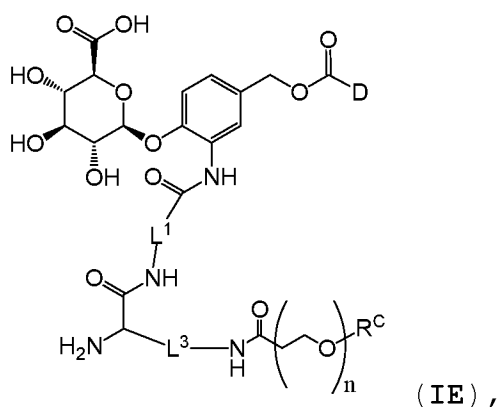


где каждый R^6 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила; и

остальные переменные группы являются такими, как описано ранее; и

причем указанное приведение в контакт с реактивом Гриньяра или галогенидом алкоксимагния обеспечивает селективное удаление защитных групп для гидроксила с образованием соединения Формулы IC.

2. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы IE:



или его соли,

где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина,

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена,

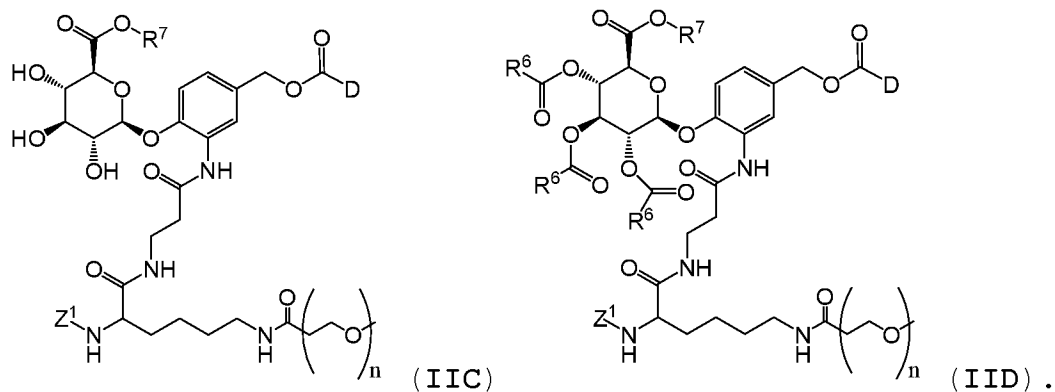
необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

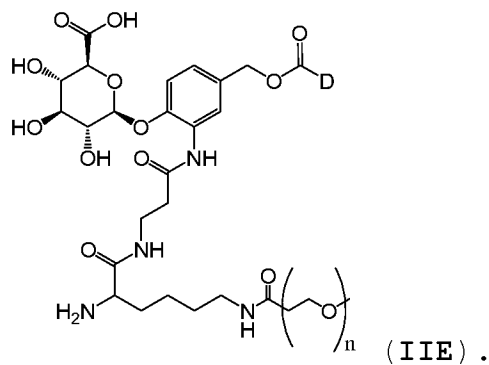
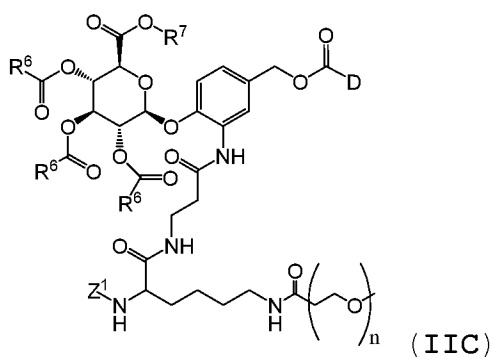
R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и нижний индекс n составляет от 2 до 24, способ, включающий стадию (с) по п. 1, дополнительно включающий следующую стадию:

(d) приведения в контакт продукта стадии (с) с первым агентом для снятия защиты, причем приведение в контакт с первым указанным агентом для снятия защиты приводит к удалению защитных групп Z¹ для аминогруппы и карбоновой кислоты с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**.

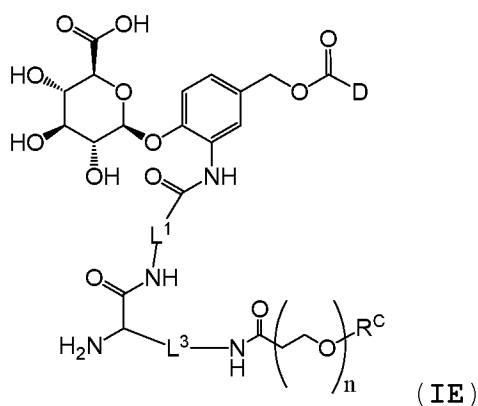
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **ID** имеют структуры Формулы **IIC** и Формулы **IID**:



4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **IE** или их соли имеют структуры Формулы **IIC** и Формулы **IIIE**:



5. Способ получения промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE**:



или его соли,

где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина,

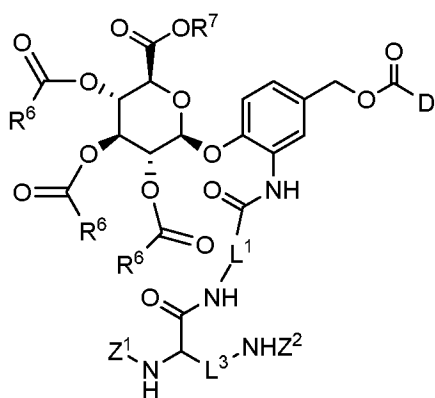
каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

способ, включающий стадии по п. 2, дополнительно включающий перед стадиями (с) и (d), следующие стадии:

(а) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** со вторым агентом для снятия защиты, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **IA** имеет структуру:



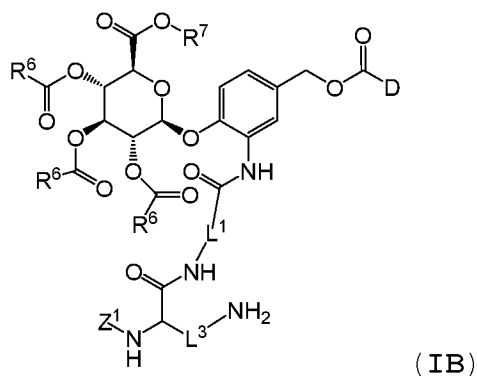
или его соли, где:

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу, соответственно; и

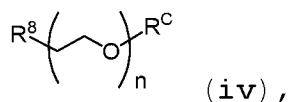
остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

где указанное приведение в контакт со вторым агентом для снятия защиты обеспечивает селективное удаление аминозащитной группы Z^2 с образованием промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB**:



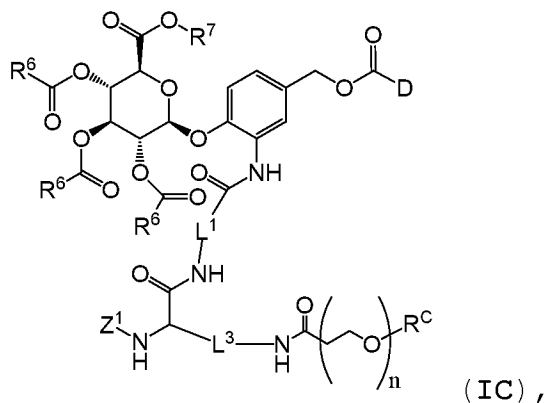
или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее;

(b) приведения в контакт соединения Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**:



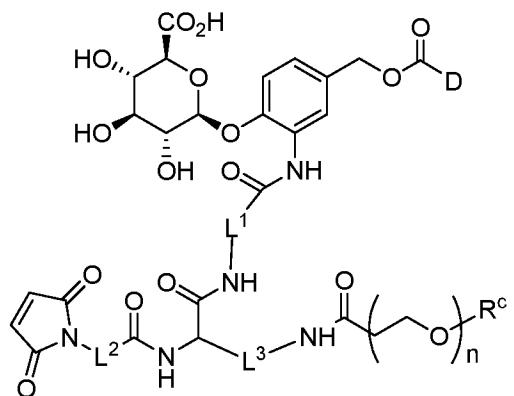
где R^8 представляет собой активированную сложноэфирную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, или

(b') приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IB** в пригодном растворителе с соединением Формулы **iv**, где R^8 представляет собой $-\text{COOH}$, и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее, в присутствии первого активирующего агента, причем указанная стадия приведения в контакт (b) или (b') обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC**:



или его соли, где переменные группы являются такими, как определено ранее.

6. Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или его промежуточного соединения:



или его соли,

где D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата,

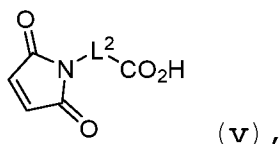
каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

способ, включающий стадии (a)-(d) по п. 6, с последующей стадией:

(e) приведения в контакт промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IE** в пригодном растворителе с соединением Формулы **v**:

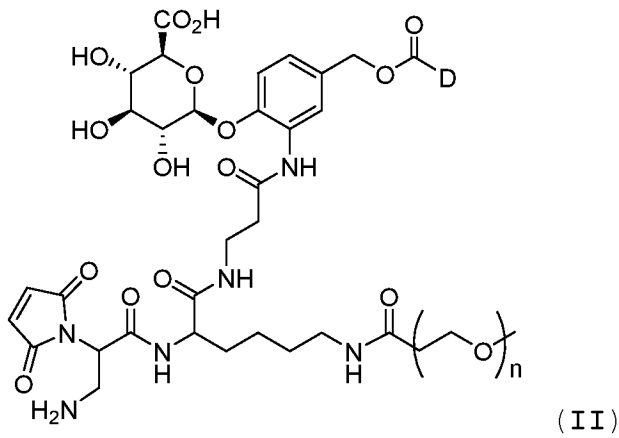


или его соли, где L^2 является таким, как определено ранее, в присутствии второго активирующего агента; и

где указанное приведение в контакт с соединением Формулы **v** обеспечивает получение соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **I** или промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер, или его соли.

7. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что каждый из L^1 и L^3 независимо представляет собой C_1-C_4 алкилен, и L^2 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_4 алкилен.

8. Способ получения соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **II**:



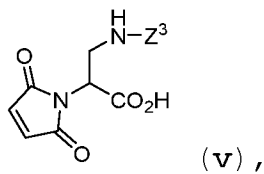
или его соли,

где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина; и

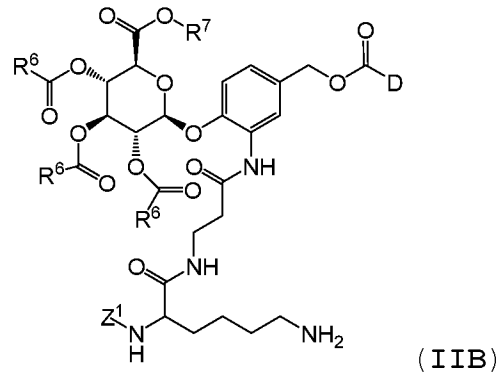
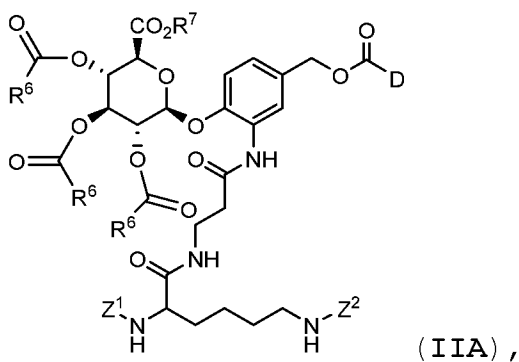
нижний индекс n составляет от 2 до 24,

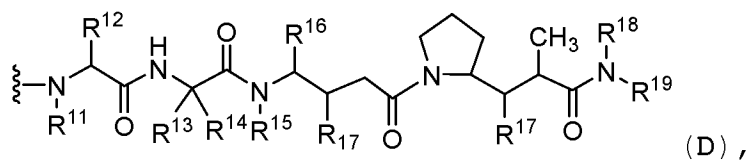
включающий стадии (a)-(e) по п. 7,

где соединение Формулы **v** имеет структуру:



и где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IA**, Формулы **IB**, Формулы **IC**, Формулы **ID** и Формулы **IE**, необязательно в солевой форме, имеют структуры Формулы **IIA**, Формулы **IIB**, Формулы **IIC**, Формулы **IID**, Формулы **IIE**, Формулы **IIF**:





где волнистая линия означает ковалентное связывание D с остальной частью соединения лекарственный препарат-линкер или промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила, в частности, метила,

R^{12} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла);

R^{13} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла);

R^{14} выбран из группы, состоящей из H и метила;

или R^{13} и R^{14} вместе образуют карбоциклическое кольцо и имеют формулу $(CR^aR^b)_n$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила и C_3-C_8 карбоцикла, и n выбрано из группы, состоящей из 2, 3, 4, 5 и 6;

R^{15} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила;

R^{16} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла, арила, C_1-C_8 алкиларила, C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 карбоцикла), C_3-C_8 гетероцикла и C_1-C_8 алкил- (C_3-C_8 гетероцикла);

каждый R^{17} независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, C_1-C_8 алкила, C_3-C_8 карбоцикла и O- (C_1-C_8 алкила);

R^{18} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_8 алкила;

R^{19} выбран из группы, состоящей из $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2$ -арила, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ гетероцикла), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ и $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ карбоцикла);

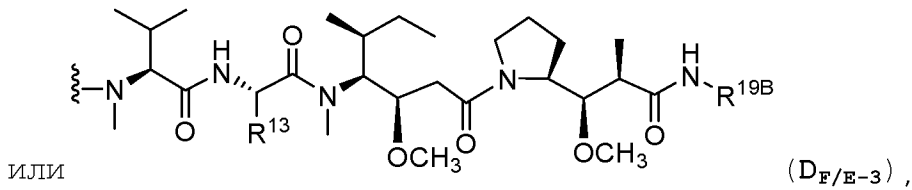
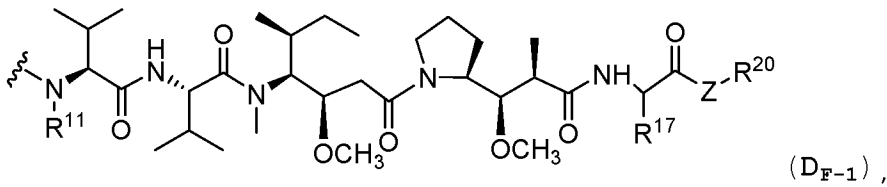
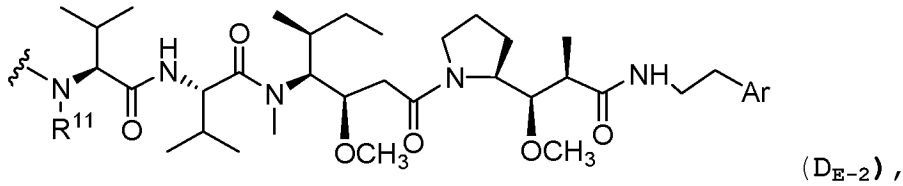
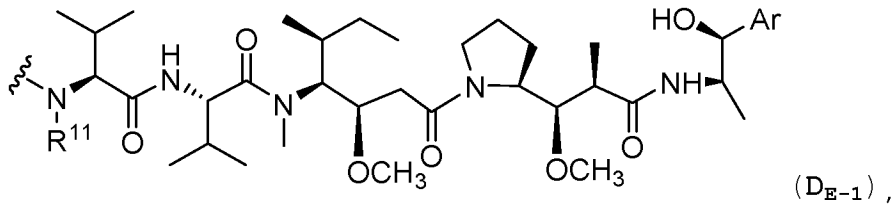
R^{20} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 алкила, необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарила и C_3-C_8 гетероциклила;

Z представляет собой -O- или -NH-, или

Z- представляет собой -O-, и R^{20} представляет собой C_1-C_4 алкил, или Z представляет собой -NH-, и R^{20} представляет собой

необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный C₅-C₆ гетероарил,

в частности, звено лекарственного препарата ауристинина (D) имеет структуру Формулы D_{E-1}, D_{E-2}, D_{F-1} или D_{F/E-3}:

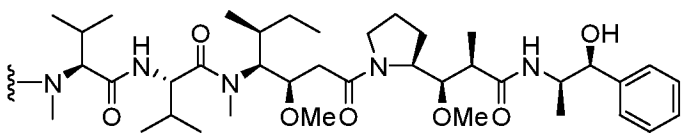


или

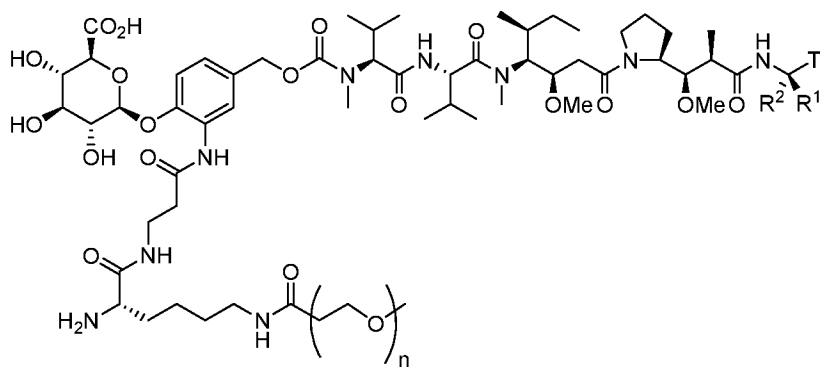
где R¹³ представляет собой изопропил или -CH₂-CH(CH₃)₂; и R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-тиазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-p-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолил или -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-p-Cl-Ph;

Ar представляет собой необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный C₃-C₈ гетероциклил, в частности, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный 2-пиридил;

более конкретно, D имеет структуру:



10. Способ по п. 5, отличающийся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы IЕ имеет структуру Формулы 8:



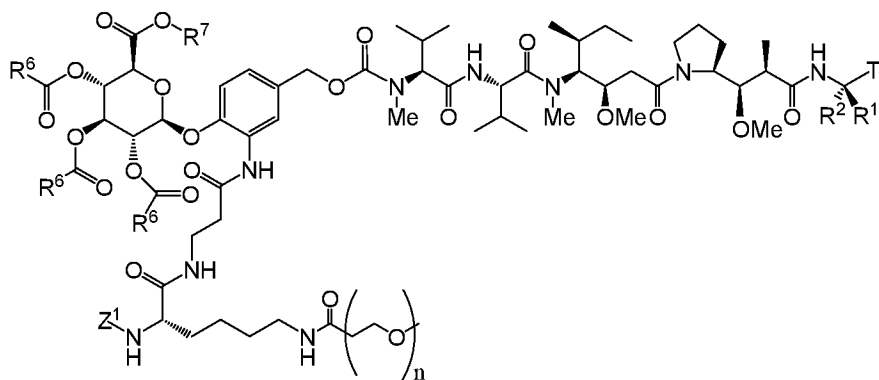
(8),

или его соль, где:

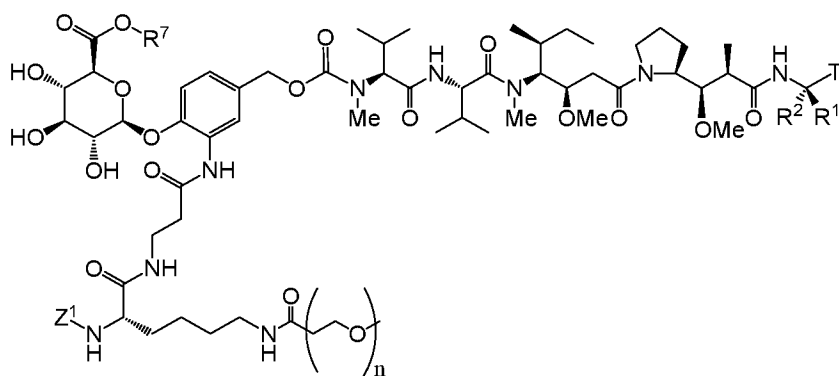
нижний индекс n составляет от 2 до 24; R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-\text{CH}_2\text{-R}^3$; R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и

T выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}(\text{OR}^4)\text{R}^5$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^4$, где R^4 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил; и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил,

где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **IC** и Формулы **ID**, необязательно в солевой форме, имеют структуры Формулы **6** и Формулы **7**:



(6),



(7)

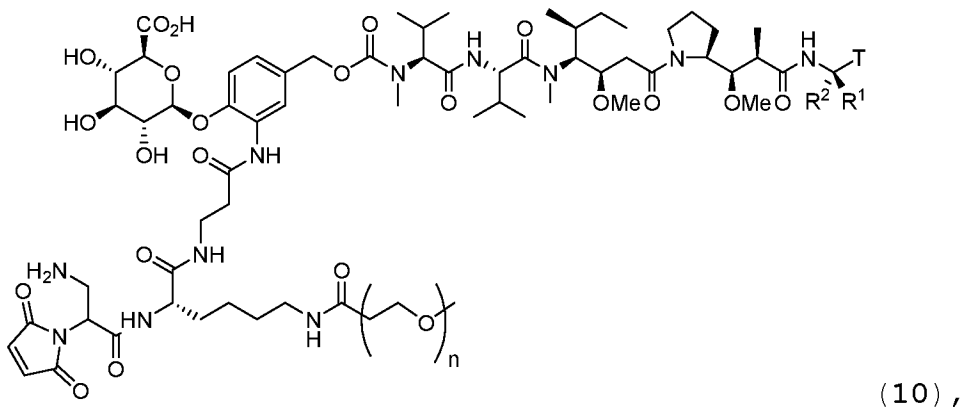
где

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

Z^1 представляет собой первую пригодную аминозащитную группу; и остальные переменные группы являются такими, как определено ранее,

в частности, R^1 представляет собой H или метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$, где R^4 представляет собой H или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер Формулы II имеет структуру Формулы 10:



или его соль, где:

нижний индекс n составляет от 2 до 24;

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

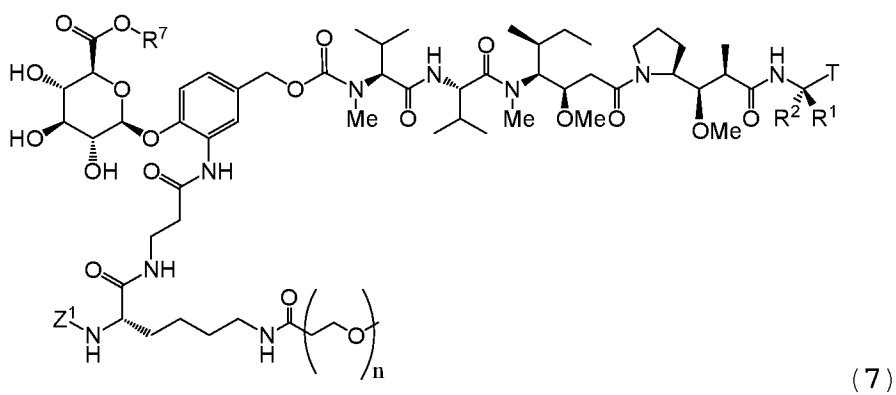
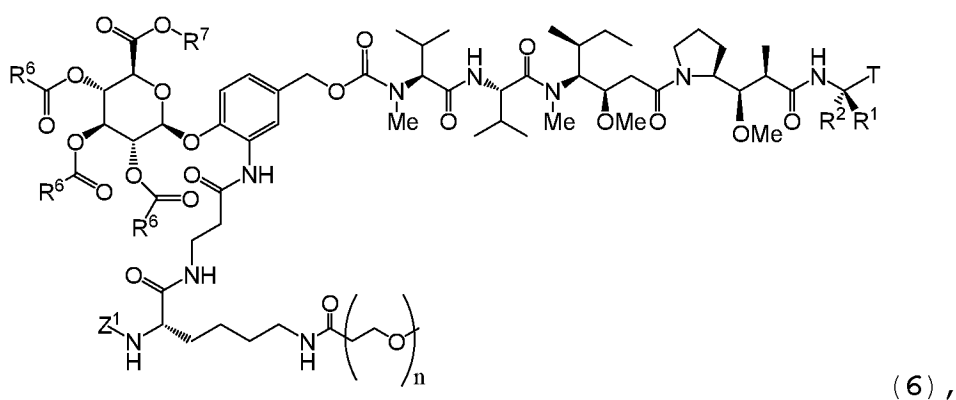
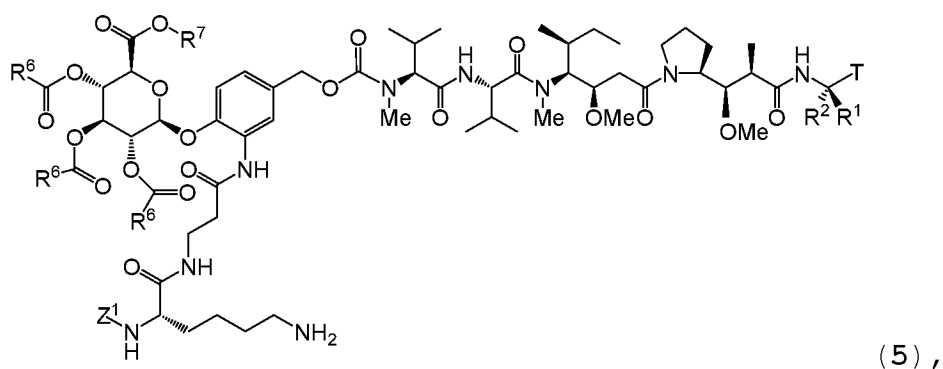
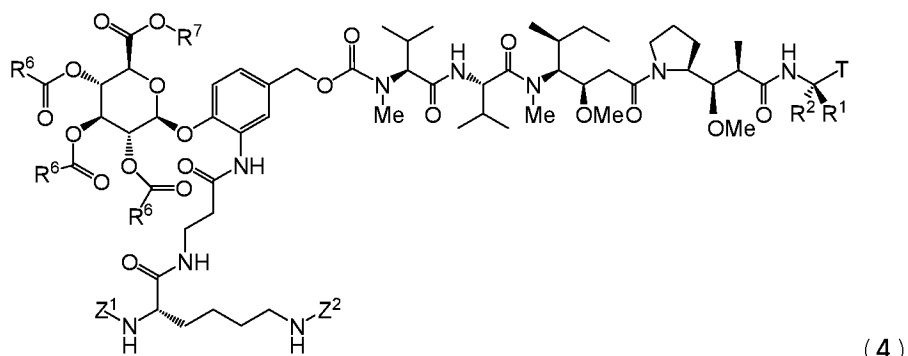
R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

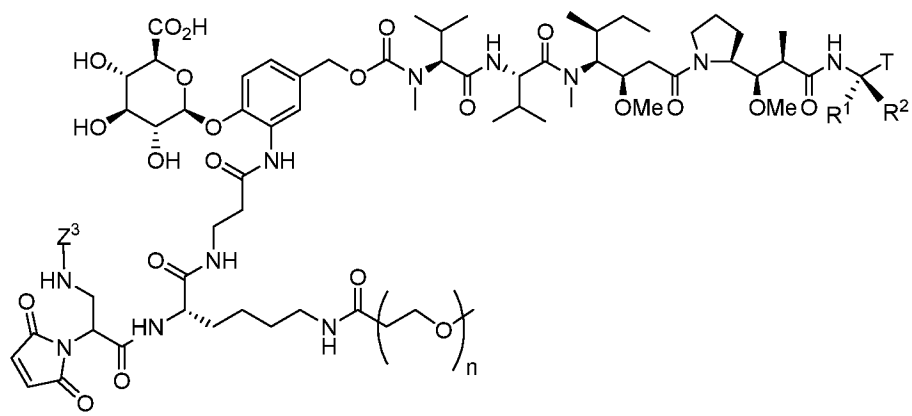
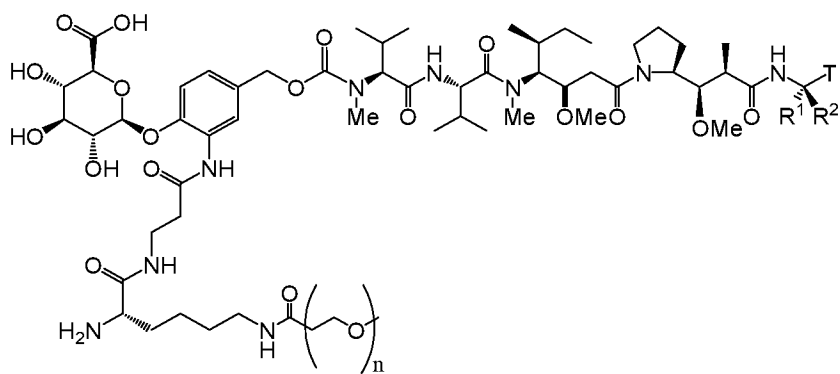
R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероцикл; и

T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H или C_1-C_4 алкил; и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил; и

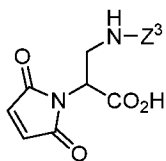
где промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер, необязательно в солевой форме, Формулы IA, Формулы IB, Формулы IC,

Формулы **1D**, Формулы **1E** и Формулы **1F** имеют структуру Формулы **4**,
 Формулы **5**, Формулы **6**, Формулы **7**, Формулы **8** и Формулы **9**,
 соответственно:





и соединение Формулы **v** имеет структуру:



или его соль, где

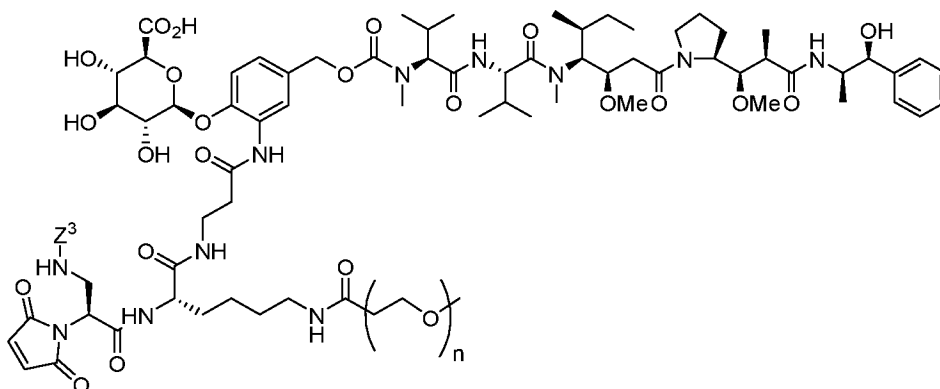
каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)$ – образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

Каждый из Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой пригодную аминозащитную группу,

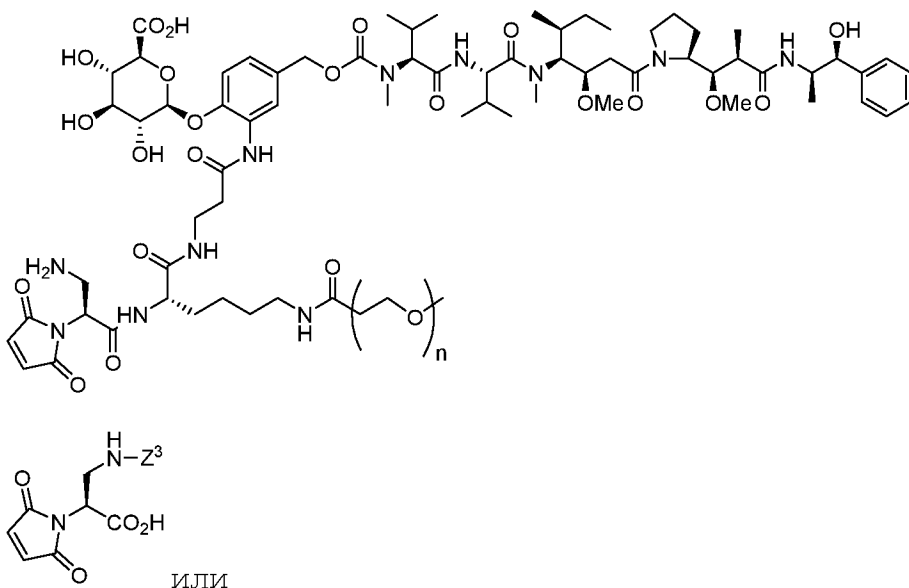
в частности, R^1 представляет собой H или метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$, где R^4 представляет собой H или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что Z^1 представляет собой защитную FMOC, или способ по любому из пп. 6-11, отличающийся тем, что Z^1 представляет собой FMOC, и/или Z^2 представляет собой необязательно замещенный тритил, в частности, 4-метокситритил (MMT).

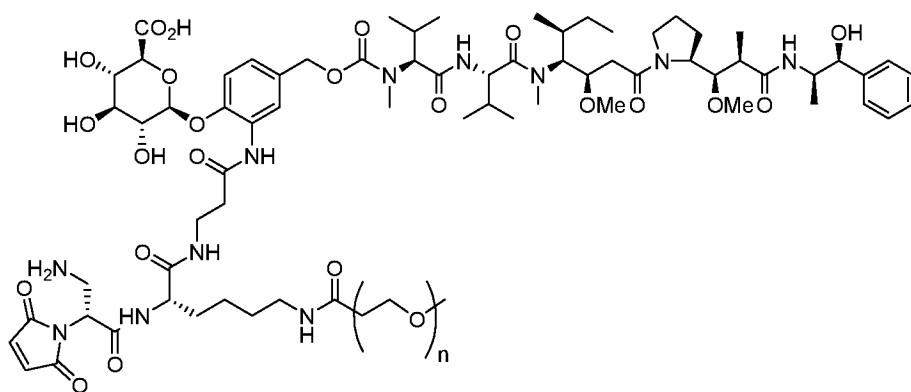
13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:



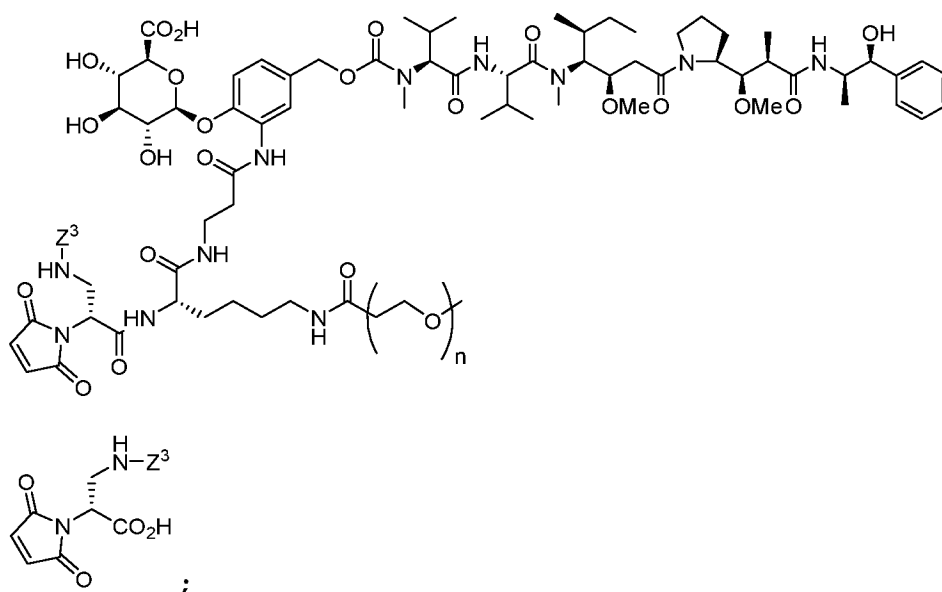
промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и соединения Формулы v или их соли имеют структуры:



соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:

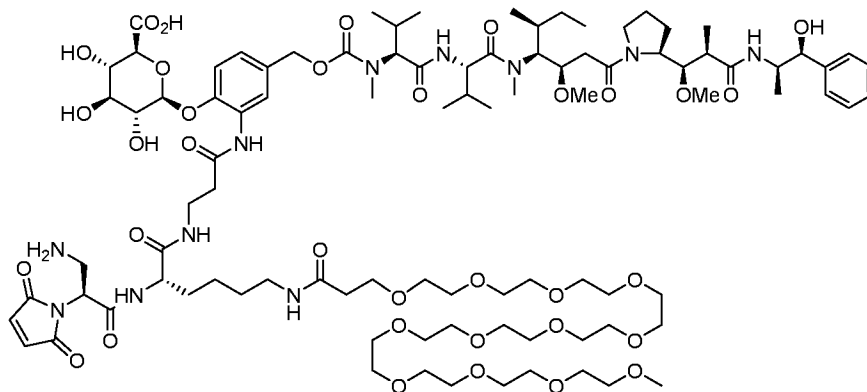


или его соль, где промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 9 и соединение Формулы v, необязательно в солевой форме, имеют структуры:

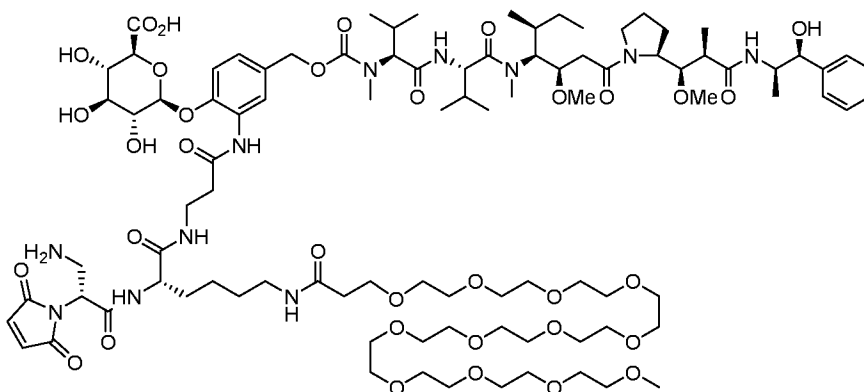


и при этом другие промежуточные соединения лекарственный препарат-линкер Формулы 4, Формулы 5, Формулы 6, Формулы 7 и Формулы 8 являются такими, как описано в п. 22,

в частности, соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 10 имеет структуру:

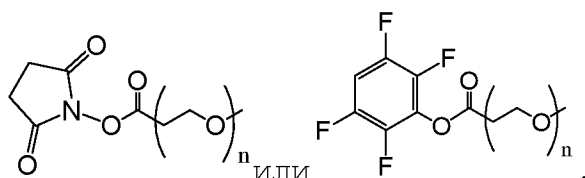


ИЛИ



14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$, и/или каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, в частности, R^6 и R^7 представляют собой метил или этил, более конкретно, оба представляют собой метил.

15. Способ по любому из пп. 6-14, отличающийся тем, что соединение Формулы iv имеет структуру:



16. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что нижний индекс n составляет от 8 до 16,

где, в частности, нижний индекс n равен 12.

17. Способ по любому из пп. 6-16, отличающийся тем, что второй или третий агент для снятия защиты Z^2 или Z^3 представляет собой водосодержащий раствор кислоты, имеющей pK_a от 0 до 3,

в частности, водосодержащий раствор кислоты представляет собой водосодержащий раствор трифторуксусной кислоты или трихлоруксусной кислоты.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что реактив Гриньяра в пригодном спиртосодержащем растворителе имеет формулу R^9MgX , и галогенид алкоксимагния в пригодном спиртосодержащем растворителе имеет формулу R^9OMgX , где R^9 представляет собой C_1-C_4 алкил или фенил; и X представляет собой I, Br или Cl,

в частности, реактив Гриньяра представляет собой $MeMgI$ или $MeMgCl$, галогенид алкоксимагния представляет собой $MeOMgI$ или

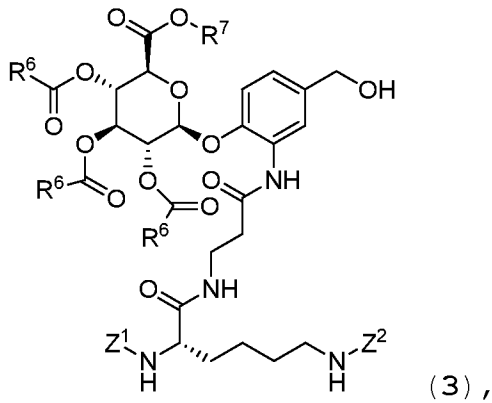
MeOMgCl, и спиртосодержащий растворитель содержит C₁-C₄ спирт, более конкретно, спиртосодержащий растворитель представляет собой смесь 1:1 (об./об.) метанола и ТГФ.

19. Способ по любому из пп. **1-18**, отличающийся тем, что первый агент для снятия защиты Z¹ представляет собой водосодержащий раствор LiOH.

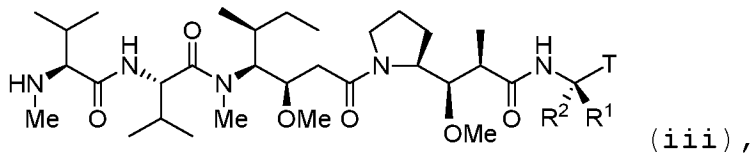
20. Способ по любому из пп. **6-19**, отличающийся тем, что первый активирующий агент для указанного приведения в контакт соединения Формулы **iv** представляет собой раствор: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC·HCl), 2-этоксид-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ), (1-циано-2-этоксид-2-оксоэтилиденаминоокси) диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфата (COMU), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида/N-гидроксисукцинимид, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU), дифенилфосфорилазида (DPPA), хлор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния тетрафторбората, фтор-N,N,N',N'-бис(тетраметилен)формаидиния гексафторфосфата, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида, 1,1'-карбонилдиимидазола, 2-хлор-1,3-диметилимидазолидиния тетрафторбората, (бензотриазол-1-илокси) трипирролидинофосфония гексафторфосфата, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата, 2-хлор-1-метилпиридиния йодида или пропилфосфонового ангидрида, в частности, раствор EDC·HCl, EEDQ или COMU, более конкретно, раствор COMU.

21. Способ по п. **11**, отличающийся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы **4** или его соль получают способом, включающим стадию:

приведения в контакт соединения Формулы **3**, имеющего структуру:



или его соли в пригодном растворителе с ауристатиновым соединением Формулы **iii**, имеющим структуру:



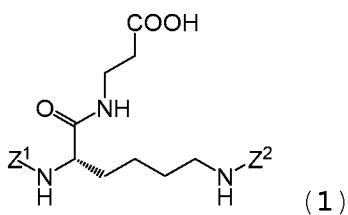
в присутствии карбаматного связующего агента, в частности, карбаматный связующий агент представляет собой раствор фосгена, трихлорметилхлорформиата (дифосген) и бис(трихлорметил)карбоната (трифосген), 1,1'-карбонилдиимдазола (CDI) или 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT), более конкретно, раствор 1,1'-карбонил-ди-(1,2,4-триазола) (CDT),

причем указанное приведение в контакт с соединением Формулы **3** обеспечивает получение промежуточного соединения лекарственный препарат-линкер Формулы **4** или его соли.

22. Способ по п. **21**, отличающийся тем, что соединение Формулы **3** получают способом, включающим стадию:

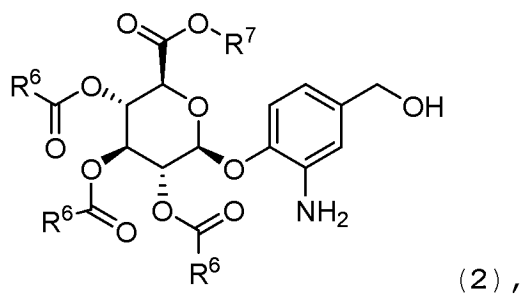
приведения в контакт прекурсора параллельного соединительного звена (L_p') Формулы **1**, или его соли, и соединения Формулы **2** в пригодном растворителе в присутствии активирующего агента по п. **32**,

где соединение L_p' Формулы **1** имеет структуру:



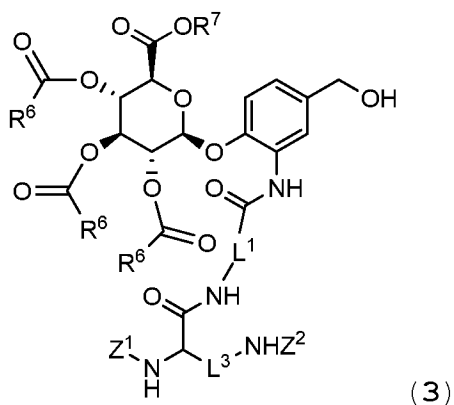
или его соль, где каждый из Z^1 и Z^2 независимо представляет собой пригодную аминозащитную группу; и

соединение Формулы 2 имеет структуру:



причем указанное приведение в контакт обеспечивает получение соединения Формулы 3 или его соли.

23. Соединение Формулы 3, имеющее структуру:



или его соль, где:

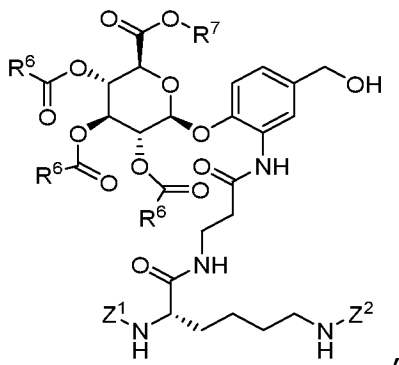
L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло, в частности, L^1 и L^3 независимо представляют собой C_1-C_4 алкилен;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты,

в частности, каждый R^6 представляет собой C_1-C_4 алкил или необязательно замещенный фенил, и/или R^7 представляет собой метил

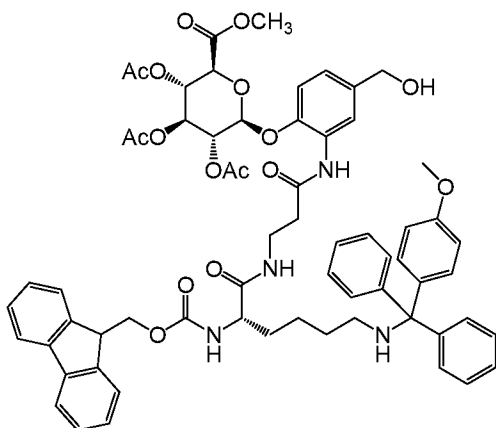
или этил, более конкретно, каждый R^6 и R^7 представляет собой метил, или

Формула 3 имеет структуру:

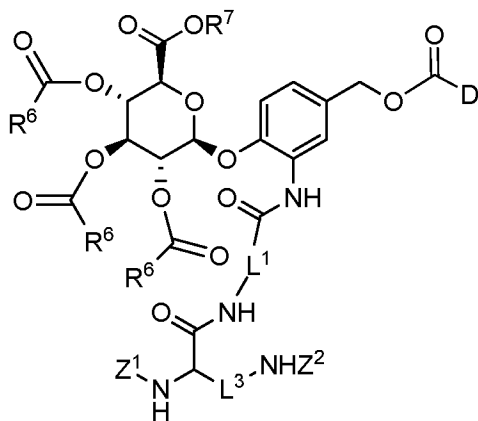


где Z^1 и Z^2 независимо представляют собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу,

в частности, Z^1 и/или Z^2 представляет собой флуоренилметилоксикарбонил (FMOC) и/или 4-метокситритил (MMTr), более конкретно, соединение Формулы 3 имеет структуру:



24. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 4:



(4),

или его соль, где:

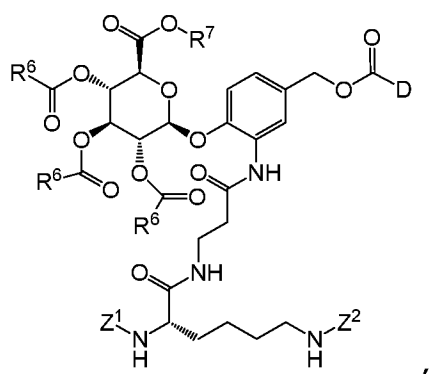
D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

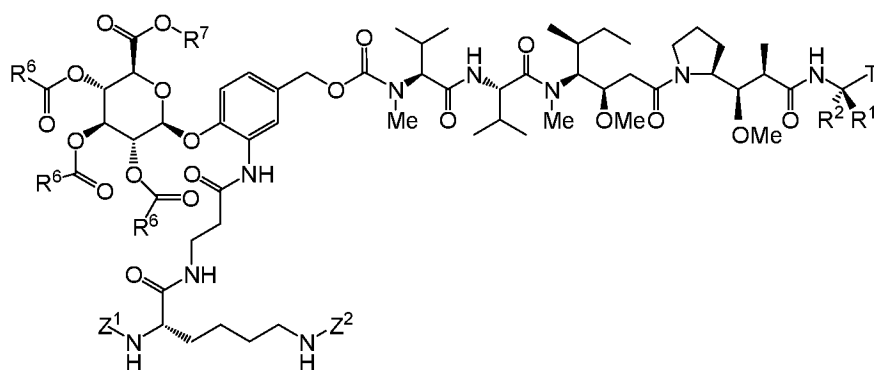
каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой первую и вторую пригодную аминозащитную группу,

в частности, Z^2 представляет собой MMTr, и/или соединение Формулы 4 или его соль, имеет структуру:



более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 4, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



где

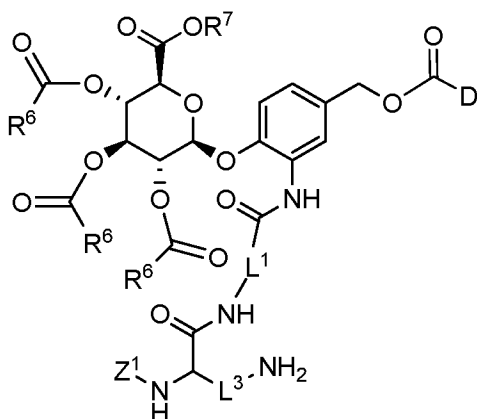
R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и

T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)$, R^5 и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил.

25. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеет структуру Формулы 5:



(5),

или его соль, где:

D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

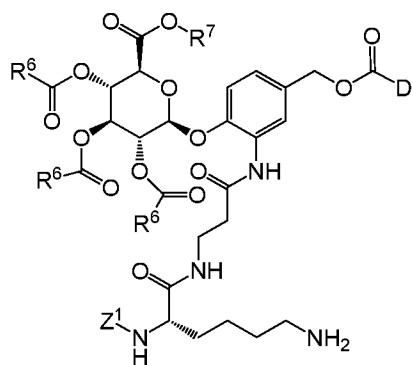
L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из обязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, обязательно замещенного C_4 - C_{20} гетероалкилена, обязательно замещенного C_3 - C_8 карбоцикло, обязательно замещенного C_6 - C_{10} арилена, обязательно замещенного C_5 - C_{10} гетероарилена и обязательно замещенного C_3 - C_8 гетероцикло;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой обязательно замещенный C_1 - C_8 алкил, обязательно замещенный

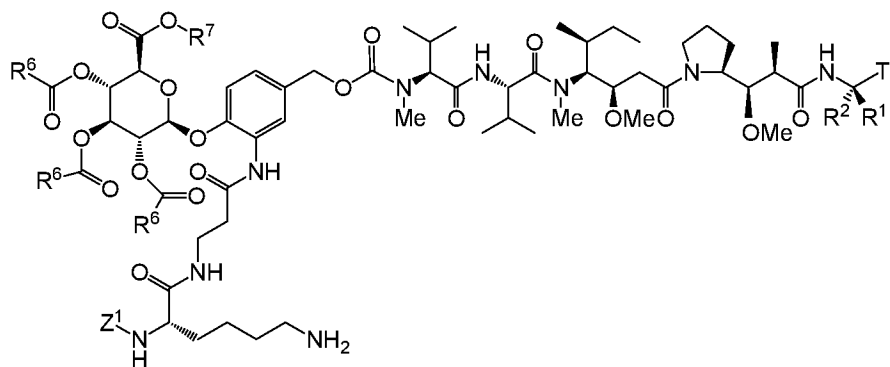
C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты; и

Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу,

в частности, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 5, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 5, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



где

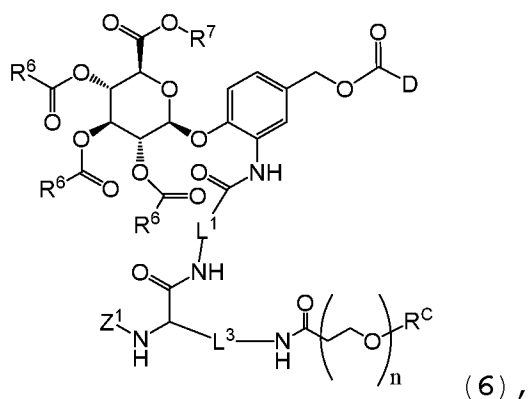
R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и

T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил.

26. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер, имеющее структуру Формулы 6:



или его соль, где:

D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

L^1 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

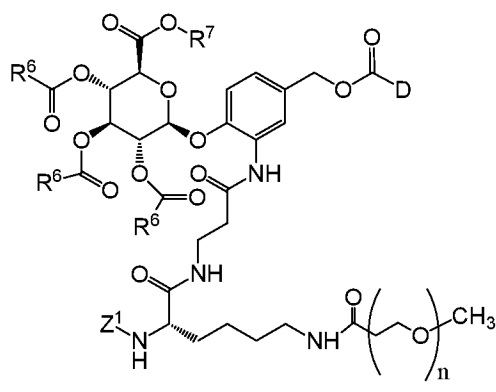
каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой необязательно замещенный C_1-C_8 алкил, необязательно замещенный C_6-C_{10} арилен или необязательно замещенный C_5-C_{10} гетероарилен, так что $R^6C(=O)-$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для гидроксила, и $-OR^7$ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты;

Z^1 представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

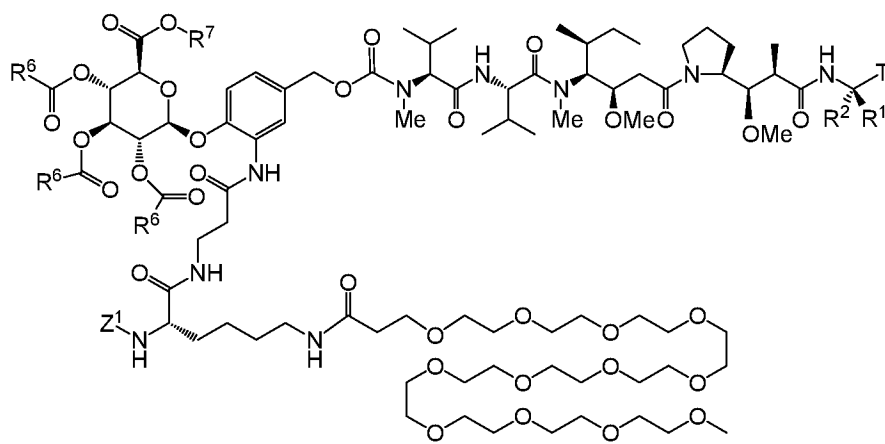
R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 1 до 24,

в частности, нижний индекс n равен 8 или 12, и/или промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 6, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер Формулы 6, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



где

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

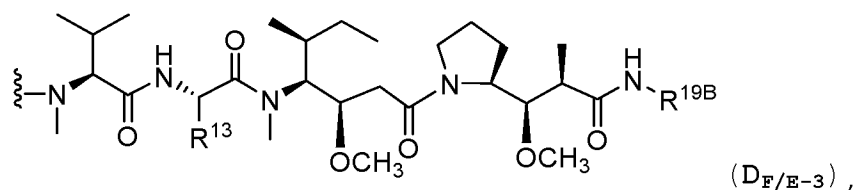
R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и

T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил.

27. Соединение по любому из пп. 23-26, отличающееся тем, что звено лекарственного препарата ауристатина (D) имеет любую из структур по п. 9,

в частности, Формулы $D_{F/E-3}$:

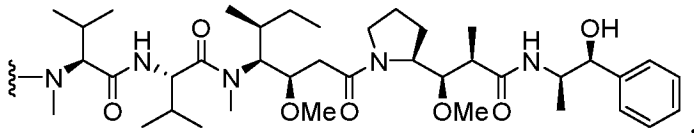


где

R^{13} представляет собой изопропил или $-CH_2-CH(CH_3)_2$; и

R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -триазол, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -хинолил или $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$,

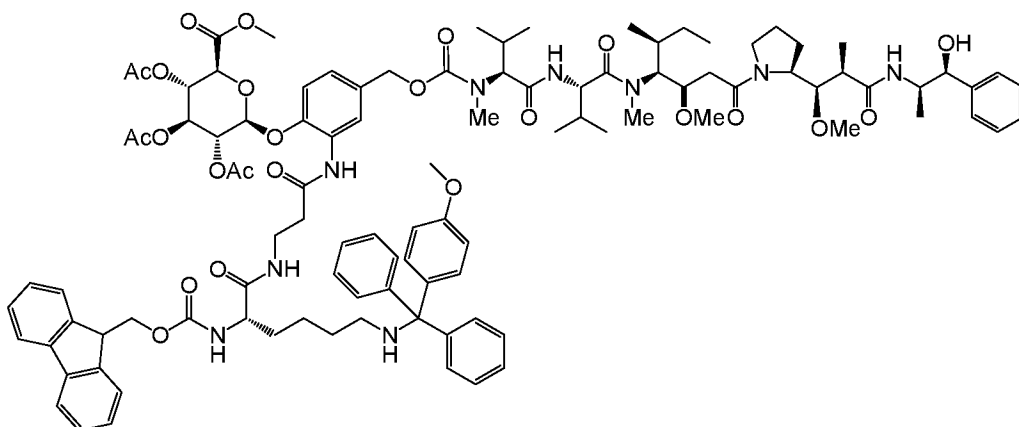
более конкретно,



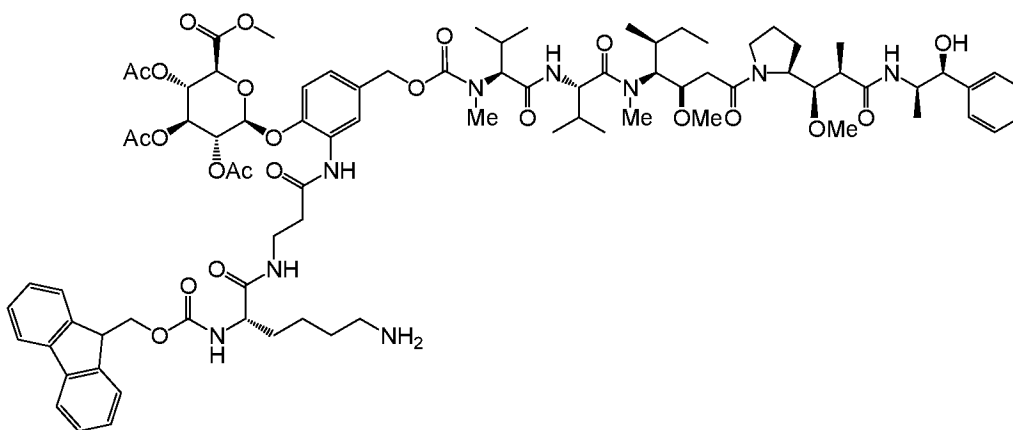
28. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по любому из пп. **24-27**, отличающееся тем, что каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, в частности, каждый из R^6 и R^7 представляет собой метил, или каждый из R^6 и R^7 представляет собой этил.

29. Промежуточное соединение лекарственный препарат-линкер по пп. **24**, **25** или **26**, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород или метил; R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-\text{CH}(\text{OR}^4)\text{R}^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, в частности, R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H , и T представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, и/или Z^1 представляет собой FMOC.

30. Промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер по п. **24**, отличающееся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер формулы **4** имеет структуру:

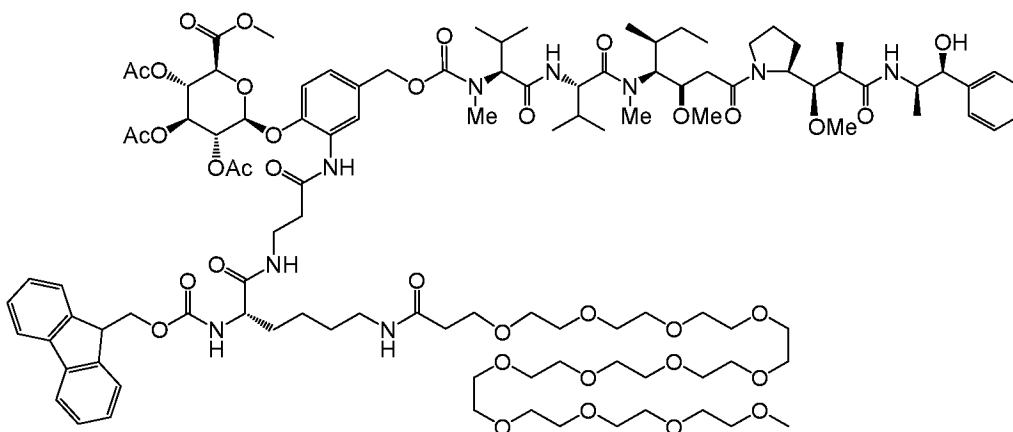


31. Промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер по п. **25**, отличающееся тем, что промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер формулы **5** имеет структуру:

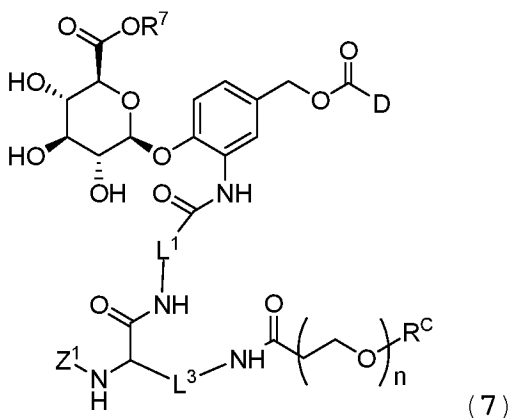


или его соль.

32. Промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер по п. 26, отличающееся тем, что соединение Формулы 6 имеет структуру:



33. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер Формулы 7, имеющее структуру:



или его соль,

где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина,

каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно

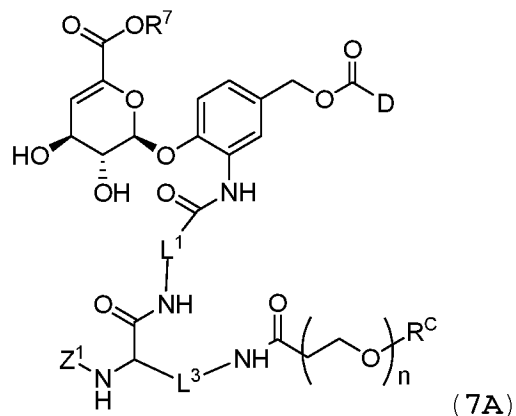
замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен, так что -OR⁷ образует сложноэфирную функциональную группу, которая является пригодной защитной группой для карбоновой кислоты, в частности, R⁷ представляет собой метил;

Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и
нижний индекс n составляет от 2 до 24,

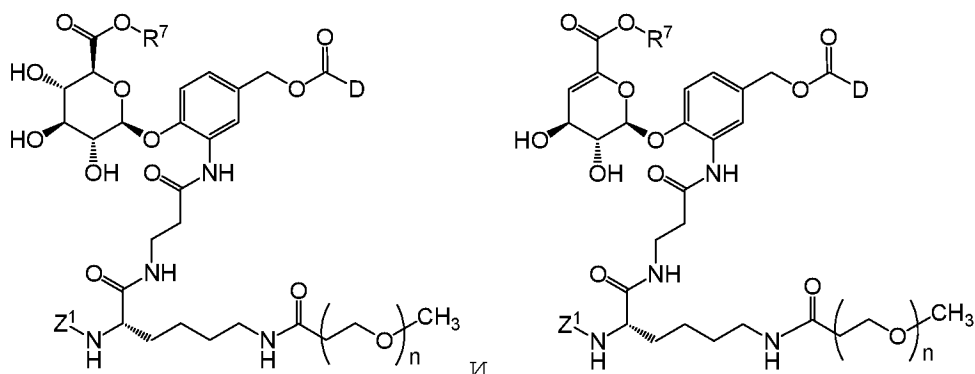
причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат - линкер формулы 7A, имеющего структуру:



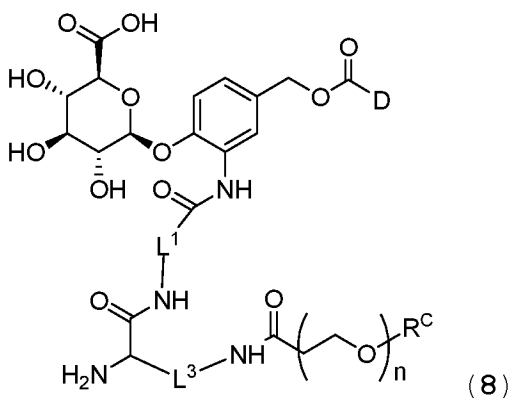
или его соль,

где переменные группы являются такими, как определено ранее,

в частности, Z¹ представляет собой FMOC, и/или промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер формулы 7 и формулы 7A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



34. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат - линкер формулы 8, имеющее структуру:



или его соль,

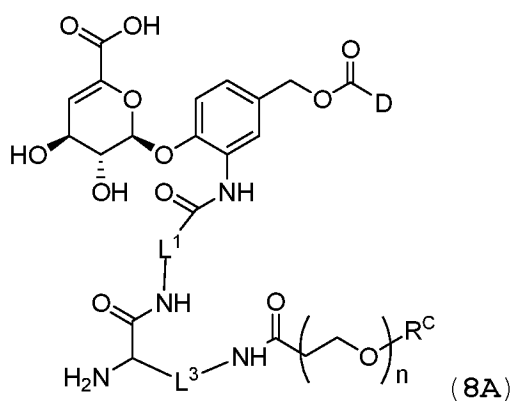
где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина,

каждый из L^1 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

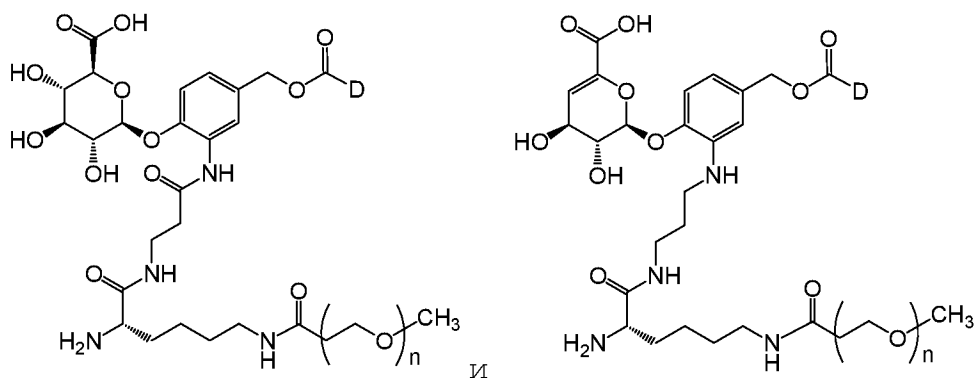
причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас., конкретнее, не более чем от около 3% мас. до 4% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат - линкер формулы 8А, имеющего структуру:



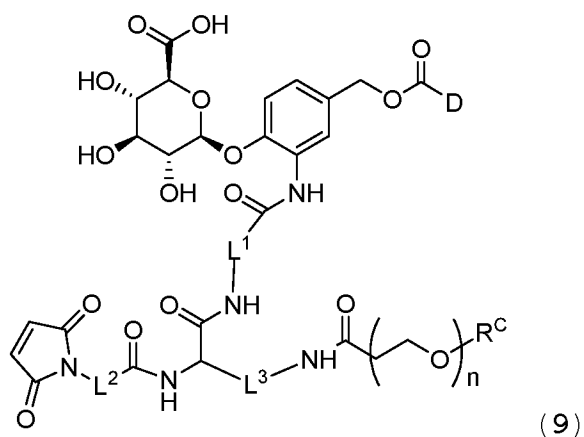
или его соли,

где переменные группы являются такими, как определено ранее,

в частности, промежуточные соединения лекарственный препарат - линкерформулы 8 и Формулы 8A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



35. Композиция, содержащая промежуточное соединение лекарственный препарат - линкерили соединение лекарственный препарат - линкерформулы 9, имеющее структуру:



или его соль,

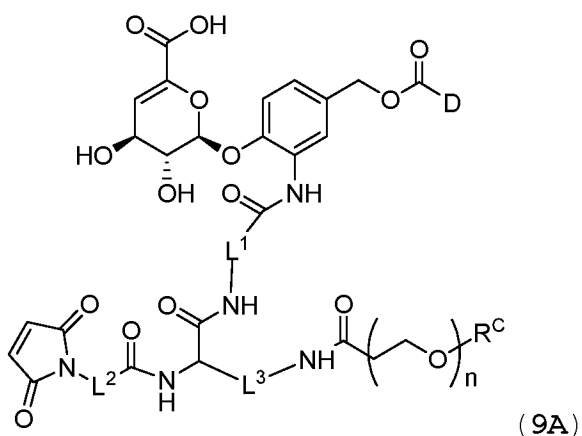
где D представляет собой звено лекарственного препарата ауристинина,

каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

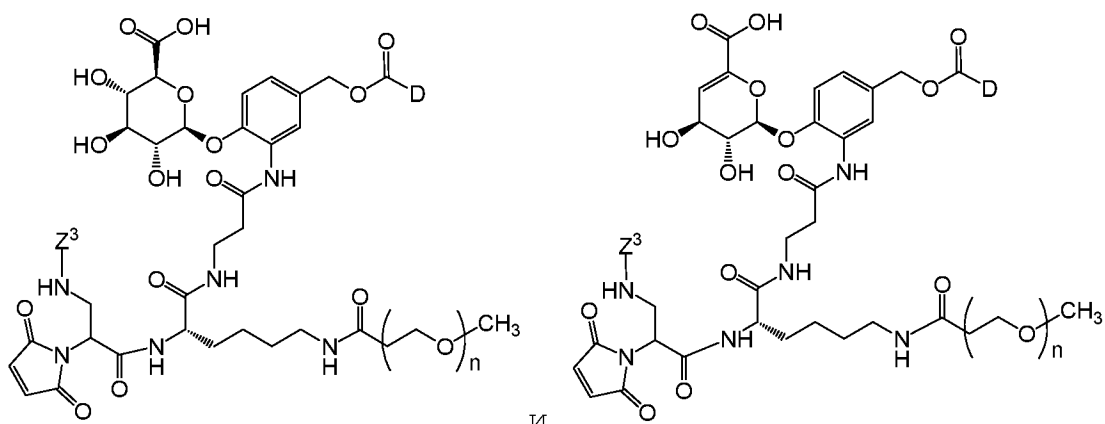
причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более 5% мас. промежуточного соединения лекарственный препарат - линкерили соединения лекарственный препарат - линкер формулы **9A**, имеющего структуру:



или его соли,

где переменные группы являются такими, как определено ранее,

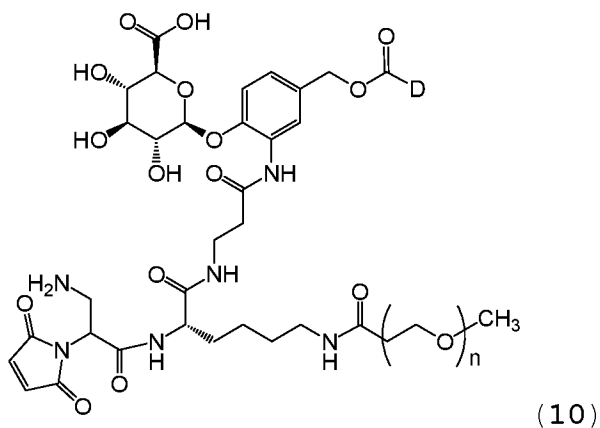
в частности, промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер или соединения лекарственный препарат-линкер формулы **9** и формулы **9A** или, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



где

Z³ представляет собой третью аминозащитную группу, которая является кислотонеустойчивой, в частности, карбамат формулы - C(=O)O-R⁸, где R⁸ представляет собой C₁-C₄ алкил или необязательно замещенный фенил.

36. Композиция, содержащая соединение лекарственный препарат - линкер формулы **10**, имеющее структуру:

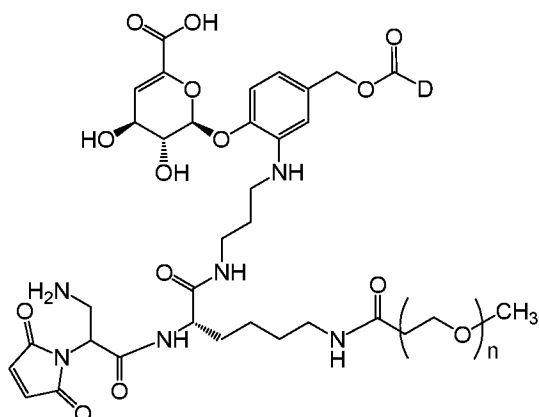


или его соль, где:

D представляет собой звено ауристатинового лекарственного препарата; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

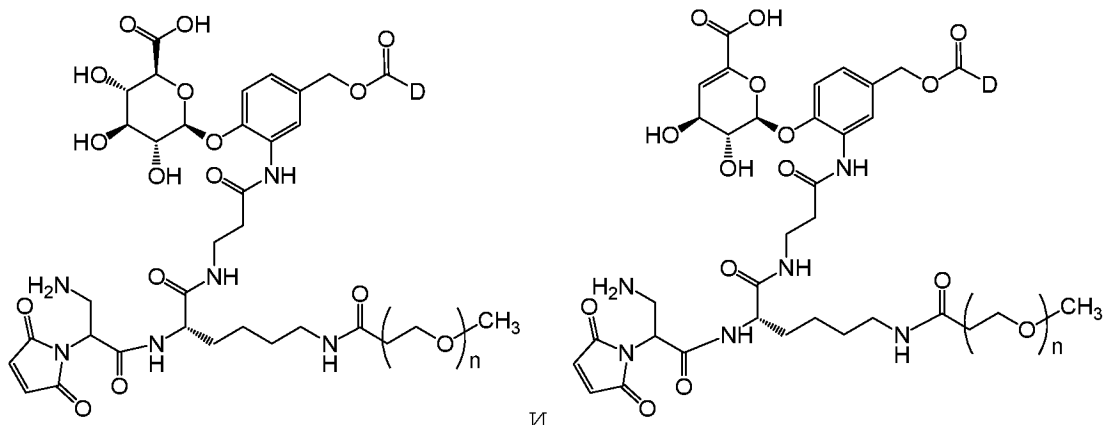
причем указанная композиция дополнительно содержит не более чем около 10% мас., в частности, не более чем около 5% мас. соединения лекарственный препарат - линкер формулы **10A**, имеющего структуру:



или его соли,

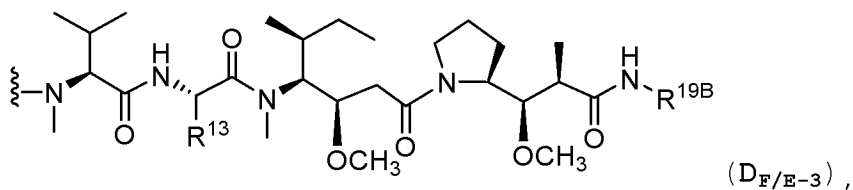
где переменные группы являются такими, как определено ранее,

в частности, соединения лекарственный препарат - линкерформулы 10 и Формулы 10А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



37. Композиция по любому из пп. 33-36, отличающаяся тем, что звено лекарственного препарата ауристатина (D) имеет любую из структур по п. 9,

в частности, Формулы D_{F/E-3}:

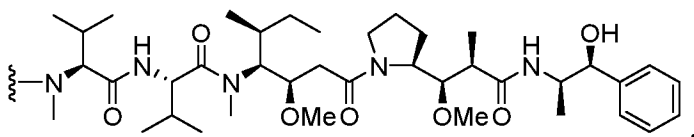


где

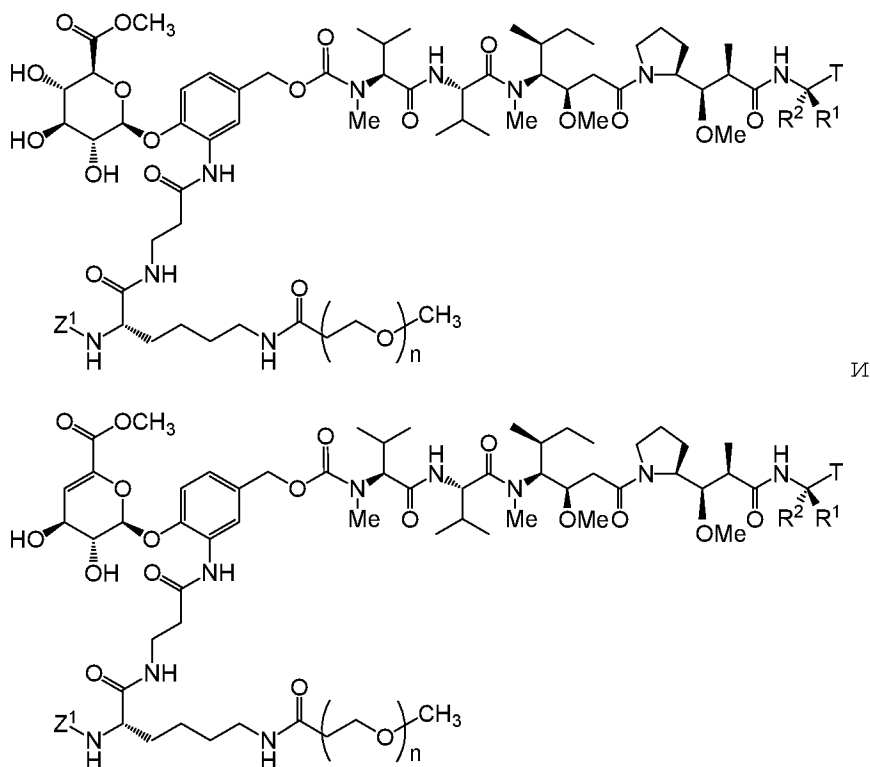
R¹³ представляет собой изопропил или -CH₂-CH(CH₃)₂; и

R^{19B} представляет собой -CH(CH₃)-CH(OH)Ph, -CH(CO₂H)CH₂Ph, -CH(CH₂Ph)-2-триазол, -CH(CH₂Ph)-2-пиридил, -CH(CH₂-п-Cl-Ph), -CH(CO₂Me)-CH₂Ph, -CH(CO₂Me)-CH₂CH₂SCH₃, CH(CH₂CH₂SCH₃)C(=O)NH-3-хинолил или -CH(CH₂Ph)C(=O)NH-п-Cl-Ph,

более конкретно,



38. Композиция по п. 33, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат - линкерформулы 7 и Формулы 7А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



где

Z^1 представляет собой FMOC;

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

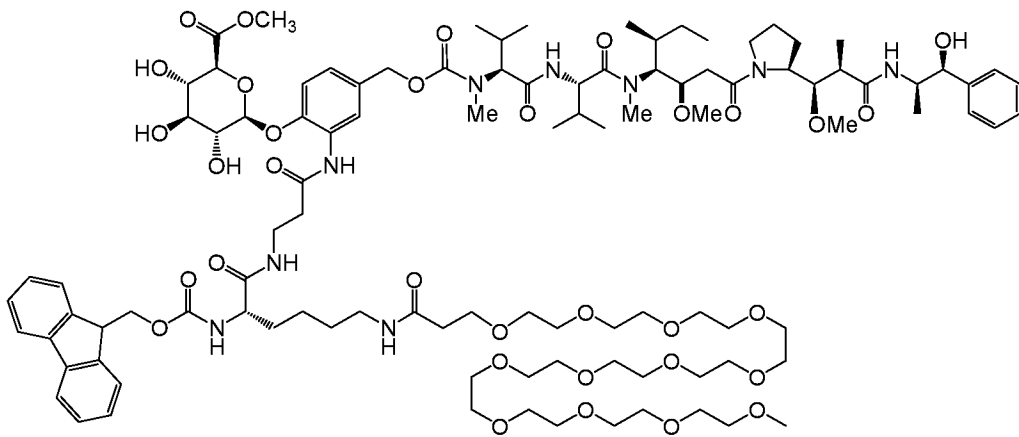
R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и

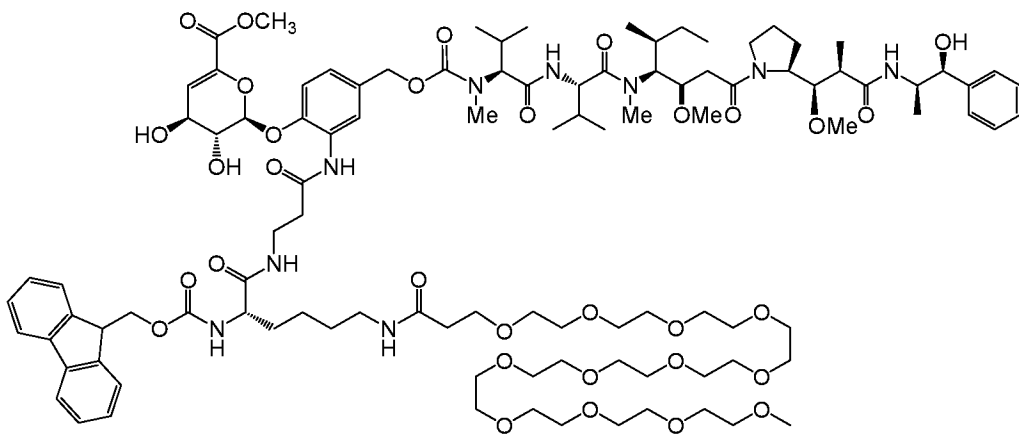
T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил,

в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12; и

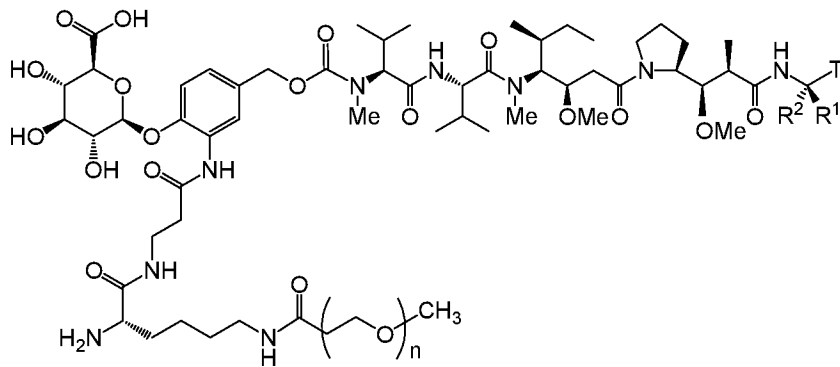
более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат - линкерформулы 7 и Формулы 7A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



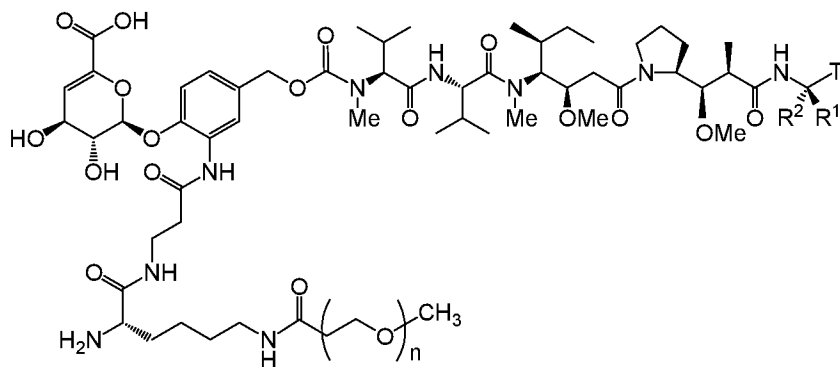
И



39. Композиция по п. 34, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер формулы 8 и формулы 8А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



И



где

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

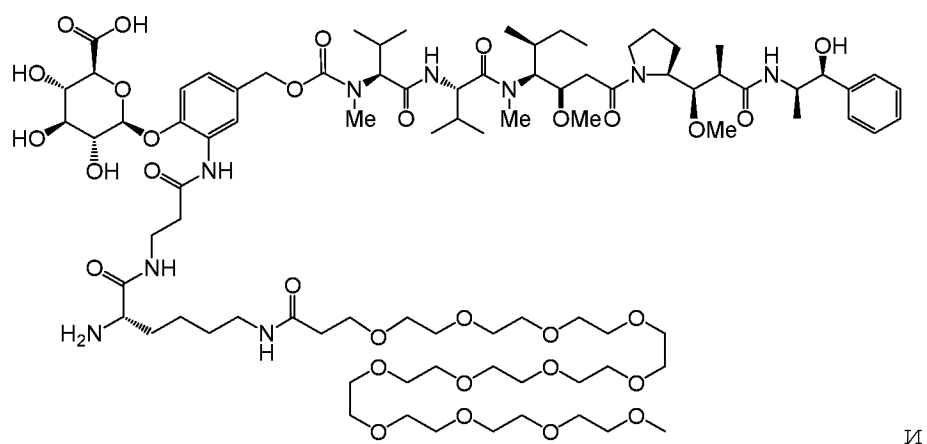
R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил;

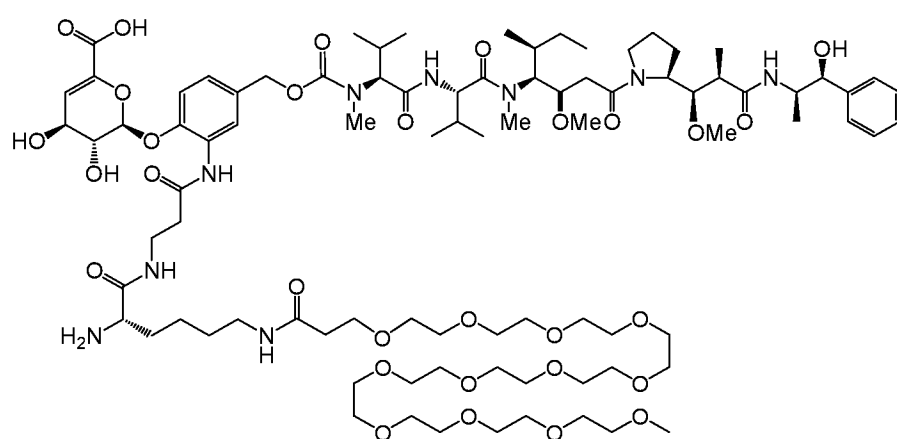
T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил,

в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

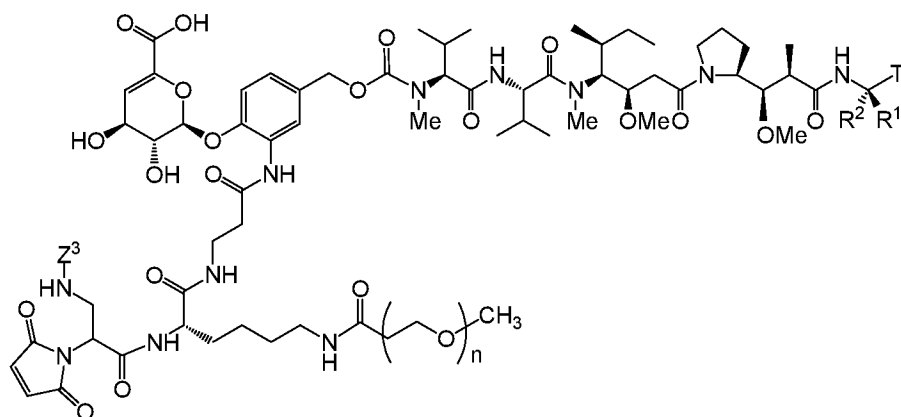
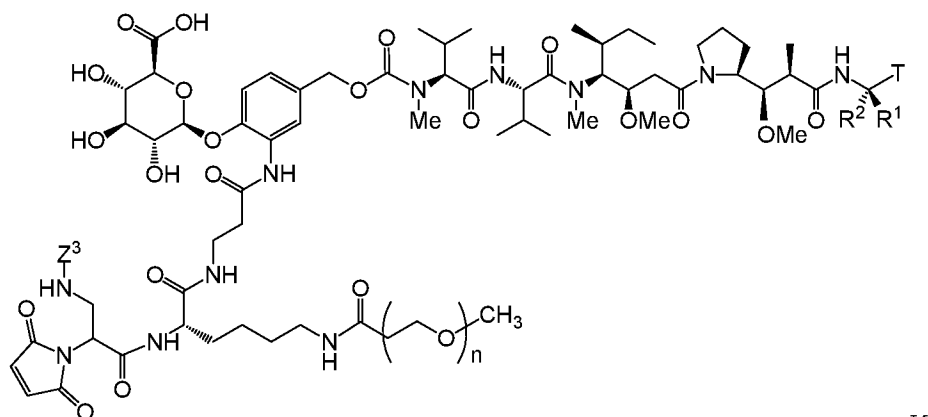
более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер формулы 8 и Формулы 8A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



и



40. Композиция по п. 35, отличающаяся тем, что промежуточные соединения лекарственный препарат - линкер или соединения лекарственный препарат - линкер Формулы 9 и Формулы 9A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



где

Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$;

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

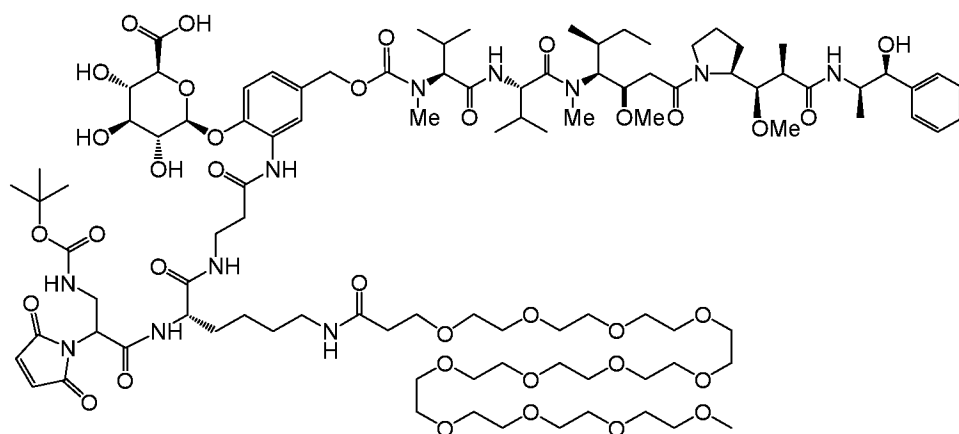
R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и

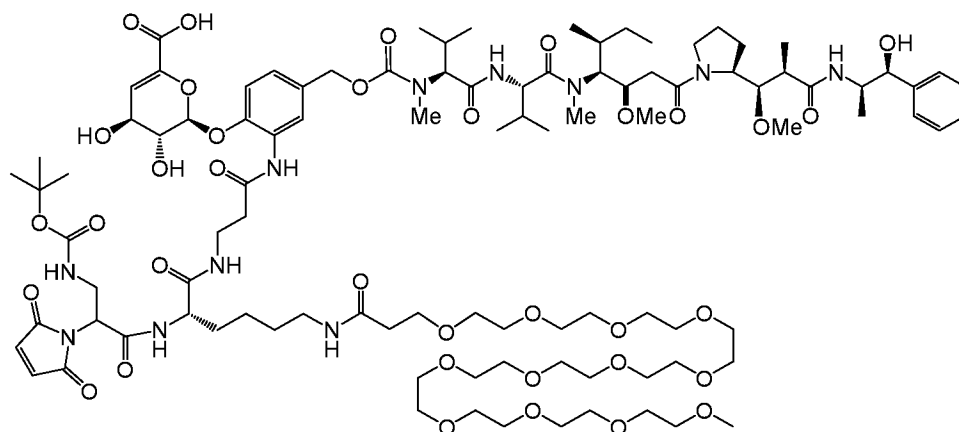
T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил,

в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

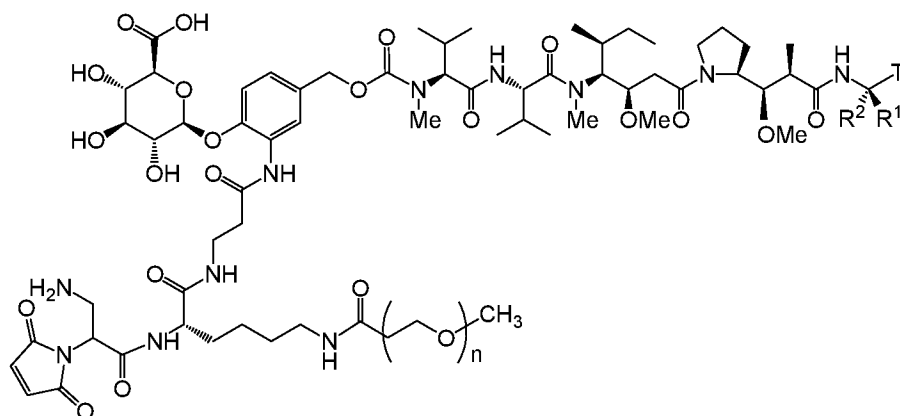
более конкретно, промежуточные соединения лекарственный препарат - линкерили соединения лекарственный препарат - линкер Формулы 9 и Формулы 9А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



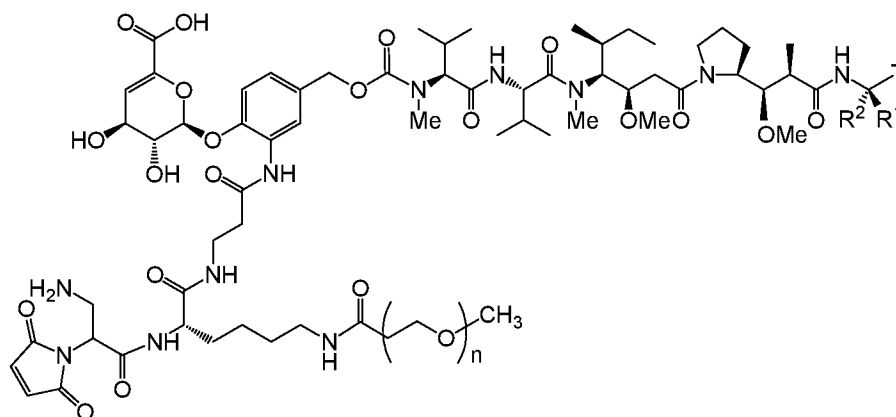
И



41. Композиция по п. 36, отличающаяся тем, что соединения лекарственный препарат - линкер формулы 10 и Формулы 10А, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



И



где

R^1 представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

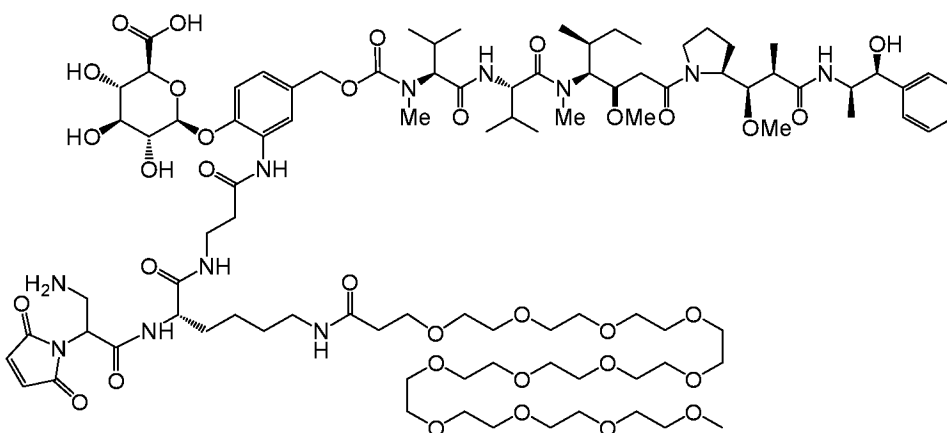
R^2 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

R^3 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_8 гетероциклил; и

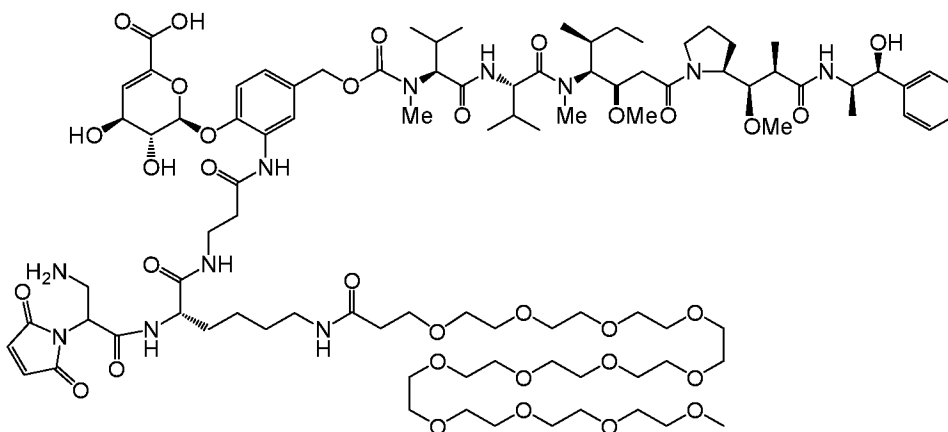
T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил или C_3 - C_6 гетероарил,

в частности, R^2 представляет собой водород; и T представляет собой $-CH(OR^4)R^5$; где R^4 представляет собой водород или метил, и R^5 представляет собой C_6 - C_{10} арил, более конкретно, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$, и/или нижний индекс n равен 8 или 12,

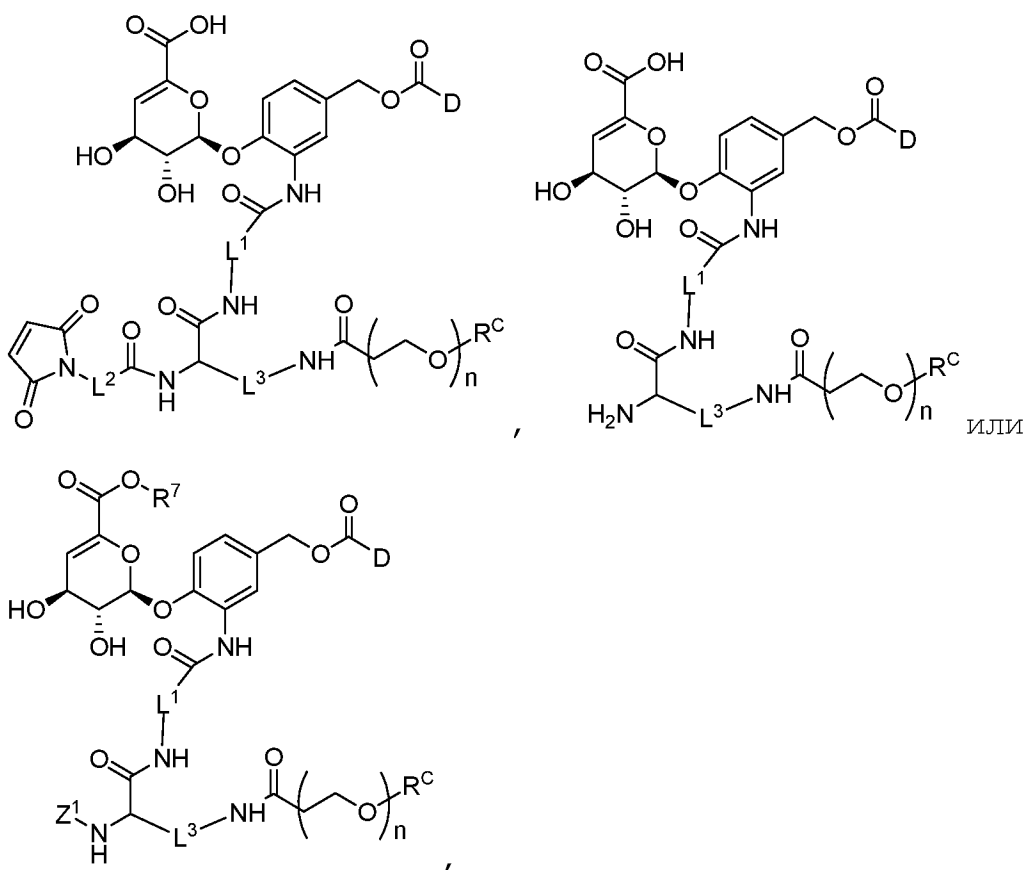
более конкретно, соединения лекарственный препарат - линкер формулы 10 и формулы 10A, необязательно в солевой форме, имеют структуры:



и



42. Промежуточное соединение лекарственный препарат - линкерили соединение лекарственный препарат - линкер, отличающееся тем, что указанное промежуточное соединение лекарственный препарат - линкерили соединение лекарственный препарат - линкер, необязательно в солевой форме, имеет структуру:



где

D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1 - C_{20} алкилена, необязательно

замещенного C₄-C₂₀ гетероалкилена, необязательно замещенного C₃-C₈ карбоцикло, необязательно замещенного C₆-C₁₀ арилена, необязательно замещенного C₅-C₁₀ гетероарилена и необязательно замещенного C₃-C₈ гетероцикло, в частности, L¹, L² и L³ независимо представляют собой C₁-C₄ алкил, и L² независимо представляет собой необязательно замещенный C₁-C₄ алкил;

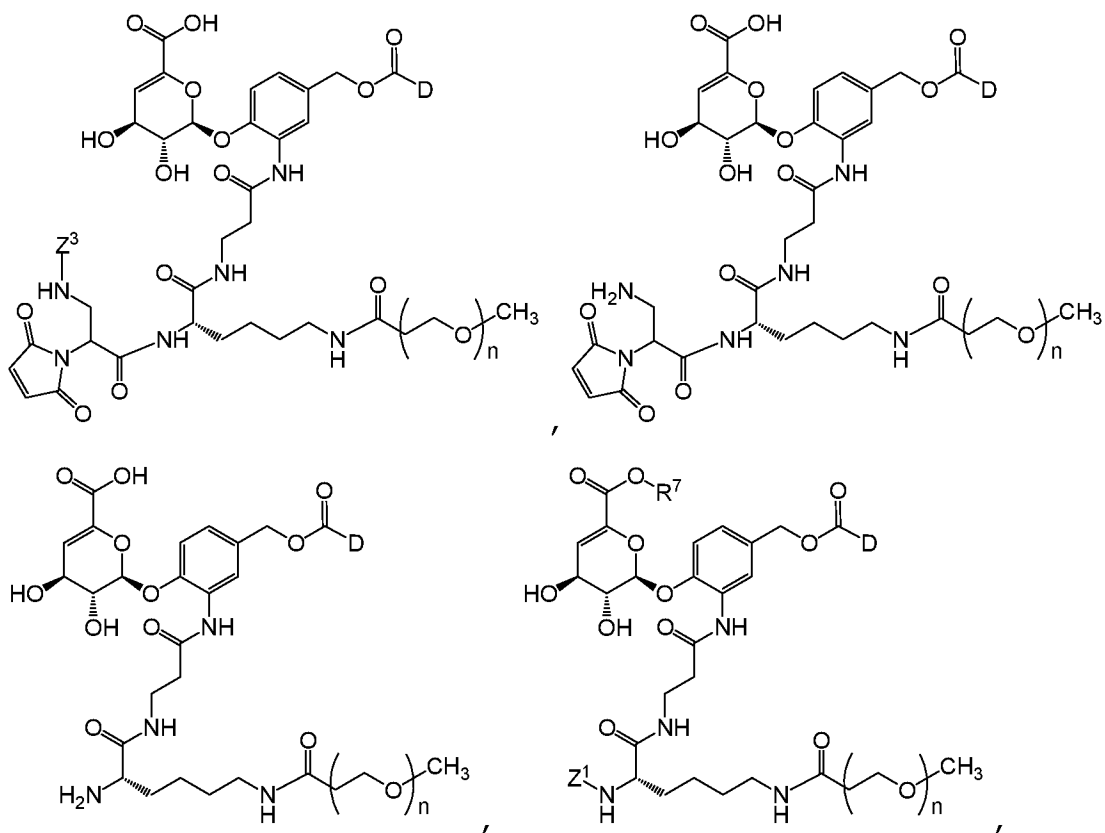
Z¹ представляет собой первую применимую аминозащитную группу;

R⁷ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₈ алкил, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арилен или необязательно замещенный C₅-C₁₀ гетероарилен;

R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ; и

нижний индекс n составляет от 2 до 24,

в частности, нижний индекс n равен 8 или 12, и/или промежуточное соединение лекарственный препарат - линкерили соединение лекарственный препарат - линкеримеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



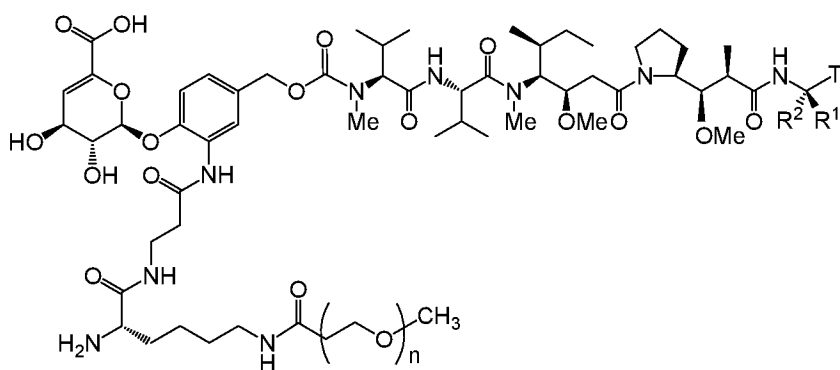
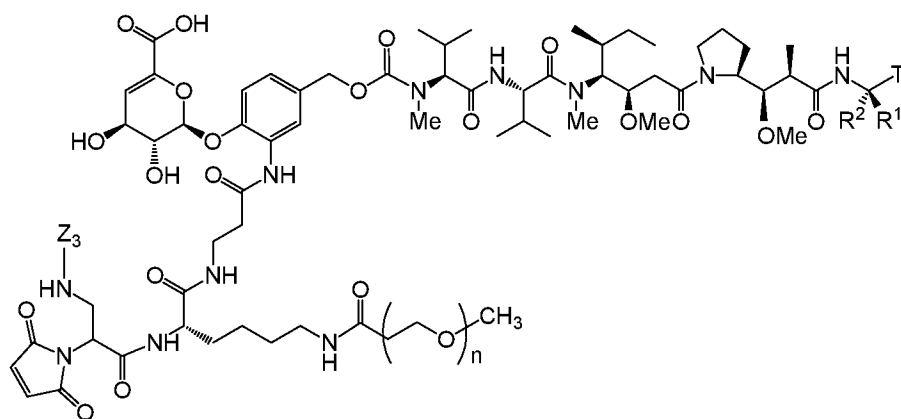
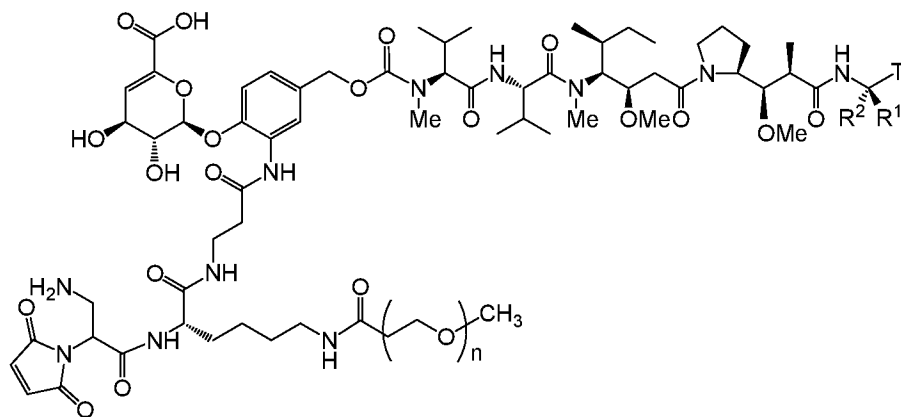
и их соли, где

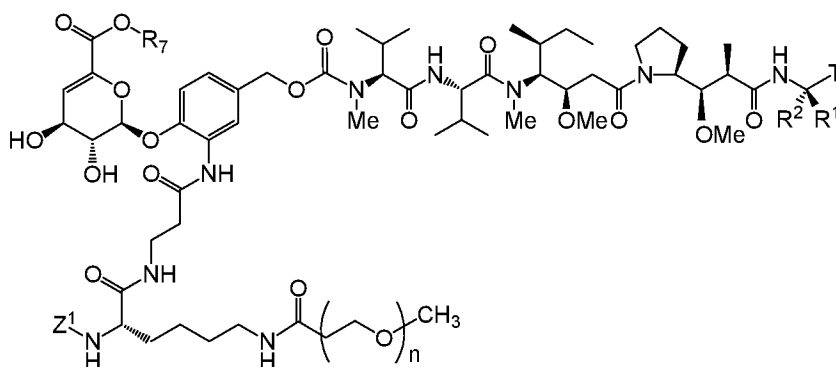
Z³ представляет собой кислотонеустойчивую аминозащитную группу, в частности, карбамат, имеющий структуру -C(=O)O-R⁸, где

R^8 представляет собой C_1 - C_4 алкил или необязательно замещенный фенил; и

R_7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, в частности, метил или этил.

43. Соединение по п. **42**, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из:





и его соли, где

R^7 представляет собой метил;

Z^1 представляет собой FMOC;

Z^3 представляет собой $-C(=O)O-t-Bu$;

R^1 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

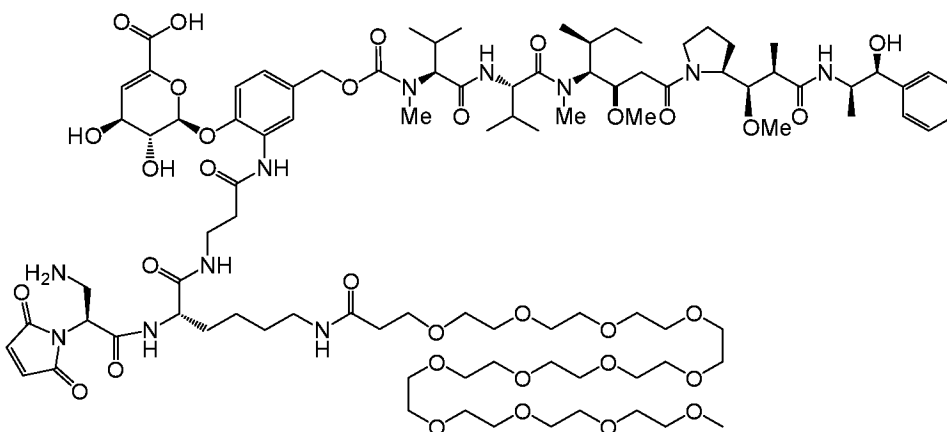
R^2 представляет собой H, C_1-C_4 алкил или $-CH_2-R^3$;

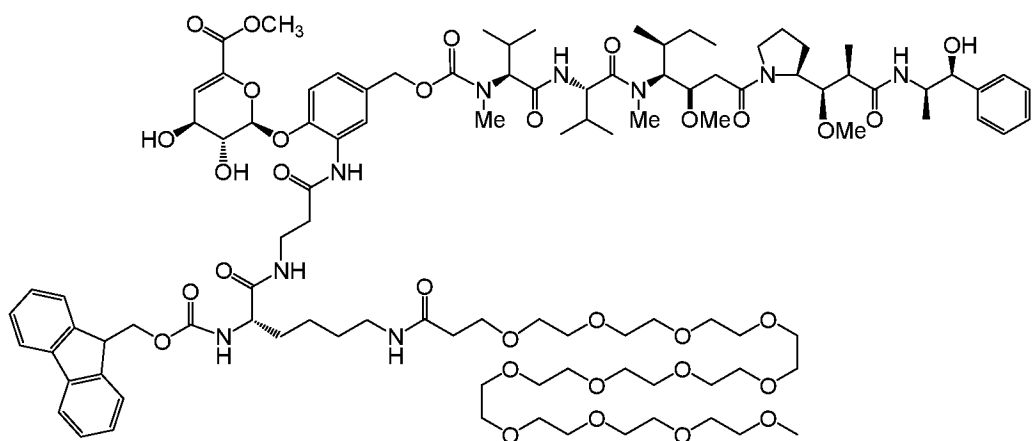
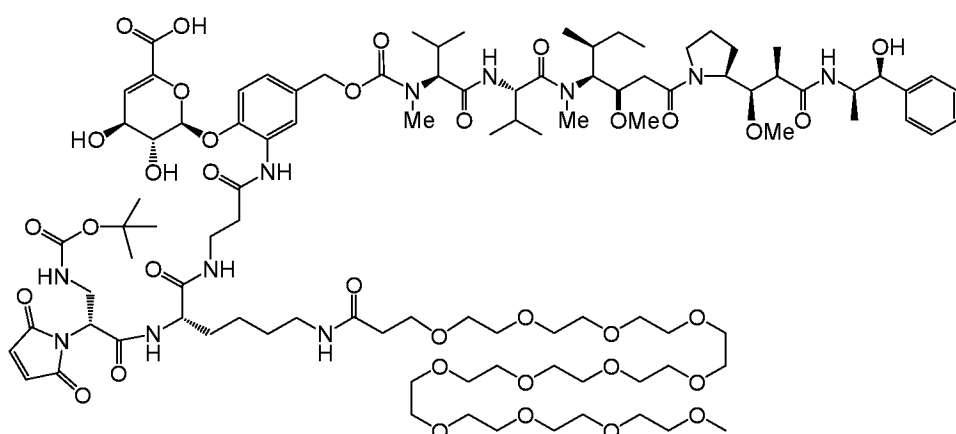
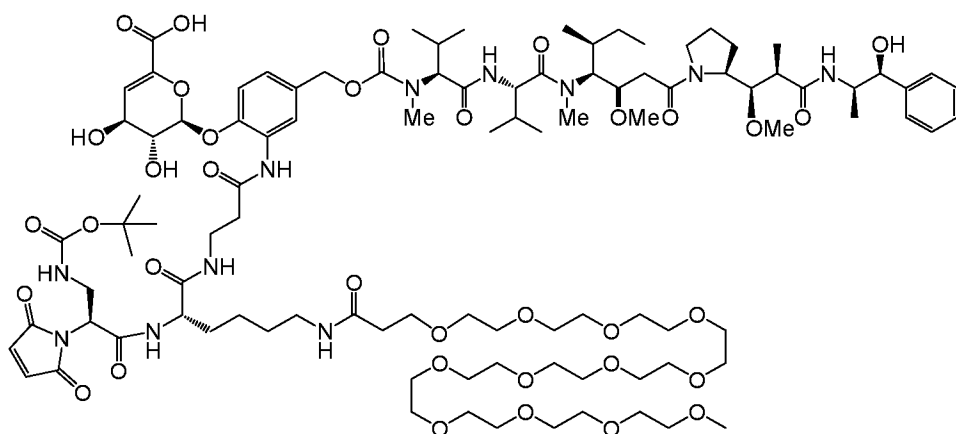
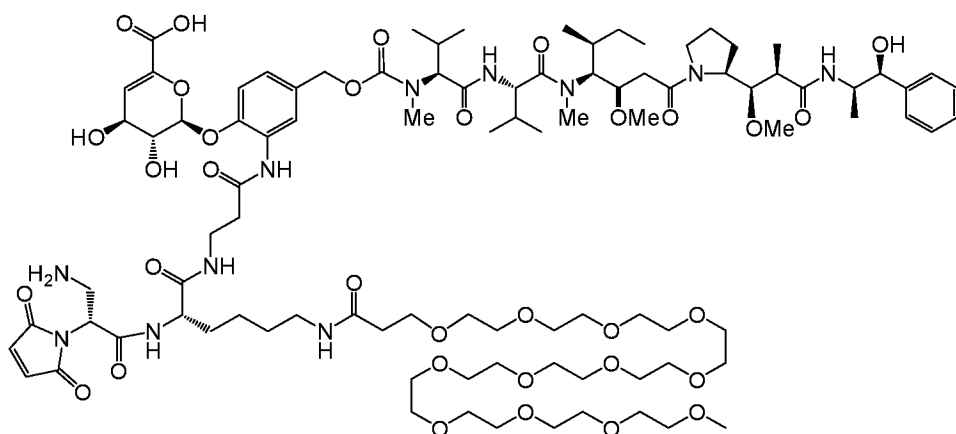
R^3 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_8 гетероциклил; и

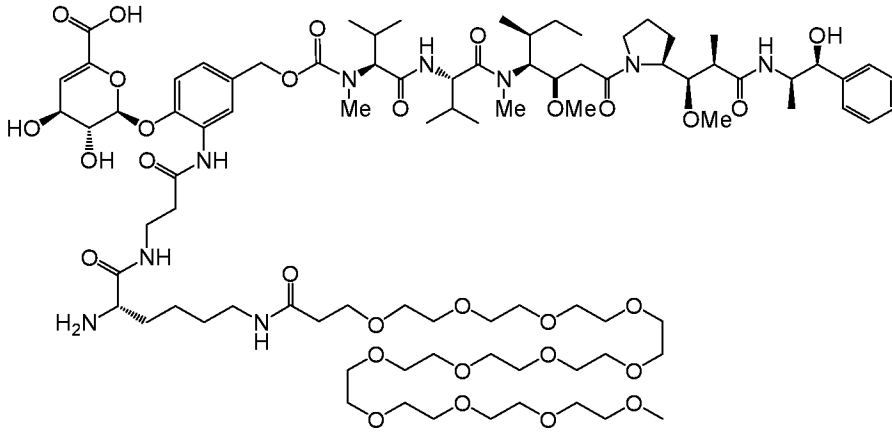
T выбран из группы, состоящей из $-CH(OR^4)R^5$ и $-C(=O)-OR^4$, где R^4 представляет собой H, C_1-C_4 алкил, и R^5 представляет собой C_6-C_{10} арил или C_3-C_6 гетероарил,

в частности, нижний индекс n равен 8 или 12, и/или R^1 представляет собой метил, R^2 представляет собой H, и T представляет собой $-CH(OH)Ph$,

более конкретно, промежуточное соединение лекарственный препарат - линкерили соединение лекарственный препарат - линкеримеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

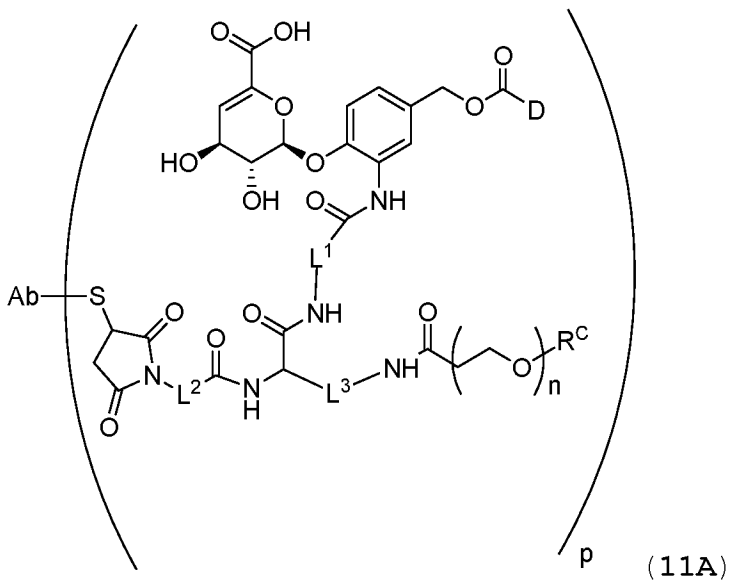
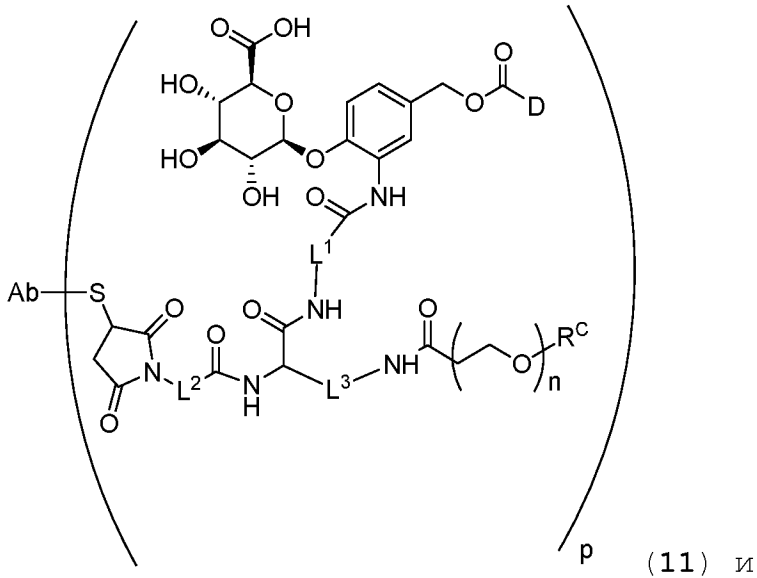






и их соли.

44. Композиция, содержащая конъюгаты антитела с лекарственным препаратом, представленные Формулой **11** и Формулой **11A**, имеющими структуры:



или их фармацевтически приемлемые соли, где

Ab представляет собой антитело;

S представляет собой атом серы из антитела;

D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из обязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, обязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, обязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, обязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, обязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и обязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

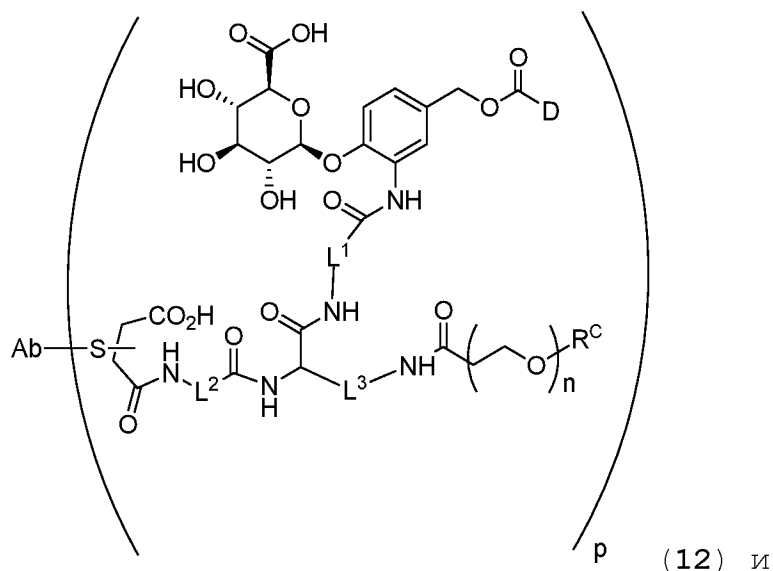
R^C представляет собой кэп-звено ПЭГ;

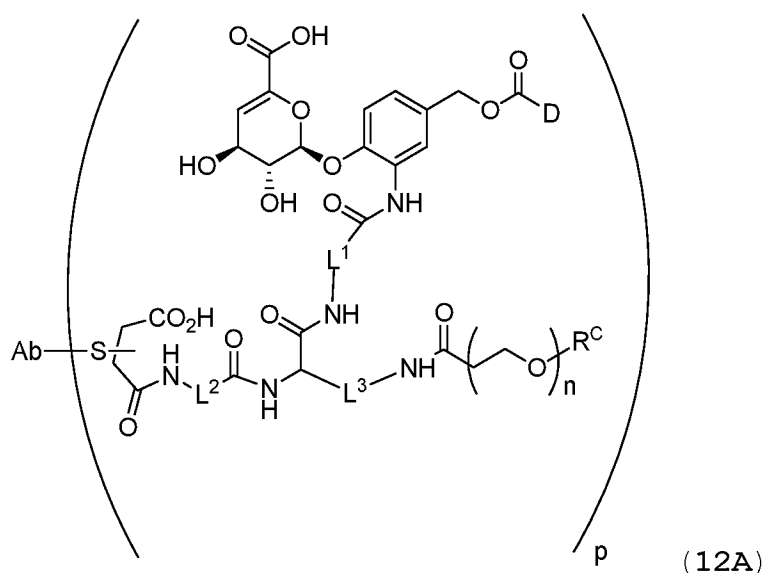
нижний индекс n составляет от 2 до 24; и

нижний индекс p составляет от около 1 до около 16,

причем указанная композиция содержит не более 10% мас., в частности, не более 5% мас. конъюгата антитела с лекарственным препаратом Формулы **11A**.

45. Композиция, содержащая конъюгаты антитела с лекарственным препаратом, представленные Формулой **12** и Формулой **12A**, обязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеющими структуры:





где

Ab представляет собой антитело;

S представляет собой атом серы из антитела;

фрагмент Ab-S- присоединен к атому углерода в положении α или β относительно функциональной группы карбоновой кислоты;

D представляет собой звено лекарственного препарата ауристатина;

L^1 , L^2 и L^3 независимо выбраны из группы, состоящей из необязательно замещенного C_1-C_{20} алкилена, необязательно замещенного C_4-C_{20} гетероалкилена, необязательно замещенного C_3-C_8 карбоцикло, необязательно замещенного C_6-C_{10} арилена, необязательно замещенного C_5-C_{10} гетероарилена и необязательно замещенного C_3-C_8 гетероцикло;

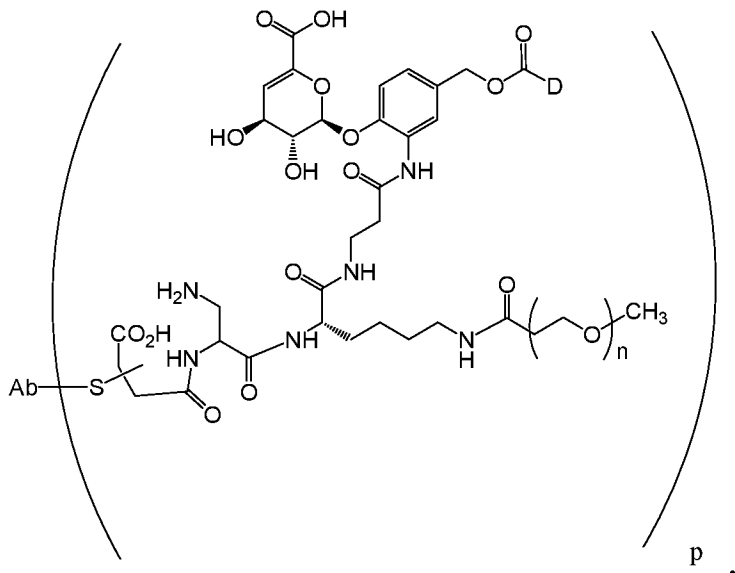
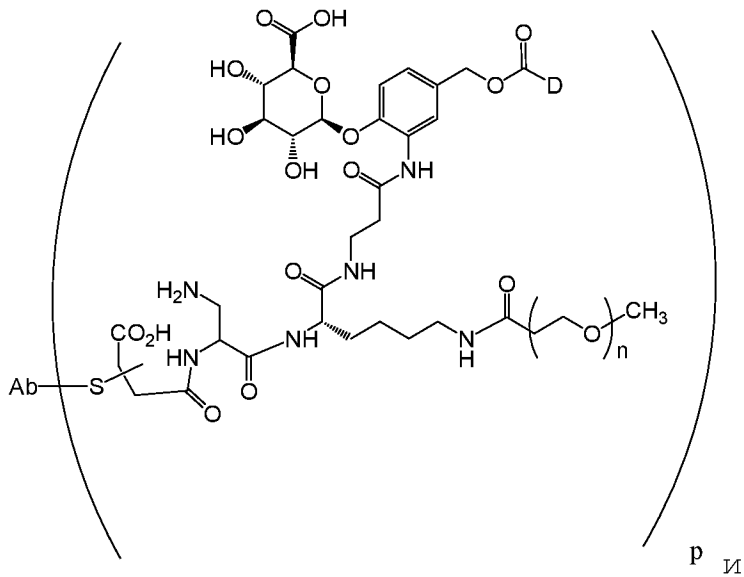
R^c представляет собой кэп-звено ПЭГ;

нижний индекс n составляет от 2 до 24; и

нижний индекс p составляет от около 1 до около 16,

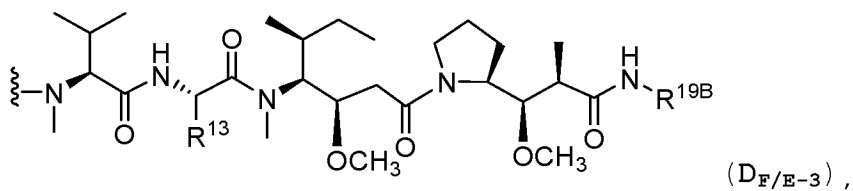
причем указанная композиция содержит не более 10% мас. конъюгата антитела с лекарственным препаратом Формулы 12А,

в частности, конъюгаты антитела с лекарственным препаратом Формулы 12 и Формулы 12А, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:



46. Композиция или соединение по п. 44 или 45, отличающиеся тем, что звено лекарственного препарата ауристатина имеет любую из структур по п. 9,

в частности, D имеет структуру Формулы $D_{F/E-3}$:

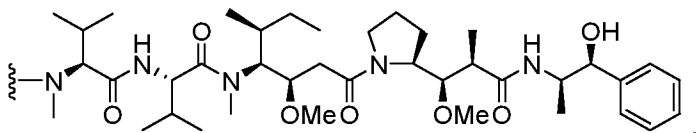


где

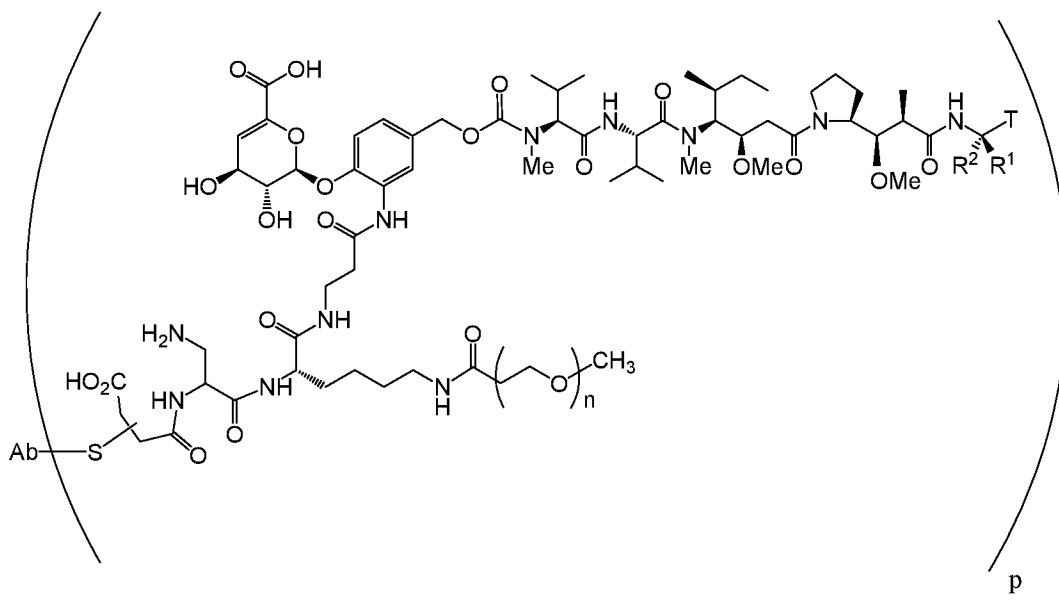
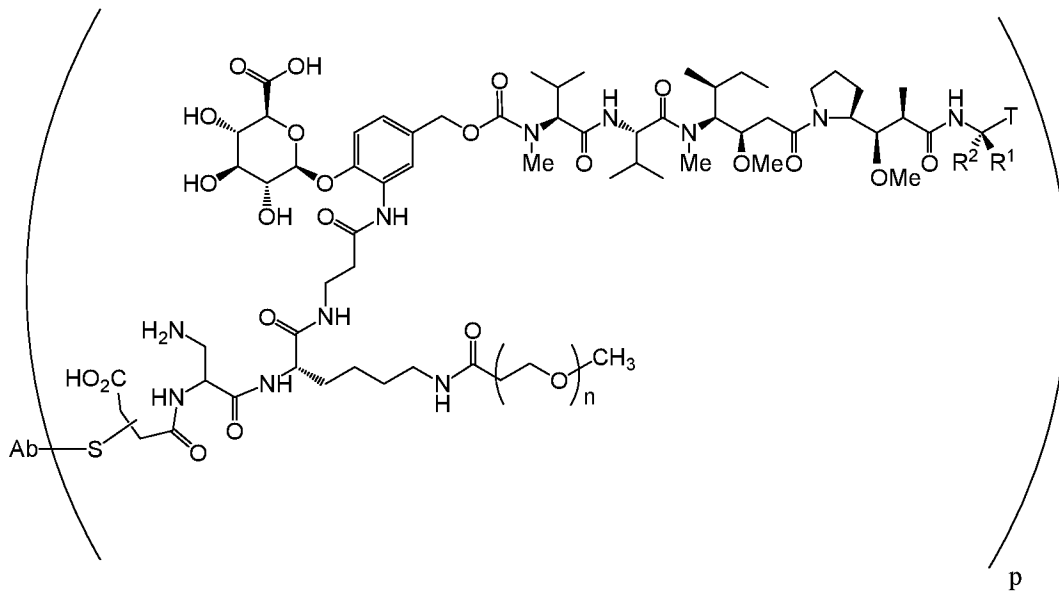
R^{13} представляет собой изопропил или $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; и

R^{19B} представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -триазол, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-2$ -пиридил, $-\text{CH}(\text{CH}_2-p\text{-Cl-Ph})$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-3$ -хинолил или $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-p\text{-Cl-Ph}$,

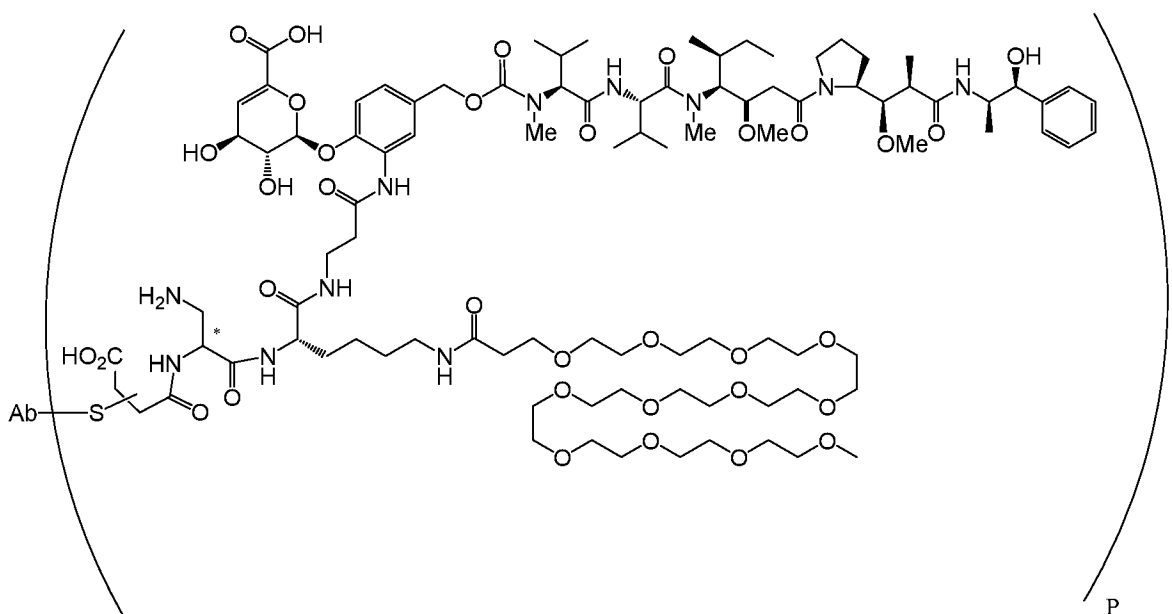
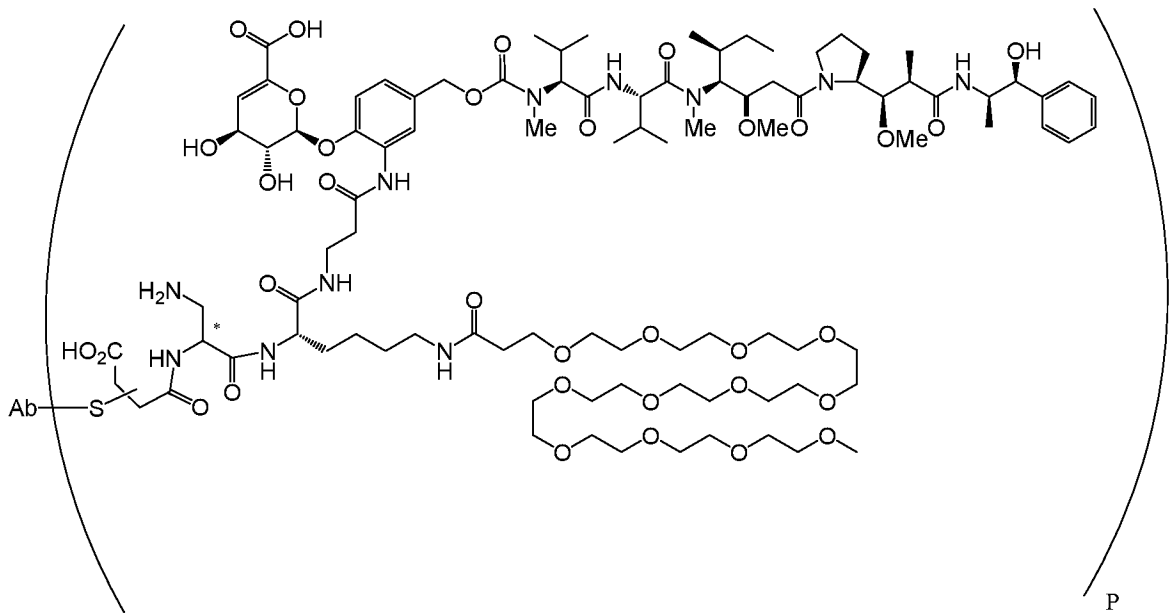
более конкретно, D имеет структуру:



47. Композиция по п. 45, отличающаяся тем, что конъюгаты антитела с лекарственным препаратом Формулы 12 и Формулы 12А, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:



в частности, конъюгаты антитела с лекарственным препаратом Формулы 12 и Формулы 12А, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, имеют структуры:



более конкретно, указанный атом углерода (*) находится преимущественно в S-конфигурации, и/или нижний индекс р составляет около 8.

48. Композиция по любому из пп. **44-47**, отличающаяся тем, что антитело может селективно связываться с опухолеассоциированным антигеном.

49. Композиция по п. **48**, отличающаяся тем, что опухолеассоциированный антиген состоит из внеклеточного домена белка или гликопротеина клеточной поверхности, с которым может связываться указанное антитело, в частности, указанный белок или гликопротеин клеточной поверхности представляет собой белок или гликопротеин патологической клетки, более конкретно, способный к

интернализации при связывании с соединением или композицией конъюгата антитела и лекарственного препарата.

50. Способ лечения субъекта, страдающего от гематологического злокачественного заболевания, в частности, лейкоза или лимфомы, более конкретно, В-клеточного злокачественного заболевания, включающий введение эффективного количества композиции по любому из пп. **44-49**.

По доверенности